



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Monitorización farmacoterapéutica de inhibidores de tirosina
quinasa en pacientes oncológicos

Autor:

Vanessa Domínguez Leñero

Directores:

Dra. Dña. Vanesa Escudero Ortiz
Dr. D. Antonio Brugarolas Masllorens

Murcia, junio de 2019



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Monitorización farmacoterapéutica de inhibidores de tirosina
quinasa en pacientes oncológicos

Autor:

Vanessa Domínguez Leñero

Directores:

Dra. Dña. Vanesa Escudero Ortiz

Dr. D. Antonio Brugarolas Masllorens

Murcia, junio de 2019



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. Dña. Vanesa Escudero Ortiz y el Dr. D. Antonio Brugarolas Masllorens, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Monitorización farmacoterapéutica de inhibidores de tirosina quinasa en pacientes oncológicos” realizada por Dña. Vanessa Domínguez Leñero en el Departamento de Oncología multidisciplinar, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 11 de Junio de 2019.

Dra. Dña. Vanesa Escudero Ortiz

Dr. D. Antonio Brugarolas Masllorens



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

**AUTHORIZATION OF THE DIRECTORS OF THE THESIS
FOR SUBMISSION**

Vanesa Escudero Ortiz PhD. and Antonio Brugarolas Masllorens PhD., as Directors of the Doctoral Thesis entitled "Therapeutic Drug Monitoring of tyrosine kinase inhibitors in cancer patients", conducted by Mrs. Vanessa Domínguez Leñero in the Department of Multidisciplinary Oncology, **authorize its presentation for processing.** Since it meets the necessary conditions for its defense.

Sign to comply with the Royal Decrees 99/2011, 1393/2007, 56/2005 and 778/98, in Murcia, June 11, 2018.

Vanesa Escudero Ortiz, PhD.

Antonio Brugarolas Masllorens, PhD.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: El objetivo principal del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en pacientes oncológicos, al igual que el de cualquier otro tratamiento, es lograr la máxima efectividad terapéutica con la mínima toxicidad iatrogénica. Sin embargo, las pautas posológicas necesarias para lograr los efectos terapéuticos óptimos difieren considerablemente de un paciente a otro. Una herramienta que tiene como objetivo lograr la máxima efectividad terapéutica con la mínima toxicidad iatrogénica es la “Monitorización Terapéutica de Fármacos” (TDM, Therapeutic Drug Monitoring). Los inhibidores de tirosina quinasa son fármacos administrados por vía orales que de forma general se administran a dosis fijas, además presentan una elevada variabilidad inter e intraindividual debido a sus características farmacocinéticas, por lo que son excelentes candidatos a TDM.

Objetivo: Evaluar el uso de la monitorización terapéutica de fármacos TKIs en la práctica clínica rutinaria a través del estudio de la variabilidad en la exposición de los fármacos TKIs administrados (erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib) y las consecuentes modificaciones de dosis realizadas.

Material y método: estudio analítico retrospectivo en el que se han incluido 74 pacientes en tratamiento con TKIs, a los que se les ha realizado TDM y recomendación de ajuste posológico. La cuantificación de los niveles plasmáticos de los diferentes fármacos se ha llevado a cabo a través de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC). Para la recogida de datos se ha elaborado un cuaderno de recogida de datos *ad-hoc*, posteriormente los datos se han analizado con el paquete estadístico SPSS v.20. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Quirónsalud de Torrevieja. Previo a la inclusión de los sujetos en el estudio, todos firmaron el consentimiento informado.

Resultados: La variabilidad interindividual en el primer ciclo y en el último ciclo monitorizado ha sido de 46,2% y 44,0% para erlotinib, de 48,9 y 50,8% TKIs, de 60,7% y 56,0% para lapatinib, de 59,4% y 84,7% para pazopanib, 89,7% y 72,5% para sorafenib y 59,8% y 36,5% para sunitinib. El % de aceptación de la recomendación de dosis para erlotinib ha sido del 98,1%, para imatinib del 100%, para lapatinib del 97,1%, para pazopanib del 92%, para sorafenib del 96,6% y en el caso de sunitinib del 94,1%. La relación exposición-características basales para

erlotinib, imatinib, lapatinib y sunitinib no ha sido significativa para ninguna de las variables evaluadas (peso, talla, superficie corporal (BSA), edad y sexo). En el caso de pazopanib, ha sido significativa únicamente la relación con la BSA ($p=0,027$) y con la edad ($p=0,012$). Mientras que para sorafenib ha sido significativa la relación con la talla ($p=0,021$) y con la BSA ($p=0,022$). En la relación exposición-eficacia, no se han evidenciado diferencias significativas entre la C_{\min} y la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la supervivencia global (SG) para ningún fármaco, excepto en el caso de sunitinib para el que se ha mostrado relación positiva entre C_{\min} y la SLP ($p=0,023$). En el análisis de relación exposición-toxicidad para erlotinib, solo se ha evidenciado relación estadísticamente significativa entre la exposición y la insuficiencia renal grado 1 ($p=0,013$). Para imatinib, se ha descrito una mayor exposición con un menor valor de Hemoglobina ($p=0,010$) y Hematocrito ($p=0,008$), así como con el dolor abdominal grado 1 ($p=0,014$). Para lapatinib, se ha descrito una mayor exposición con valores mayores de GOT ($p=0,003$) y GPT ($p=0,045$). En el caso de pazopanib, se ha evidenciado una relación negativa entre la exposición y los valores de Neutrófilos ($p=0,000$), Leucocitos ($p=0,002$) y Plaquetas ($p=0,025$). En el caso de sorafenib, se ha evidenciado una relación negativa entre la exposición y los valores de Plaquetas ($p=0,043$). Por último, en para sunitinib se ha evidenciado una correlación positiva entre la exposición al fármaco con la aparición de fatiga grado 2 ($p=0,011$) y dolor abdominal grado 1 ($p=0,011$).

Conclusiones: Erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib, muestran gran variabilidad interindividual en su exposición con altos porcentajes de variación en los diferentes ciclos monitorizados. Las correcciones de dosis guiadas por TDM, obtienen una mejora significativa de los niveles de exposición y permiten utilizar los TKIs de manera más efectiva y segura en la práctica clínica rutinaria, evitando el fracaso terapéutico y la toxicidad de estos fármacos en determinados pacientes.

Palabras clave: monitorización terapéutica de fármacos, inhibidores tirosina quinasa, cáncer, medicina personalizada.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction: The main objective of treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in cancer patients, just like any other treatment, is to achieve maximum therapeutic effectiveness with minimal iatrogenic toxicity. However, the dosage regimens necessary to reach optimal therapeutic effects differ considerably from one patient to another. A tool that is aimed at achieving maximum therapeutic effectiveness with minimal iatrogenic toxicity is the "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM). Tyrosine kinase inhibitors are oral drugs generally administered at fixed doses, in addition to being characterised by high inter and intraindividual variability due to their pharmacokinetic features, which makes them excellent candidates for TDM.

Objective: To evaluate the use of therapeutic monitoring of TKI drugs in routine clinical practice through the study of the variability in the exposure of the dispensed TKIs (erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib and sunitinib) and the consequent modifications of the doses established.

Material and method: A retrospective analytical study in which 74 patients have been included in treatment with TKIs, in whom TDM and recommendation of posological adjustment have been performed. The quantification of the plasmatic levels of the different drugs has been carried out through High Efficiency liquid chromatography (HPLC). The necessary variables have been collected to establish the variability in exposure and the exposure-efficacy and exposure-toxicity ratio. The data collection has been conducted in the data collection notebook and processed with the statistical package SPSS v.20. The study was approved by the Ethics Committee. All patients signed informed consent.

Results: Interindividual variability in the first cycle and in the last monitored cycle has been, respectively, for erlotinib 46.16% and 43.99%, for imatinib 48.91% and 50.84%, for lapatinib, 60.73% and 56.00%, for pazopanib 59.35% and 84.70%, for sorafenib 89.67% and 72.53%, and for sunitinib 59.78% and 36.52%. The dose acceptance rate for erlotinib has been 98.1%, for imatinib 100%, for lapatinib 97.1%, for pazopanib 92%, for sorafenib 96.6% and in the case of sunitinib 94.1%. The exposure-baseline characteristics ratio for erlotinib, imatinib, lapatinib and sunitinib has not been significant for any of the variables (weight, height, BSA, age and gender). For pazopanib, the relation with BSA ($p=0,027$) and with age ($p=0,012$)

has been significant, but it has not been significant for weight, height and gender. As for sorafenib, the relationship with height ($p=0,021$) and BSA ($p=0,022$) has been significant, but not for weight, age and gender. In the exposure-efficacy ratio, no significant differences have been found between the C_{min} and the progression free survival (PFS) nor the overall survival (OS), except for sunitinib, in which a relation between the C_{min} and the SLP ($p=0,023$) has been noticed. Regarding the exposure-toxicity ratio for erlotinib, only a statistically significant relationship was found between exposure and of renal failure grade 1 ($p=0,013$). As for imatinib, a higher exposure ratio was found with a lower Hemoglobin ($p=0,010$) and Hematocrit values ($p=0,008$), as well as with abdominal pain grade 1 ($p=0,014$). With regard to lapatinib, it was related to higher values of GOT ($p=0,003$) and GPT ($p=0,045$). For pazopanib, there was a relationship with lower values of Neutrophils ($p=0,000$), Leukocytes ($p=0,002$) and Platelets ($p=0,025$). In sorafenib, higher exposure was associated with a lower Platelet value ($p=0,043$) and in sunitinib with adverse reactions fatigue grade 2 ($p=0,011$) and abdominal pain grade 1 ($p=0,011$).

Conclusions: Erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib and sunitinib, show great interindividual variability in their exposure to high percentages of variation in the different monitored cycles. The dosage adjustments guided by TDM obtain a significant improvement of the exposure levels and allow the use of TKIs in a more effective and safe way in the routine clinical practice, avoiding the therapeutic failure and the toxicity of these drugs in certain patients.

Key words: therapeutic drug monitoring, tyrosine kinase inhibitors, cancer, personalised medicine.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mostrar mi agradecimiento a mis directores de Tesis, la Doctora Vanesa Escudero Ortiz y el Doctor Antonio Brugarolas Masllorens por haberme hecho participe de este bonito trabajo de investigación. Ha sido fundamental para mí su guía y su confianza en mí para plasmar toda esta memoria.

Quiero agradecer especialmente a Vanesa, por su dedicación en una de las épocas más bonitas y a la vez complicadas de una mujer, el mundo de la maternidad, y pese a encontrarse atravesando toda esa vorágine de sensaciones y sentimientos, ha seguido al pie del cañón.

Y al Dr. Brugarolas por hacerme participe de su equipo multidisciplinar, la Plataforma de Oncología del Hospital QuironSalud de Torre Vieja y creer en mí.

A todas mis amigas que no se han cansado de escuchar la frase, “no puedo, estoy con la tesis” en todos estos años, Raquel, Paloma, Paula, Celia, María José, Bea, Conchi, me habéis ayudado mucho en todos los aspectos.

A mi hermano, por ser tan positivo y apoyarme en todo lo que hago, no me puedo imaginar sin ti.

A mi abuelo Lucas, hubiera estado muy orgulloso y me dejó su principal lema, con esfuerzo, todo se consigue.

A ti Carlos, por apoyarme en los momentos más duros, por ser el mejor compañero de viaje que se puede tener y darme fuerzas cuando no me quedaban. Gracias por entender lo importante que es este proyecto para mí y por darme el mayor proyecto que tenemos en común de nuestras vidas, Lucas esto es para ti, para nosotros, nuestra familia.

Por último, mis padres, sin ellos nada de esto hubiera sido posible, nada de lo que soy, sería. Me habéis dado la mejor de las herencias, con todo vuestro esfuerzo y trabajo y con toda la ilusión. Me habéis inculcado todos mis valores y que juntos es mejor. Esto es vuestro, es nuestro. ¡Gracias!

"Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más, pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida". Arthur Schnitzler
(1862-1931).
A mis padres.

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
SIGLAS Y ABREVIATURAS	21
ÍNDICE DE FIGURAS.....	25
ÍNDICE DE TABLAS	29
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	33
1.1. MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS	35
1.2. TERAPIAS DIRIGIDAS	36
1.3. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA	38
1.3.1. Erlotinib	42
1.3.2. Imatinib	49
1.3.3. Lapatinib	59
1.3.4. Pazopanib	63
1.3.5. Sorafenib	69
1.3.6. Sunitinib	76
1.4. EVIDENCIA ACTUAL SOBRE LA INDIVIDUALIZACIÓN DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA.....	85
1.4.1. Perfil genético	85
1.4.2. Monitorización farmacoterapéutica de TKIs en oncología	87
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN	89
CAPÍTULO III: OBJETIVOS	93
CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODO.....	97
4.1. ÁMBITO DE ESTUDIO	99
4.2. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	99
4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO	100
4.4. POBLACIÓN	101
4.4.1. Población diana	101
4.4.2. Criterios de selección: criterios de inclusión y criterios de exclusión ...	101

4.4.3. Tamaño de muestra	102
4.5. INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS	102
4.5.1. Metodología de recogida de datos clínicos	102
4.5.2. Bioanálisis de fármacos TKIs	103
4.5.3. Monitorización terapéutica y análisis farmacocinético	105
4.5.4. Diseño de la base de datos	109
4.5.5. Análisis estadístico	109
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	111
5.1. ERLOTINIB	113
5.1.1. Muestra de estudio en tratamiento con erlotinib	113
5.1.2. Monitorización terapéutica de erlotinib	115
5.2. IMATINIB	132
5.2.1. Muestra de estudio en tratamiento con imatinib	132
5.2.2. Monitorización terapéutica de imatinib.....	134
5.3. LAPATINIB	147
5.3.1. Muestra de estudio en tratamiento con lapatinib	147
5.3.2. Monitorización terapéutica de lapatinib	149
5.4. PAZOPANIB	162
5.4.1. Muestra de estudio en tratamiento con pazopanib	162
5.4.2. Monitorización terapéutica de pazopanib	165
5.5. SORAFENIB	177
5.5.1. Muestra de estudio en tratamiento con sorafenib	177
5.5.2. Monitorización terapéutica de sorafenib	180
5.6. SUNITINIB	192
5.6.1. Muestra de estudio en tratamiento con sunitinib	192
5.6.2. Monitorización terapéutica de sunitinib	195
5.7. SUBGRUPOS TOXICIDADES TKIs	206
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN.....	209
6.1. ERLOTINIB	212
6.1.1. Muestra de estudio en tratamiento con erlotinib	212
6.1.2. Monitorización terapéutica de erlotinib	212
6.2. IMATINIB	219
6.2.1. Muestra en estudio en tratamiento con imatinib.....	219
6.2.2. Monitorización terapéutica de imatinib	219

6.3. LAPATINIB	225
6.3.1. Muestra en estudio en tratamiento con lapatinib.....	225
6.3.2. Monitorización terapéutica de lapatinib	226
6.4. PAZOPANIB	230
6.4.1. Muestra en estudio en tratamiento con pazopanib.....	230
6.4.2. Monitorización terapéutica de pazopanib	230
6.5. SORAFENIB	236
6.5.1. Muestra en estudio en tratamiento con sorafenib.....	236
6.5.2. Monitorización terapéutica de sorafenib	236
6.6. SUNITINIB	241
6.6.1. Muestra en estudio en tratamiento con sunitinib.....	241
6.6.2. Monitorización terapéutica de sunitinib	241
6.7. SUBGRUPOS TOXICIDADES TKIs	246
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	249
CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES.....	253
CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA.....	257
CAPÍTULO X: ANEXOS.....	301
10.1. ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO	303
10.2. ANEXO II. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	305
10.3. ANEXO III. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN	309
10.4. ANEXO IV. EXTRACTO BASE DE DATOS	310

SIGLAS Y ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracilo
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
AGP	Glicoproteína ácida-1
ALT/GPT	Alanina aminotransferasa/ glutamato piruvato transaminasa
ANC	Recuento absoluto de neutrófilos
AST/GOT	Amino aspartato transferasaglutamato oxalacetato transaminasa
AUC	Área bajo la curva
BEP	Bleomicina, etopósido, cisplatino
BEV	Bevacizumab
BSA	Superficie corporal
c-KIT	Receptor del factor de células madre
C ₁₄	Carbono 14
CCR	Carcinoma de Células Renales avanzado
CCRM	Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico
CECyC	Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
Cl	Aclaramiento
ClCr	Aclaramiento de creatinina
cm	Centímetro
C _{max}	Concentración máxima
C _{min}	Concentración mínima
C _p	Concentración plasmática normalizada por la dosis
CPNM	Cáncer de pulmón no microcítico
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CSF-1R	Receptor del factor estimulante de colonias
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

CV	Coefficiente de variación
d	Diferencia de medias
DDR1/DDR2	Receptores del dominio discoidin
DE	Desviación estándar
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FLT3	tirosina-kinasa 3 tipo Fms
G	Grado
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
gl	Grados de libertad
h	hora
HER2	Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ID	Número de identificación del paciente en la base de datos
INR	Razón Normalizada Internacional
IR	Insuficiencia Renal
kg	Kilogramo
L	Litros
LC	Cromatografía líquida
LCR	Líquido
LEC	Líquido cefalorraquídeo
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
m ²	Metro cuadrado

MAPK	Vía de la Proteína Quinasa Activada
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
MS	Masas
MTX	Metotrexato
N	Número de pacientes
NCI	Instituto Nacional del Cáncer
ng	Nanogramo
<i>p</i>	p-valor
PDGFR	Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
Ph+	Cromosoma Filadelfia positivo
pNET	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
RCiC	Respuesta citogenética completa
RD	Real decreto
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial
RMM	Respuesta molecular mayor
SG	Supervivencia Global
SHE	Síndrome hipereosinofílico
SLP	Supervivencia libre de progresión
SMD/SMP	Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos
SNC	Sistema nervioso central
STB	Sarcoma de Tejidos Blandos
<i>t</i>	Estadístico <i>t-Student</i>
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
TAC	Tomografía axial computarizada
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TKIs	Inhibidores de proteínas tirosina quinasas

t_{\max}	Tiempo al que se alcanza la concentración máxima
TRA	Trastuzumab
U	U de Mann-Whitney
μg	Microgramo
μm	Micras
UV	Ultra violeta
VEGFR	Factor de crecimiento endotelial vascular
χ^2	Chi-cuadrado.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Estructura química de inhibidores de tirosina quinasa	41
Figura 1.2. Metabolismo de erlotinib	45
Figura 1.3. Metabolismo y mecanismo de acción de imatinib	53
Figura 1.4. Metabolismo y transporte de pazopanib	66
Figura 1.5. Metabolismo y transporte de sorafenib	73
Figura 5.1. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para erlotinib	113
Figura 5.2. Perfiles medios de concentración plasmática de erlotinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B)	116
Figura 5.3. Correlaciones SLP y SG con la C_{min} para erlotinib.....	120
Figura 5.4. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para erlotinib.	121
Figura 5.5. Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para erlotinib	123
Figura 5.6. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 4.....	126
Figura 5.7. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 6.....	128
Figura 5.8. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 15.....	129
Figura 5.9. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para imatinib	132
Figura 5.10. Perfiles medios de concentración plasmática de imatinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B)	135
Figura 5.11. Correlaciones SLP y SG con la C_{min} para imatinib.....	138
Figura 5.12. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para imatinib	139
Figura 5.13. Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para imatinib	141

Figura 5.14. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 22.....	144
Figura 5.15. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 28.....	145
Figura 5.16. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para lapatinib.....	147
Figura 5.17. Perfiles medios de concentración plasmática de lapatinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B)	150
Figura 5.18. Correlaciones SLP y SG con la C_{min} para lapatinib	153
Figura 5.19. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para lapatinib	154
Figura 5.20. Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para lapatinib	156
Figura 5.21. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 32.....	159
Figura 5.22. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 39.....	161
Figura 5.23. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para pazopanib.....	162
Figura 5.24. Perfiles medios de concentración plasmática de pazopanib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B)	165
Figura 5.25. Correlaciones SLP y SG con la C_{min} para pazopanib	168
Figura 5.26. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para pazopanib	169
Figura 5.27. Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para pazopanib	171
Figura 5.28. Perfil de concentraciones plasmáticas frente al tiempo del primer y último ciclo monitorizado del individuo 46.....	174
Figura 5.29. Perfiles de concentración plasmática frente al tiempo del individuo 48	176
Figura 5.30. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para sorafenib.....	177

Figura 5.31. Perfiles medios de concentración plasmática de sorafenib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B)	180
Figura 5.32. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para sorafenib.....	183
Figura 5.33. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para sorafenib	184
Figura 5.34. Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para sorafenib	186
Figura 5.35. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 51.....	189
Figura 5.36. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 55.....	190
Figura 5.37. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para sunitinib.....	192
Figura 5.38. Perfiles medios de concentración plasmática de sunitinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B)	195
Figura 5.39. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para sunitinib	198
Figura 5.40. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para sunitinib	199
Figura 5.41. Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para sunitinib	201
Figura 5.42. Perfil de concentraciones plasmáticas de sunitinib frente al tiempo en primer y último ciclo monitorizado del individuo 58	204
Figura 5.43. Perfil de concentraciones plasmáticas de sunitinib frente al tiempo en primer y último ciclo monitorizado del individuo 61	206
Figura 5.44. Distribución de pacientes con o sin toxicidad según la exposición al fármaco.....	210

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1. Tiempos de toma de muestras sanguíneas para TKIs monitorizados	106
Tabla 5.1. Características basales de la población en tratamiento con erlotinib	114
Tabla 5.2. Líneas previas de tratamiento administradas a erlotinib.....	116
Tabla 5.3. Variabilidad en la exposición a erlotinib.....	117
Tabla 5.4. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para erlotinib	118
Tabla 5.5. Relación características basales- C_{min} para erlotinib	119
Tabla 5.6. Relación sexo- C_{min} para erlotinib	119
Tabla 5.7. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para erlotinib.....	122
Tabla 5.8. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para erlotinib.....	123
Tabla 5.9. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para erlotinib	125
Tabla 5.10. Características basales de la población en tratamiento con imatinib	133
Tabla 5.11. Líneas previas de tratamiento administradas a imatinib.....	134
Tabla 5.12. Variabilidad en la exposición a imatinib	135
Tabla 5.13. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para imatinib	137
Tabla 5.14. Relación características basales- C_{min} para erlotinib	137
Tabla 5.15. Relación sexo- C_{min} para erlotinib.....	137
Tabla 5.16. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para imatinib.....	140
Tabla 5.17. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para imatinib.....	141
Tabla 5.18. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para imatinib	143
Tabla 5.19. Características basales de la población en tratamiento con lapatinib	148
Tabla 5.20. Líneas previas de tratamiento administradas a lapatinib	150

Tabla 5.21. Variabilidad en la exposición a lapatinib	151
Tabla 5.22. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para lapatinib	152
Tabla 5.23. Relación características basales- C_{min} para lapatinib.....	152
Tabla 5.24. Relación sexo- C_{min} para lapatinib.....	153
Tabla 5.25. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para lapatinib.....	155
Tabla 5.26. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para lapatinib.....	156
Tabla 5.27. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para lapatinib	158
Tabla 5.28. Características basales de la población en tratamiento con pazopanib	163
Tabla 5.29. Líneas previas de tratamiento administradas a pazopanib	164
Tabla 5.30. Variabilidad en la exposición a pazopanib.....	165
Tabla 5.31. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para pazopanib	167
Tabla 5.32. Relación características basales- C_{min} para pazopanib.....	167
Tabla 5.33. Relación sexo- C_{min} para pazopanib	167
Tabla 5.34. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para pazopanib.....	170
Tabla 5.35. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para pazopanib.....	171
Tabla 5.36. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para pazopanib.....	173
Tabla 5.37. Características basales de la población en tratamiento con sorafenib	178
Tabla 5.38. Líneas previas de tratamiento administradas a sorafenib.....	179
Tabla 5.39. Variabilidad en la exposición a sorafenib.....	180
Tabla 5.40. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para sorafenib.....	182
Tabla 5.41. Relación características basales- C_{min} para sorafenib.....	182
Tabla 5.42. Relación sexo- C_{min} para sorafenib	182

Tabla 5.43. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sorafenib	185
Tabla 5.44. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sorafenib	186
Tabla 5.45. Comparación de las C_{\min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para sorafenib.....	188
Tabla 5.46. Características basales de la población en tratamiento con sunitinib	193
Tabla 5.47. Líneas previas de tratamiento administradas a sunitinib	194
Tabla 5.48. Variabilidad en la exposición a sunitinib	195
Tabla 5.49. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para sunitinib	197
Tabla 5.50. Relación características basales- C_{\min} para sunitinib.....	197
Tabla 5.51. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sunitinib.....	200
Tabla 5.52. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sunitinib.....	201
Tabla 5.53. Comparación de las C_{\min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para sunitinib	203

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS

El objetivo principal del tratamiento farmacológico que reciben los pacientes es lograr la máxima efectividad terapéutica con la mínima toxicidad iatrogénica. Sin embargo, las pautas posológicas necesarias para lograr los efectos terapéuticos óptimos difieren considerablemente de un paciente a otro. En la práctica clínica diaria, de forma general, los regímenes posológicos normalizados de los distintos fármacos administrados, son totalmente satisfactorios en algunos pacientes, sin embargo en otros el resultado originado puede ser una utilidad terapéutica escasa o incluso pueden llegar a generar reacciones adversas (1).

Entre los factores que pueden explicar la distinta respuesta clínica de los pacientes se encuentra la variabilidad inherente a los procesos farmacocinéticos, cuyo análisis y manejo en el paciente individual, constituye un reto para los profesionales sanitarios. De hecho, para muchos fármacos, en la actualidad, sigue sin ser posible predecir el resultado clínico de su administración a un determinado paciente con relación a su comportamiento cinético.

La farmacocinética estudia las relaciones existentes entre los regímenes posológicos administrados a los pacientes y la evolución temporal de las concentraciones de fármaco y/o metabolitos en el organismo (2). Por tanto, la caracterización del perfil cinético de un fármaco administrado a un paciente individual exige la determinación y el análisis de las concentraciones del fármaco. El creciente desarrollo y disponibilidad asistencial de técnicas analíticas cada vez más exactas y precisas, ha hecho posible la evolución y la aplicación clínica de diversos métodos de individualización posológica partir de los datos de concentraciones en fluidos biológicos obtenidas en un paciente individual (3).

La combinación de los estudios farmacocinéticos y de las relaciones dosis-respuesta, es en lo que se ha basado clásicamente el establecimiento de un régimen posológico. La relación existente entre la respuesta farmacodinámica y la dosis ha merecido la atención de numerosos estudios, con objeto de predecir cuál será la respuesta clínica del paciente ante la administración del medicamento. Sin

embargo, las limitaciones en la interpretación de las curvas dosis-respuesta justifican la necesidad de profundizar en el estudio de la relación entre la concentración del fármaco y su efecto farmacológico. Este objetivo se alcanza de forma más directa cuando se estudia la relación existente entre la concentración de fármaco en el organismo y su respuesta clínica, que cuando se hace con respecto a la dosis-respuesta ya que, para definir las bases científicas de la farmacoterapia, generalmente, se requiere hacer referencia a la evolución temporal de sus concentraciones plasmáticas (4). Por tanto, la farmacocinética es la ciencia que permite predecir la evolución temporal del efecto de un fármaco, al transformar la concentración en efecto a través de la farmacodinamia.

Una herramienta que tiene como objetivo lograr la máxima efectividad terapéutica con la mínima toxicidad iatrogénica es la "Monitorización Terapéutica de Fármacos" (TDM, Therapeutic Drug Monitoring). La TDM implica la medición e interpretación de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos y la caracterización de los parámetros farmacocinéticos individuales mediante el uso de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el objeto de mejorar la atención al paciente a través de la personalización de la dosificación de la terapia farmacológica en la práctica clínica. En la actualidad, son diversos los tratamientos farmacológicos susceptibles de TDM, se trata principalmente de fármacos con un margen terapéutico estrecho y que presentan una clara correlación entre la exposición y la respuesta clínica. Entre estas terapias destacan los fármacos antimicrobianos, los antirretrovirales, los fármacos antiarrítmicos, los fármacos anticonvulsivantes, los inmunosupresores y los fármacos oncológicos, entre otros.

1.2. TERAPIAS DIRIGIDAS

El tratamiento médico tradicional para el cáncer desde su aprobación, hace más de 60 años, ha sido la quimioterapia estándar. El objetivo de los fármacos quimioterápicos son las células tumorales, las cuales presentan un alto grado de proliferación (5). Sin embargo, estos fármacos también se dirigen a las células con crecimiento normal. En el intento de dirigir los tratamientos solo a las células tumorales, han surgido una nueva generación de tratamientos oncológicos, las terapias dirigidas (6). Al igual que la quimioterapia estándar, las terapias dirigidas emplean moléculas que inhiben el crecimiento del tumor y de la metástasis. Sin

embargo, los mecanismos de acción de este tipo de terapias difieren de la quimioterapia estándar ya que interfieren con proteínas específicas involucradas en la tumorigénesis. Las terapias dirigidas se centran en cambios moleculares que son específicos para cada tipo de tumor, por lo que pueden ser tratamientos más beneficiosos para muchos tipos de tumores, incluyendo pulmón, colorrectal, mama, linfoma y leucemia, entre otros (5,7,8).

Existen tres tipos principales terapias dirigidas, los anticuerpos monoclonales, las inmunotoxinas y los inhibidores de tirosina quinasas. Los anticuerpos monoclonales actúan a través de múltiples mecanismos, entre ellos destacan el reclutamiento y la activación de células del sistema inmune, la inhibición de las interacciones ligando-receptor esenciales para la supervivencia celular y el transporte de inmunotoxinas hasta la célula tumoral (5,7,8).

Las inmunotoxinas son una nueva clase de fármacos que implican anticuerpos monoclonales modificados o factores de crecimiento (9,10). Originalmente, las inmunotoxinas eran producidas por unión de una toxina a una proteína, pero actualmente se producen por tecnología de ADN recombinante que genera una proteína que posee la toxina como un dominio adicional en el anticuerpo o factor de crecimiento. La inmunotoxina se une a una proteína de superficie celular y se internaliza, una vez internalizada, la toxina provoca la apoptosis de la célula diana. Están siendo diseñadas para su uso como inmunotoxinas, toxinas vegetales y bacterianas (7,9,10).

Otro tipo de terapia dirigida, los inhibidores de proteínas quinasa, actúan contra oncoproteínas, permitiendo la modulación de varias vías de señalización (11), y desarrollando menos toxicidades inespecíficas que la quimioterapia estándar ya que se dirigen a mutaciones moleculares específicas de las células tumorales (12,13).

Actualmente, la mayoría de los inhibidores de la proteína quinasa aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) son inhibidores de proteínas tirosina quinasas (TKIs) (14). Estos fármacos se emplean tanto en monoterapia como en combinación y son ejemplo del campo emergente de las terapias dirigidas (15,16). Actúan bloqueando las enzimas específicas de los procesos de proliferación y supervivencia celular, procesos de transcripción, angiogénesis y progresión a metástasis, mediante la interacción con dianas terapéuticas como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los transportadores ABC (*ATP-binding*

cassette), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el receptor del factor de células madre (c-KIT) (17).

Cada vez se observa más la variabilidad en la respuesta de las nuevas terapias dirigidas, ya que esta se ve influenciada no solo por la heterogeneidad genética de las dianas farmacológicas que determinan la sensibilidad tumoral, sino también de los antecedentes farmacogenéticos del paciente, como por ejemplo polimorfismos del citocromo P450 y transportadores de membrana. Otras características tales como la adherencia al tratamiento y los factores ambientales pueden influir en la farmacocinética de estos fármacos (18). Los niveles plasmáticos de los regímenes de dosificación estándar cuando se administran dosis fijas, rara vez resultan comparables para todos los pacientes, y esto puede favorecer la selección de clones celulares resistentes, en el caso de exposiciones subterapéuticas, o en el desarrollo de toxicidades indeseable si alcanzamos niveles de sobreexposición (19). Las terapias dirigidas a dosis fijas, se caracterizan, por una amplia gama de concentraciones plasmáticas observadas, con una variabilidad interindividual de concentraciones mínimas (C_{min}) de hasta 23 veces (20).

1.3. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

Un inhibidor de la tirosina quinasa es un tipo de inhibidor enzimático que bloquea específicamente la acción de una o más proteína quinasa. Estas proteínas pueden ser caracterizadas por los aminoácidos de los cuales se inhibe su fosforilación. Las tirosina quinasas actúan sobre la tirosina (21).

El primer medicamento inhibidor de la proteína tirosina quinasa BCR-ABL autorizado para su uso clínico frente a la leucemia mieloide crónica (LMC) fue el imatinib. Posteriormente, el imatinib amplió sus indicaciones. Actualmente existen 21 fármacos inhibidores de tirosina quinasa aprobados por la EMA para tumores sólidos: erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, osimertinib, nintedanib, ceritinib, alectinib, imatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, lapatinib, pazopanib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib y regorafenib.

Tal y como se indica en el apartado 1.2 Terapias Dirigidas, de la presente Memoria, los TKIs actúan bloqueando las enzimas específicas de procesos básicos

de supervivencia celular. Además, presentan una clara variabilidad en los procesos de absorción, distribución y metabolismo del fármaco. Variabilidad, que junto a otros procesos como por ejemplo la falta de adherencia al tratamiento, lleva a una alteración de la exposición al fármaco con la consecuente reducción de la eficacia o aumento de la toxicidad iatrogénica.

Aunque la administración oral de medicamentos ofrece a los pacientes la posibilidad de administrarlos en el hogar, la evidencia sugiere que la adherencia a las terapias oncológicas orales, están lejos de ser óptimas (22–27). Varios estudios han examinado la adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) o LMC y todos mostraron tasas sorprendentemente altas de incumplimiento terapéutico (23,24,28,29), que puede dar como resultado bajas concentraciones mínimas de imatinib (30). En pacientes con LMC tratada con imatinib durante varios años, una mala adherencia puede ser la razón de más peso para no obtener respuestas moleculares adecuadas (31). Además, las interacciones entre alimentos y fármacos pueden ser un punto de preocupación para algunos fármacos. Las comidas con alto contenido en grasa pueden aumentar el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática-tiempo de nilotinib hasta 80% (32), de lapatinib más de tres veces (33) y de abiraterona más de 4 veces (34). En el caso de pazopanib, la exposición en términos de AUC es el doble cuando se administra con alimentos frente a cuando se administra en ayunas (35). Sin embargo, no se ha observado influencia significativa de los alimentos con imatinib (36) o en la absorción de sunitinib (37). Para nilotinib se ha visto una saturación de la absorción gastrointestinal a dosis superiores a 400 mg (38) y para sorafenib a dosis superiores a 800 mg (39). Para pazopanib, debido a limitaciones de solubilidad en el tracto digestivo, si administramos una dosis mayor de 800 mg, no se traduce en un aumento de los valores de AUC plasmáticos (40). La cirugía gastrointestinal puede también influye en la absorción del fármaco. Se ha observado que en pacientes sometidos a gastrectomía, las concentraciones de imatinib son significativamente más bajas (41,42), posiblemente debido a la disminución del tiempo de tránsito gastrointestinal o a la falta de secreción de ácido gástrico (42).

Con respecto al proceso de distribución, la mayoría de los TKIs son sustratos para transportadores de salida de membrana de fármacos (por ejemplo, ABCB1 y ABCG2) o transportadores de captación (por ejemplo, SLC22A1) (43–45). Sin

embargo, se han publicado muy pocos datos sobre la relevancia clínica de los mecanismos implicados en términos de polimorfismos o interacciones medicamentosas (46,47). Además, los TKIs están altamente ligados a las proteínas plasmáticas (por ejemplo, glicoproteína ácida-1 [AGP] y albúmina), con solo la fracción libre del fármaco (correspondiente a un pequeño porcentaje de los niveles plasmáticos totales) ejerciendo cualquier acción terapéutica (48,49). Otros parámetros emergentes que presentan fuentes de variación en la toxicidad de las terapias dirigidas, son la composición corporal y la masa muscular (50,51).

La elevada variabilidad interindividual en el metabolismo de la mayor parte de las terapias dirigidas se debe a la diferencia en la expresión de genes de los citocromos implicados. Esta gran variabilidad en la farmacocinética de los TKIs ha sido revisada en varios trabajos recientes (43,52–54). Los TKIs son principalmente metabolizados por CYP3A4, y como papel secundario por otras enzimas CYP (43). Además, las interacciones entre medicamentos son otro de los principales aspectos a tener en cuenta en pacientes tratados con terapias dirigidas (55). Por todo esto, el ajuste de dosis en este tipo de fármacos es muy recomendable (56). Por último, algunas de las terapias dirigidas en pacientes oncológicos poseen metabolitos activos por los que variaciones en las enzimas responsables del metabolismo, tendrá un gran impacto en sus concentraciones plasmáticas (20)

A continuación, y dado que el presente estudio tiene como objeto únicamente la evaluación de ciertas moléculas de este grupo de fármacos, se describen las características más relevantes de erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib. En la siguiente figura (Figura 1.1) se muestran las estructuras químicas de los TKIs incluidos en el estudio.

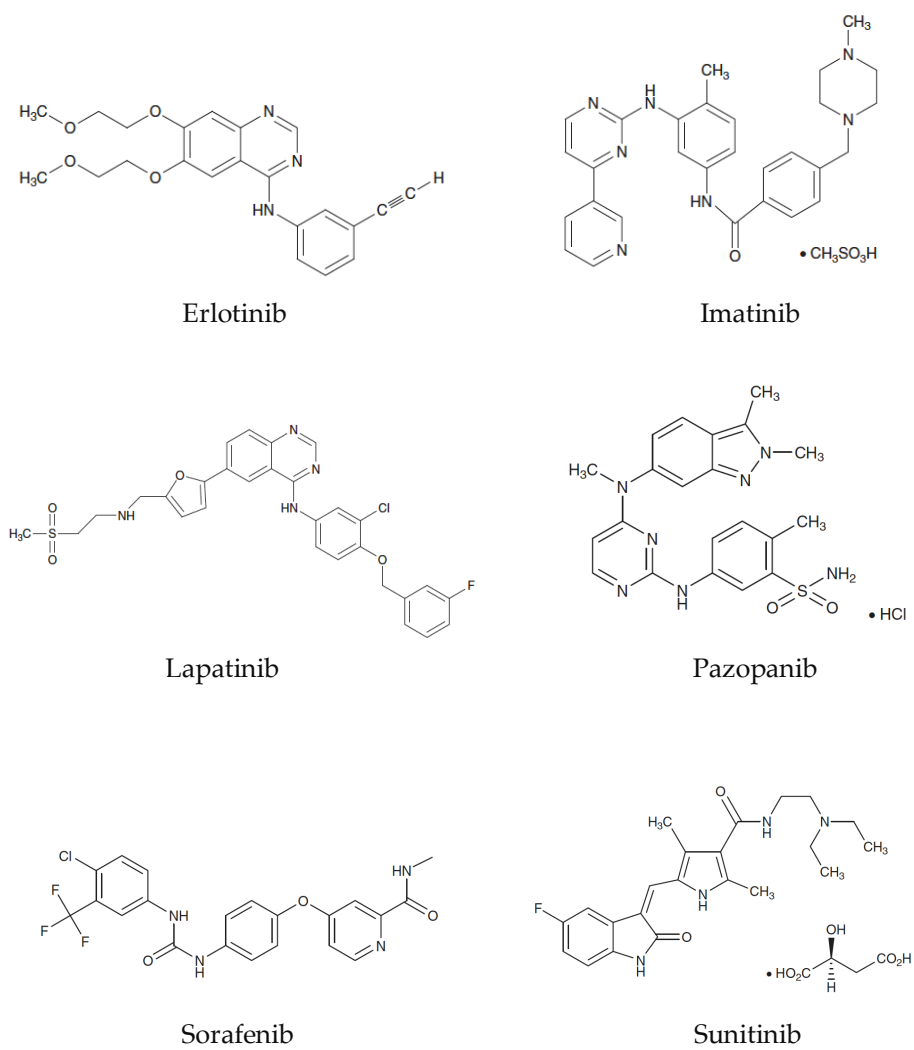


Figura 1.1. Estructura química inhibidores de tirosina quinasa.

1.3.1. Erlotinib

Erlotinib es un derivado de quinazolina con propiedades antineoplásicas. Su fórmula molecular es $C_{22}H_{19}N_3O$ y su peso molecular de 393,4 g/mol.

Erlotinib es comercializado por Roche Registration Limited con el nombre comercial de Tarceva® y se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película. Los envases son de 30 comprimidos y existen 3 presentaciones, 25, 100 y 150 mg (57).

Existen varios métodos para la cuantificación de erlotinib y su principal metabolito (OSI-420) en muestras de plasma humano. Por un lado hay métodos que emplean HPLC con detección de MS o ultravioleta (UV) y por otro lado otros más sensibles con detección de masas en tándem (LC-MS/MS) (58–62). Inicialmente erlotinib y OSI-420 se determinaron usando HPLC con detección de MS, ambos comenzando en una concentración de 10 ng/ml (58). Usando HPLC con detección UV, las concentraciones en plasma de erlotinib se puede medir en un rango de 100-4500 ng/mL (60). Por modificación del proceso de extracción, el límite de cuantificación se podría reducir a 12,5 ng/mL y los niveles de OSI-420 podrían determinarse simultáneamente con erlotinib (límite de cuantificación 5 ng/mL) usando HPLC con detección UV (62). Los métodos LC-MS más recientes muestran unos límites de cuantificación de 10 ng/ml y 1 ng/ml (59), y 10 ng/ml y 5 ng/ml (61) para erlotinib y OSI-420, respectivamente.

Con respecto al mecanismo de acción, erlotinib es un inhibidor competitivo de trifosfato de adenosina y actúa inhibiendo de forma reversible la fosforilación del dominio intracelular de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (HER1). Este factor se expresa tanto en la superficie de células normales como en la superficie de las células tumorales. La inhibición de la fosfotirosina del EGFR, en modelos no clínicos, puede conducir a la muerte celular y/o a que la célula quede en fase de equilibrio.

Erlotinib está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras de EGFR, en primera línea. Cuando el paciente con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, ha recibido cuatro ciclos de quimioterapia estándar de primera línea basada en compuestos de platino, erlotinib también está indicado, en monoterapia, como tratamiento de

mantenimiento. Por último, erlotinib está indicado, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos a un tratamiento quimioterápico anterior y en primera línea en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, en combinación con gemcitabina (57). La dosis diaria recomendada de erlotinib en CPNM es de 150 mg, administrada al menos dos horas después o una hora antes de la ingestión de alimentos.

Cuando los pacientes desarrollen rash en las primeras semanas de tratamiento puede necesitarse un ajuste de dosis y se hará en fracciones de 50 mg. También puede ser necesario un ajuste de dosis cuando se usa erlotinib conjuntamente con sustratos y moduladores del CYP3A4 (57).

La exposición a erlotinib se ve afectada por los inhibidores e inductores de CYP3A4. La administración conjunta de rifampicina produce una disminución del 67% exposición al fármaco (AUC). El ketoconazol aumenta la exposición al fármaco (AUC_{0-1}) y la concentración máxima alcanzada por el fármaco (C_{max}) en un 86% y 102%, respectivamente. La administración conjunta de BAS 100, una sustancia del zumo de uva, aumento 2,1 veces el AUC de erlotinib en ratones, la mayoría probablemente debido a un aumento en la absorción, ya que inhibía CYP3A4 o ABCB1 (63). Por otro lado fumar parece inducir el metabolismo CYP1A1 y CYP1A2 traduciéndose en una disminución del 35,9% en el AUC de erlotinib (64). En otro estudio se observó que la dosis máxima tolerada por pacientes fumadores fue de 300 mg al día en comparación con los no fumadores donde la dosis máxima tolerada fue de 150 mg. Además en los pacientes fumadores a los que se administró erlotinib 300 mg, la concentraciones mínimas (C_{min}) en estado estacionario, así como la incidencia de toxicidades como el rash cutáneo y la diarrea, fueron similares a la de los pacientes no fumadores a los que se le administró 150 mg de erlotinib (43).

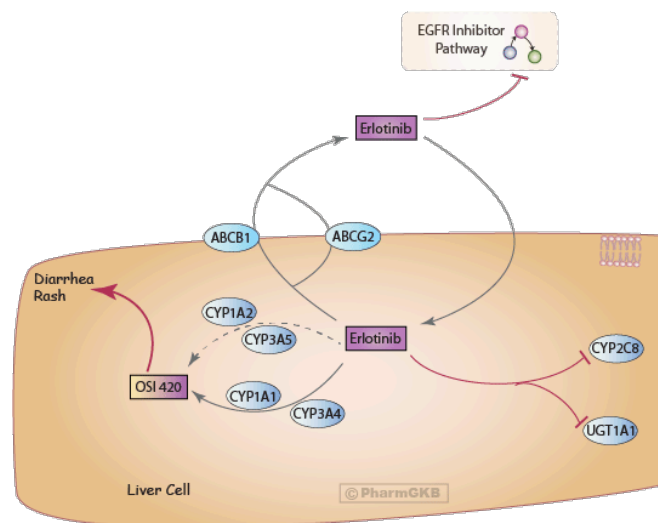
Las reacciones adversas descritas como muy frecuentes son erupción cutánea y diarrea. Ocasionalmente, hipopotasemia y fallo renal. Son menos frecuentes otras como náuseas, vómitos, cefalea, fatiga, anorexia, estomatitis, prurito y xerodermia. Y poco frecuentes encontramos queratitis, hemorragias gastrointestinales, elevación de enzimas hepáticos y enfermedad pulmonar intersticial grave (57).

En relación a las propiedades farmacocinéticas de erlotinib, tras su administración oral se alcanza el pico de C_{max} en plasma a las 4 horas (65). La biodisponibilidad es del 100% a dosis de 150 mg asumiendo un modelo no compartimental y un 60% si usamos un modelo bicompartimental no lineal (66).

Los datos del estudio en fase I de escalado de dosis no confirman la no linealidad del modelo compartimental (58). Los alimentos incrementan la biodisponibilidad casi al 100%. Ya que los alimentos hacen que la exposición a erlotinib sea altamente variable, se recomienda tomar erlotinib sin alimentos.

Erlotinib se une altamente a proteínas plasmáticas (93%), predominantemente a albumina y α 1-glicoproteína, tiene una vida media larga de 36,2 h y un volumen de distribución de 232 L (65). La concentración de α 1-glicoproteína y el AUC presentaron una relación lineal (67). Se ha descrito para otros fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas una disminución del aclaramiento plasmático, lo que sugiere que la determinación de α 1-glicoproteína antes de empezar el tratamiento puede predecir la exposición a erlotinib. La bilirrubina total, la α 1-glicoproteína y el hábito de fumar, son los factores que más afectan al aclaramiento plasmático de erlotinib (68). La penetración de erlotinib en el sistema nervioso central (SNC) es baja, representando un 7% de la exposición plasmática (43,69).

Erlotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Tanto el metabolismo de erlotinib como la formación de O-desmetil-erlotinib (OSI-420), esta mediada principalmente por el CYP3A4 y CYP3A5 y en menor medida por CYP1A2 y las isoformas extrahepáticas CYP1A1 y CYP1B1 (Figura 1.2). Los CYP2D6 y CYP2C8 tienen un papel secundario (64,65,68). Sin embargo, la inducción de las enzimas CYP1A2 y CYP1A1 tiene un efecto pronunciado en la exposición al fármaco, esto indica que ambas enzimas podrían tener un papel más relevante en el metabolismo *in vivo* del erlotinib como sugieren los resultados *in vitro* (43,70). Además, erlotinib inhibe los transportadores ABC, inhibiendo el flujo de fármacos que utilizan estos transportadores con el consecuente aumento de las concentraciones intracelulares (Figura 1.2).



Fuente: PharmGKB Erlotinib Pathway, Pharmacokinetics (71).

Figura 1.2. Metabolismo de erlotinib.

La eliminación de erlotinib se produce mayoritariamente en heces. Tras una dosis oral de 100 mg de erlotinib, el 91% de la dosis fue recuperada tras 11 días. De este 91%, el 83% se encontró en heces y 8% en orina (72).

La edad, el sexo o el peso corporal no han influido significativamente en ningún estudio farmacocinético para erlotinib. Estos estudios incluyeron: 1859 pacientes (de los cuales, 1047 analizados para farmacocinética) con CPNM (68), 291 pacientes con CPNM (57), 204 pacientes con cáncer de páncreas (recibiendo erlotinib más gemcitabina) (57) y 80 pacientes con CPNM (73). A diferencia de los resultados de los estudios de farmacocinética poblacional en pacientes con cáncer, en sujetos sanos se observó que, comparando la farmacocinética en 23 mujeres y 19 hombres en un estudio de bioequivalencia, en las mujeres los valores de C_{max} y de AUC_{∞} eran aproximadamente 1,3 veces mayores y el $t_{1/2}$ más largo en comparación con los hombres. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas (66). No hay datos sobre la relación entre la superficie corporal del paciente (BSA) y la farmacocinética de erlotinib. Un estudio en niños con tumores sólidos refractarios ($n=46$; mediana de edad 11,5 años) recibiendo 35-85 mg/m²/día de erlotinib como comprimido o como solución, no mostró correlaciones significativas entre edad del paciente y el aclaramiento total oral aparente o la C_{max} normalizada (74). Dos casos

clínicos publicados de farmacocinética de erlotinib en niños con gliomas (edad 8 y 12 años) no han encontrado diferencias en la farmacocinética de erlotinib en comparación con pacientes adultos con cáncer (75,76). Por otro lado, existen datos de toxicidad potenciada de erlotinib en pacientes con CPNM mayores de 70 años, que sugieren un aumento de la exposición sistémica a erlotinib en pacientes ancianos (77,78). En cuanto a la influencia de la raza, un estudio farmacocinético en 15 pacientes japoneses con cáncer mostró que la exposición a erlotinib en estado estacionario fue similar a la encontrada en pacientes caucásicos. La dosis máxima tolerada en este estudio fue de 150 mg/día (79).

En disfunción hepática, la farmacocinética de erlotinib se investigó en pacientes con tumores sólidos que fueron asignados a tres cohortes diferentes dependiendo de los niveles de enzimas hepáticas (n=3, AST>3 veces el límite superior de la normalidad), bilirrubina directa (n=30, 1-7 mg/dL) y albúmina (n=3, <2,5 g/dL) y luego se comparó con los sujetos sin signos de insuficiencia hepática, pero con aumento de niveles de creatinina sérica (80). En todas las cohortes de pacientes con insuficiencia hepática, se observó un aumento significativo de la $t_{1/2}$ y el aclaramiento total oral aparente reducido, en comparación con los pacientes con aumento de creatinina, pero sin signos de insuficiencia hepática. En consonancia con estos resultados están los datos de un estudio farmacocinético en 1859 pacientes (1047 en los que se analizó la farmacocinética) donde se identificó el nivel de bilirrubina total como el co-factor de mayor impacto en la variabilidad interindividual del aclaramiento total oral aparente y el volumen de distribución aparente para erlotinib (68). Estos resultados llevaron a la recomendación de una reducción inicial de dosis de erlotinib en pacientes con insuficiencia hepática (57,80).

Con respecto a la función renal, según los resultados de un estudio, menos del 9% de una dosis única de erlotinib se excreta en la orina (72). El efecto de la insuficiencia renal (IR) en la exposición a erlotinib se evaluó en dos cohortes de pacientes con cáncer con IR (n=12, creatinina sérica 1,6-5,0 mg/dL; y n=6, creatinina sérica 2,5-5,0 mg/dL). Los valores $t_{1/2}$ y aclaramiento total oral aparente de erlotinib fueron similares en los pacientes con IR a los pacientes con función renal normal. No se observó relación estadísticamente significativa entre el nivel de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina (ClCr) y el aclaramiento total oral aparente de erlotinib (80).

Erlotinib es un sustrato del CYP3A4, CYP3A5 y CYP1A2 (81) así como un sustrato e inhibidor de los transportadores ABCB1 y ABCG2 y transportador de cationes orgánicos 1 (82–85). En un estudio realizado en 80 pacientes con cáncer que recibían erlotinib 150 mg/día, evaluaron determinantes genéticos y farmacocinéticos de la toxicidad del erlotinib (73). No se encontró efecto estadísticamente significativo del genotipo CYP3A4 y CYP3A5 sobre la farmacocinética de erlotinib, aunque los pacientes homocigotos para CYP3A4 * 1B y CYP3A5 * 3 presentaron un AUC 21% más alto ($p < 0,05$) y una C_{min} 26% más alta ($p < 0,05$) que aquellos con otros diplotipos. Dentro de este estudio, se identificó un nuevo diplotipo de dos loci polimórficos en ABCG2 que presentaron una C_{min} significativamente mayor, ($p < 0,05$), AUC significativamente mayor ($p < 0,05$) y valores más altos de C_{min} ($p < 0,05$). Una explicación probable para esto es la mayor absorción y biodisponibilidad de erlotinib por la actividad disminuida del transportador de eflujo ABCG2 en la pared intestinal.

1.3.1.1 Relación exposición-eficacia

Para la relación entre la exposición y eficacia de erlotinib se describen 4 estudios, dos en CPNM y dos en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CECyC). Las variables medidas en cada uno de los ensayos fue diferente (supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), tiempo libre de progresión, respuesta parcial, respuesta objetiva).

Un estudio en 56 pacientes con CPNM en estadio IV mostró que los niveles de C_{min} después de 7 días de tratamiento fueron 5,22 nmol/ml en pacientes con respuesta parcial, 4,00 nmol/ml en pacientes con enfermedad estable y 3,44 nmol/ml en pacientes con progresión, aunque esto no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$) (86). Además, el valor de corte de 4,6 nmol/ml fue asociado a mayor frecuencia de toxicidad cutánea (los pacientes con toxicidad cutánea tenían mejor respuesta) pero no pudo predecir SG ($p = 0,351$) ni la SLP ($p = 0,127$).

En otro estudio fase II con 19 pacientes con CPNM, se midieron C_{min} el día 2 y 8 del tratamiento (87). La ratio C_{min} día 8/ C_{min} en día 2 representó la acumulación de erlotinib en el tiempo. Se consideró que una ratio mayor reflejaba bajo metabolismo y, por lo tanto, mayor exposición a erlotinib. En este análisis, se asoció una mayor ratio con una SLP más larga ($p = 0,004$). Sin embargo, no se pudo mostrar relación de la ratio con la SG. Dos estudios en pacientes con CECyC mostraron una

correlación en esta población de pacientes. En un estudio de fase II de 18 pacientes con CECyC, el tiempo hasta la progresión se relacionó con los niveles de C_{\min} de erlotinib ($p=0,042$) y su metabolito activo OSI-420 ($p=0,036$) (88). La correlación con la SG solo se encontró para niveles de C_{\min} de OSI-420 ($p=0,019$). Otro estudio en pacientes con CECyC evaluó tres muestras; C_{\min} (20- 25 horas después de la dosis, $N = 42$), C_{\max} (2-5 horas después de la dosis, $N = 77$) y C_{5-10} horas (5-10 horas después de la dosis, $N = 47$). La mediana de C_{5-10} horas tanto de erlotinib y OSI-420 ($p=0,021$ y $p=0,0005$), así como C_{\min} de OSI-420 ($p=0,0014$) mejoraron la SG (89).

1.3.1.2 Relación exposición-toxicidad

Con respecto a la relación exposición toxicidad de erlotinib, se describen 7 estudios, 2 en CPNM, 1 en tumor cerebral, 1 en CECyC, otro en CPNM, CECyC y ovario conjuntamente y 1 en tumores sólidos. La variable más utilizada fue el rash cutáneo o toxicidad dermatológica, aunque también se usaron otras como diarrea, enfermedad intersticial pulmonar, y otras toxicidades grado 3-4.

Además de la correlación entre la exposición a erlotinib y la eficacia, varios estudios han dado resultados sobre la asociación entre la frecuencia y la gravedad de la erupción cutánea y las variables clínicas (90,91). En un estudio de fase II de 57 pacientes con CPNM, la mediana de SG para pacientes con erupción cutánea de grado 2 fue de 19,6 meses versus 8,5 para los de erupción cutánea de grado 1, y 1,5 meses para pacientes sin erupción (92). Otros resultados comparables se han mostrado en otros estudios (65,86,88,89,93–99). Sorprendentemente, en los estudios que mostraron correlaciones entre farmacocinética y variables de tratamiento y/o toxicidad, los parámetros farmacocinéticos no siempre se relacionaron con la toxicidad (86,89). Esto indica que la toxicidad de la piel no es simplemente un reflejo de la alta exposición a erlotinib. El mayor análisis realizado para determinar la correlación entre la exposición y la toxicidad es la del ensayo pivotal BR.21 en 339 pacientes con CPNM. En este análisis, se demostró una correlación entre AUC_{0-24} y C_{\max} y erupción cutánea. Sin embargo, por una superposición en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con y sin toxicidad, la correlación se consideró no relevante (68). Varios estudios más pequeños también han mostrado correlaciones entre AUC_{0-24} , C_{\min} , C_{\max} y toxicidades de grado 3/4, toxicidad cutánea, erupción cutánea, y diarrea en CPNM, CECyC, cáncer de ovario y tumores cerebrales (73,98,100–102).

1.3.2. Imatinib

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa derivado de la 2-fenilaminopirimidina. Su fórmula molecular es $C_{27}H_{35}N_5O$ y su peso molecular de 589,7 g/mol.

Imatinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 100 mg y 400 mg, en envases de 60 y 30 comprimidos respectivamente. El nombre comercial es Glivec®, del laboratorio Novartis Europharm Limited, además de los distintos fármacos genéricos incorporados en el 2017.

Para la cuantificación simultánea de imatinib y su principal metabolito, CGP74588, en plasma humano, se validó una técnica basada en LC-MS/MS con linealidad para los rangos de concentración de 4-10 000 ng/mL (103) y 30-10 000 ng/mL (104), respectivamente. Además, se ha desarrollado un método LC con detección UV con una longitud de onda de 261 nm para medir concentraciones plasmáticas de imatinib (rango 100-10000 ng/mL) con uso potencial para la cuantificación de sus concentraciones intracelulares. Sin embargo, las concentraciones intracelulares de imatinib fueron determinados por LC-MS/MS con un límite inferior de cuantificación de 10 ng/ml (105). Para la cuantificación de imatinib y CGP74588 en líquido cefalorraquídeo (LCR) y orina, se desarrolló un método LC con detección UV (260 nm) (106).

Con respecto al mecanismo de acción, imatinib es una pequeña molécula inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios rectores TKs: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas (53,107).

Imatinib está indicado en adultos y niños con LMC, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente no candidatos a trasplante de médula ósea. Tras fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica en adultos y niños con LMC Ph+. Integrado con quimioterapia, en adultos y niños de diagnóstico reciente con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+). Como monoterapia en adultos con LLA

Ph+ refractaria o en recaída. Adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos. Tratamiento adyuvante de adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (Cd 117) positivo. Adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α . Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante. Tratamiento de adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que son de elección para cirugía (107–109).

En pacientes adultos, la dosis recomendada de imatinib en fase crónica en LMC es de 400 mg/día, en fase acelerada y crisis blástica es de 600 mg/día. En LLA Ph+ la dosis recomendada en pacientes adultos es de 600 mg/día. La dosis recomendada en GIST y en SMD/SMP es de 400 mg/día.

Ensayos in vitro sugieren que imatinib es un potente inhibidor de CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5 (36). Esta descrito para imatinib la precaución de usarlo tanto junto con inhibidores de CYP3A4 como con sustratos de CYP3A4. Esto es una dificultad en la práctica clínica ya que un gran grupo de fármacos son inhibidores y sustratos del CYP3A4. El efecto inhibidor del CYP3A4, se vio en un estudio de interacción con simvastatina. El aclaramiento de simvastatina disminuyo en un 70%, lo que indico un efecto inhibidor clínicamente relevante (110). Resultados contrarios se mostraron en estudios de interacción con inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol) tras una dosis única y en estado estacionario (ritonavir) (111,112). Inductores del CYP3A4 (rifampicina, hierba de San Juan, fenitoina y fármacos antiepilépticos) mostraron una disminución de la concentración de imatinib en sangre (113–117). La administración de imatinib con un sustrato del CYP2D6, metoprolol, aumento la concentración de metoprolol en un 23% con diferencias significativas entre metabolizadores intermedios y extensos (118). Fumar no altera la exposición a imatinib, por lo que esto indica que el CYP1A2 no participa de forma importante en el metabolismo de imatinib. Se supone una interacción entre imatinib y warfarina ya que se han descritos aumentos y disminuciones en el INR (Razón Normalizada Internacional) tras

comenzar el tratamiento con imatinib. Warfarina es un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y ambas las enzimas están involucradas en el metabolismo de imatinib (36). Parecen probables interacciones con otras enzimas pero aún no se han investigado. También es importante el efecto de los inhibidores de transportadores de fármacos (pantoprazol, ciclosporina), así como la influencia de imatinib en fármacos transportados por ABCB1 (por ejemplo la digoxina) o ABCG2 (nitrofurantoina). La captación celular de nilotinib es potenciada por la administración de imatinib debido a la inhibición de ABCB1 y probablemente de ABCG2 en estudios *in vitro* (119).

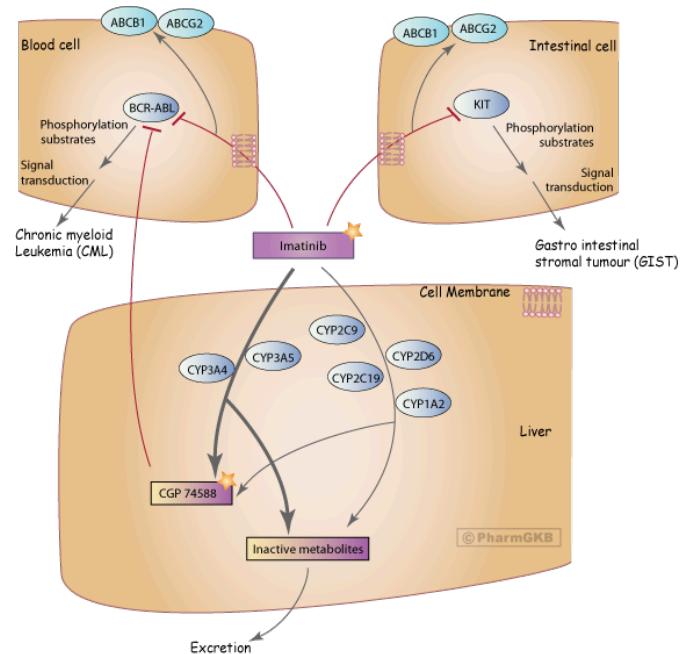
Entre las principales reacciones adversas de imatinib se encuentran las del tracto gastrointestinal, las principales observadas fueron: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal, otros trastornos gastrointestinales y sequedad de boca. A nivel hematológico: neutropenia y trombopenia. También se describen como frecuentes otras reacciones adversas como: artromialgias, calambres, xerodermia, dermatitis, erupción, eccema, , retención de líquido, cefalea, mareo, visión borrosa, vértigo, disgeusia, parestesias, insomnio, somnolencia, conjuntivitis y lagrimeo (107,109).

Imatinib se absorbe rápidamente tras su administración oral con un pico de concentración en plasma a las 2 horas. Se midió la exposición tras la infusión intravenosa y tras la toma de la capsula oral o de la solución, para determinar la biodisponibilidad absoluta (120). Se observó que la biodisponibilidad de imatinib es del 98% independientemente de la formulación oral utilizada (solución, capsula o comprimido) y de la dosis (100 o 400 mg) (36,120,121). La absorción de imatinib no se ve influenciada por los alimentos o por el uso concomitante de antiácidos (122). La exposición a largo plazo podría influir en la biodisponibilidad, ya que imatinib inhibe transportadores de flujo (ATP binding-cassette drug transporters; ABCB1 y ABCG2) y determinadas enzimas (Citocromo P450 3A4 y CYP3A5) presente en las paredes intestinales, pero los datos existentes hasta ahora no son concluyentes al respecto (123,124). El sitio de absorción gastrointestinal exacto no se conoce aún. En un caso de una mujer con síndrome de intestino corto solo fue encontrado el 20% del imatinib, indicando que el lugar de absorción mayoritariamente es el tracto gastrointestinal (125). Otro caso clínico descrito en la literatura, describe la absorción en el recto, ya que el AUC fue aproximadamente

del 40% de la dosis recibida indicando que también tiene lugar absorción del fármaco en el recto (126).

Imatinib se distribuye extensamente en tejidos y tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), predominantemente se une a albumina y a AGP, lo cual se traduce en un alto volumen de distribución (435 L) y una vida media larga (18h) (120,127–129). En experimentos *in vitro*, los cambios en la fracción de fármaco libre tienen grandes efectos en la concentración intracelular (102–104). En los estudios *in vivo*, destaca el papel de la AGP y sugiere una posible relación entre niveles libres de imatinib en plasma y la eficacia del tratamiento (44,48,49,111). Imatinib pasa en poca cantidad a LCR. Se encontraron concentraciones 100 veces menores en el SNC que en el plasma (106,130–135). Esta penetración limitada a LCR se confirmó en un modelo de primate no humano. El fármaco parece concentrarse en los senos y tejidos alrededor del cerebro (127,135). Las ATP binding-cassette y los transportadores ABCB1 y en menor medida ABCG2, son los responsables de una absorción fuertemente regulada en el SNC y en las células tumorales. La inhibición de ABCB1 *in vitro* y algunos estudios en animales demostraron de 2 a 10 veces incrementada la penetración en el SNC (130,131,133,134). Sin embargo, debería ser investigada, la importancia de los transportadores de flujo en humanos. En estudios *in vivo* e *in vitro*, se observó que en un ratio de 5-8 células/plasma, imatinib era transportado activamente dentro de las células tumorales y una hipótesis es su posible papel sobre el transportador 1 de catión orgánico (49,106).

Imatinib es metabolizado principalmente a través del CYP3A4 y CYP3A5, en menor medida por el CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2 (36,112,136,137) (Figura 1.3). Un estudio reciente identificó dos enzimas extrahepáticas (CYP1A1 y CYP1B1) y la enzima flavin monooxigenasa 3 (FMO-3) que también metabolizan extensamente el fármaco (137). Además, el imatinib puede inhibir el metabolismo de CYP3A4 y CYP2D6 (110,112,138). Los pacientes portadores de un polimorfismo de CYP2D6 (* alelo 4) muestran aparentemente un aclaramiento reducido, que indica que CYP2D6 puede ser importante *in vivo* en el metabolismo del imatinib (139). La relevancia clínica de estas enzimas en el estado estacionario farmacocinético, bajo inhibición de las vías metabólicas, esta sin resolver y deberá ser estudiada. El principal metabolito es CGP74588, que representa aproximadamente el 10% del AUC del imatinib y tiene potencia similar *in vitro* (140).



Fuente: PharmGKB Imatinib Pathway, Pharmacokinetics (71).

Figura 1.3. Metabolismo y mecanismo de acción de imatinib.

Imatinib es principalmente eliminado a través del hígado. Los riñones sólo excretan una cantidad mínima del fármaco y de sus metabolitos. Al llegar a este punto, hay todavía una discusión actual de si el aclaramiento aumenta, disminuye o permanece igual en estado estacionario (114,141–143). Aun así, una disminución en el aclaramiento, parece lo más verosímil para imatinib, ya que es capaz de inhibir su propias vía metabólicas. De una dosis única de imatinib en voluntarios sanos 81% se recuperó en orina (13,2%; 5% imatinib inalterado) y en heces (67,8%; 23% imatinib inalterado) en 7 días (140). Esto sugiere que el aclaramiento del fármaco probablemente se verá más afectado por una disfunción hepática que por disfunción renal (106). Sorprendentemente, dos grupos independientes encontraron que una disfunción renal tiene un efecto más pronunciado en la farmacocinética del imatinib (49,144).

Según estudios previos, la edad tiene solo un mínimo efecto en la farmacocinética de imatinib (49,106,111,141,142,145,146). Las dosis recomendadas para niños (260 y 340 mg/m²) son comparables con las recomendadas para adultos

(400 y 600 mg) y alcanzan valores de aclaramiento total oral aparente similares a los observados en adultos (147). Un análisis identificó la edad como una covariable para el aclaramiento total oral aparente, con una disminución del 16% al duplicar la edad (49). El volumen aparente de distribución tras la administración oral de imatinib aumentó en un 12% en pacientes mayores de 65 años, pero no se consideró clínicamente relevante (36). Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada, pueden ser administradas las dosis estándar de imatinib (141). Del mismo modo, no se ha detectado ninguna influencia significativa del sexo en la exposición al imatinib (44,111,141–143). Con respecto al peso corporal, varios estudios de farmacocinética poblacional lo han identificado como un co-factor significativo para el aclaramiento total oral aparente y volumen aparente de distribución tras la administración oral de imatinib y su principal metabolito (CGP74588) (44,49,141–143). En pacientes con GIST, el peso corporal no influyó significativamente en el aclaramiento total oral aparente de imatinib, mientras que en LMC mostraron un aumento en el aclaramiento total aparente oral al aumentar de peso. Sin embargo, el peso corporal solo puede explicar parcialmente la variabilidad interindividual en la exposición a imatinib, estos resultados no se han considerado significativos como para recomendar el ajuste de dosis de imatinib basada en el peso (49,148). Con respecto a la raza no hay diferencias significativas en la farmacocinética de imatinib (107).

Con respecto a la disfunción hepática, un estudio farmacocinético poblacional en 34 pacientes con GIST ha mostrado que, la exposición al imatinib no fue significativamente influenciada por la presencia de metástasis hepáticas o por los niveles de albúmina plasmática, bilirrubina, proteína C-reactiva, aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) (111). En otro estudio en pacientes con tumores sólidos y diferentes grados de insuficiencia hepática, se administraron dosis ajustadas de imatinib y se monitorizaron concentraciones plasmáticas de imatinib y de CGP74588 en el día 1 (n=84) y en estado estacionario el día 15 (n=40). Aunque las AUC medias de imatinib fueron aproximadamente un 33% mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave comparados con pacientes con función hepática normal, las dosis normalizadas farmacocinéticas presentaron diferencias en imatinib y CGP74588 en los diferentes grados de insuficiencia hepática después tanto de una dosis única como de la dosis repetida. En este estudio, dosis de imatinib de hasta 500 mg/día y 300 mg/día, se consideraron seguras en pacientes con insuficiencia hepática leve o insuficiencia

hepática moderada/grave, respectivamente (149). Además, no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de imatinib entre pacientes que habían desarrollado carcinoma hepatocelular con insuficiencia hepática leve/moderada y pacientes con LMC (145,150). Sin embargo, se encontró que la C_{max} y el AUC de imatinib para su dosis normalizada, eran significativamente mayores con un aumento del 63% y del 45%, respectivamente, y la C_{max} y AUC de CGP74588 fueron significativamente mayores con un aumento en un 56% y un 55%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática severa en comparación con los controles que tenían función hepática normal (107). Estos datos indican la necesidad de una disminución de la dosis de imatinib en sujetos con insuficiencia hepática grave y sugieren que además del metabolismo la excreción de imatinib también puede estar alterada en estos pacientes.

Como se ha comentado anteriormente, en orina se han recuperado cantidades insignificantes de imatinib, por lo tanto, no se esperaba que la disfunción renal tuviera un efecto pronunciado en la exposición a imatinib. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos y de estudios de casos han arrojado resultados contradictorios. En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con cáncer con función renal normal ($n = 34$), los niveles de creatinina sérica y el ClCr no han influenciado en la farmacocinética del imatinib (111). Otro estudio farmacocinético poblacional en pacientes con GIST, LMC y LLA ($n=37$), sugirió que el ClCr influye en el aclaramiento oral aparente y en el volumen de distribución aparente con cambios del 29% y 53% respectivamente, cuando el ClCr se duplica (125). Otro estudio en pacientes con tumores sólidos ($n = 51$) y grados variables de IR, mostró que, en estado estacionario, los valores medios normalizados de C_{max} (2,2 veces tanto para imatinib como para CGP74588) y las AUC de imatinib y CGP74588 fueron más altas en pacientes con IR moderada. Para pacientes con IR grave ($n = 2$), en estado estacionario, los valores medios de C_{max} normalizados en la dosis sin cambios de imatinib se compararon con pacientes con función renal normal, pero las AUC fueron aproximadamente 1,7 veces más altas en pacientes con IR grave. El aclaramiento oral aparente y el volumen de distribución aparente de imatinib disminuyó significativamente cuando la función renal empeoró (144). Debido al gran volumen de distribución aparente y a la alta unión a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis parece no influir en las concentraciones plasmáticas de los pacientes que la reciben (106).

Se han propuesto muchos factores para ser causantes de la disminución en el aclaramiento de imatinib y aumento en la exposición sistémica al fármaco en pacientes con IR, tales como actividad disminuida de CYP3A4 y del metabolismo de imatinib (144), aumento de las concentraciones circulantes de toxinas urémicas asociado a una de la absorción hepatocelular de imatinib (151), y aumento de la glucoproteína ácida y disminución de los niveles de hemoglobina, alterando el volumen de distribución aparente de imatinib y las concentraciones de fármaco libre (152). Aunque no se ha observado un aumento de la toxicidad de imatinib en pacientes con IR con un aumento de exposición al fármaco (144), debe considerarse una disminución de dosis en pacientes con IR.

En relación a la farmacogenética, imatinib es un sustrato metabolizado por enzimas genéticamente polimórficas y por transportadores de eflujo y captación. Por lo tanto, se ha sugerido que el perfil farmacocinético de imatinib se ve alterado por alteraciones en actividad enzimática/transportadora cuando están existiendo mutaciones en los genes que codifican estas enzimas/transportadores. Los resultados de los experimentos *in vitro* con células embrionarias de riñón 293, han sugerido que aumenta significativamente la acumulación del fármaco en las células que son homocigotas para el polimorfismo ABCG2 (421C>A) y que disminuye en las células que sobreexpresan ABCG2 en comparación con las células con el tipo de gen salvaje ABCG2 (139). *In vitro*, también se ha visto que el transporte de imatinib es influenciado por variantes genéticas del gen OATP1A2 (153,154).

El aclaramiento total oral aparente de imatinib ha demostrado ser similar en pacientes que son metabolizadores intermedios (n=6) o metabolizadores extensos (n=13) de CYP2D6 (118). Datos de otro estudio han sugerido que el aclaramiento total oral aparente de imatinib se reduce potencialmente en sujetos con al menos un alelo no funcional de CYP2D6* (139). En un estudio en 34 pacientes (91) con LMC y otro con 82 pacientes con GIST (139), no hubo impacto de las variantes genéticas de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/CYP3A5 con respecto a la farmacocinética de imatinib, pero el poder de estos estudios para identificar los cambios entre las enzimas generalmente fue bajo.

El polimorfismo ABCG2 (421C>A) resultó ser un co-factor significativo para el aclaramiento total oral aparente de imatinib (23% valores más bajos en heterocigotos frente a alelos homocigotos de tipo salvaje entre un total de 77 pacientes con cáncer) (44) y para la C_{min} en 62 pacientes con cáncer (146). En otros

estudios, se ha observado una asociación significativa entre valores mayores de aclaramiento total oral aparente imatinib (123,155,156) y menor AUC en estado estacionario de su metabolito CGP 74588 y el genotipo TT para tres loci (1236T> C, 2677G> T/A y 3435C> T) del gen ABCB1 (123,156); sin embargo, la concentración plasmática (C_{min}) se observó significativamente más alta en pacientes que eran homocigotos para 1236T del gen ABCB1 que en aquellos con el genotipo de tipo salvaje (155). Se ha demostrado en 34 pacientes con cáncer que el genotipo OATP1A2-1105G>A/-1032G>A y el genotipo OATP1A2-361GG influyó en el aclaramiento de imatinib, probablemente debido a un transporte mejorado en las células (153). Con todo esto, podemos decir que se necesitan estudios a mayor escala para cuantificar los efectos de la genética polimorfismos en la exposición sistémica a imatinib.

1.3.2.1 Relación exposición-eficacia

La relación entre la exposición de imatinib y su eficacia clínica ha sido descrita en diversos artículos tanto para GIST como para LMC. Demetri y col. (157) en un análisis retrospectivo de un ensayo clínico fase II que incluía 73 pacientes con GIST mostraron que pacientes con C_{min} <1100 ng/ml después de 29 días de tratamiento, tuvieron menor tiempo hasta progresión (11,3 meses) comparado con pacientes con C_{min} por encima de esta concentración (>30 meses, $p=0,0029$). Los pacientes con menor exposición también mostraron una menor tasa objetiva de beneficio (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable). Estos datos sugieren que es necesario una concentración mínima de imatinib para conseguir y mantener una respuesta clínica en pacientes con GIST. Otro estudio prospectivo (158) farmacocinético de C_{min} de imatinib observó una disminución de la exposición de imatinib de aproximadamente el 30% tras 3 meses de tratamiento, esto sugiere que los niveles de imatinib en sangre, son tiempo específicos y habría que repetirlos a los 3 meses de tratamiento. Widmer y col. (48) demostraron de una forma similar la importancia de una exposición suficiente de fármaco para conseguir y mantener respuestas terapéuticas con datos de 38 pacientes con GIST. Aun así, este estudio sugiere que la concentración libre de imatinib está más asociada con la respuesta que la concentración total de imatinib. Por todo esto una C_{min} de 1100 ng/mL es la concentración diana sugerida para pacientes con GIST tratados con imatinib.

En 68 pacientes con CML, Picard y col. (159) describió un análisis exposición-eficacia que muestra que el umbral de C_{\min} para imatinib debe establecerse en 1.002 ng/ml ya que se asoció con una respuesta molecular mayor (RMM), con una sensibilidad del 77% y especificidad del 71%. En un informe de seguimiento a 5 años del ensayo IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), que incluyó 351 pacientes con LMC, Larson y col. (160) de forma retrospectiva, se mostró que el día 29 una C_{\min} de imatinib mayor a 1.000 ng/ml fue predictiva de una respuesta citogenética completa (RCiC) y RMM. Por otro lado, Takahashi y col. (161), estudiando a 254 pacientes japoneses con LMC confirmo que los pacientes con una $C_{\min} > 1.002$ ng/ml mostraron una mayor probabilidad de lograr una RMM que aquellos con una $C_{\min} < 1.002$ ng/ml ($p = 0.0120$). Del mismo modo, Marin y col. (31) ($n = 84$) y Koren-Michowitz y col. (162) ($n = 191$) sugirieron que la probabilidad de respuesta con una $C_{\min} < 1.000$ ng/mL fue menor significativamente. En estudios más pequeños (163,164) se han utilizado otros niveles, sin embargo, la C_{\min} de 1.000 ng/mL en la diana farmacocinética recomendada en pacientes tratados de LMC.

1.3.2.2 Relación exposición-toxicidad

En la relación exposición toxicidad, diversos estudios han evidenciado que toxicidades tales como retención de fluidos, rash, mialgia y anemia están relacionadas con altas concentraciones en plasma, aunque no todas las toxicidades estarían relacionadas con la concentración (160,162). También se encontró que la toxicidad influye negativamente de forma significativa sobre la adherencia, que puede ser la razón mayor de no obtener una respuesta adecuada (31,165). Widmer y col. demostraron que el tipo y número de efectos adversos estaban asociados con ambas concentraciones de imatinib (total y concentración libre en sangre) ($p < 0,001$) en pacientes con GIST. Un estudio fase III (111) mostro en pacientes con GIST que la toxicidad hematológica estaba relacionada con el AUC_{0-24} en estado estacionario ($p < 0,001$). Larson y col. que la tasa de discontinuación de imatinib por toxicidad era mayor en pacientes con $C_{\min} > 1170$ ng/ml comparado con pacientes con $C_{\min} \leq 1170$ ng/ml (160). Otro estudio (166) mostro que niveles altos ($C_{\min} > 3180$ ng/ml) estaban asociadas a mayor tasa de neutropenia grado 3-4, anemia y leucopenia observados a los 3 meses del inicio de la terapia y en menor grado con trombocitopenia.

1.3.3. Lapatinib

Lapatinib es una quinazolina sintética, oralmente activa con propiedades antineoplásicas. Su fórmula molecular es $C_{25}H_{31}ClFN_5OS$ y su peso molecular de 581,059 g/mol.

Lapatinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 250 mg, en envases de 140 comprimidos. El nombre comercial es Tyberb®, del laboratorio Novartis Europharm Limited.

Lapatinib en plasma humano podría cuantificarse usando LC-MS/MS con lapatinib deuterado como patrón interno y un límite de cuantificación de 15 ng/ml. El método fue validado en un rango de concentración de 100-10000 ng/ml (167). Otro estudio desarrolla un método que permite mediciones simultáneas de diferentes TKIs (lapatinib, imatinib, nilotinib, dasatinib, sunitinib y sorafenib) utilizando la LC-MS/MS con un límite de cuantificación para lapatinib de 5 ng/ml (56). Además, también se ha desarrollado un método para la medición de niveles intracelulares de lapatinib usando LC-MS/MS con un límite de detección y límite de cuantificación de 15 y 30 pg, respectivamente (168).

Lapatinib es inhibidor de los dominios intracelulares tirosina quinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2). Lapatinib actúa inhibiendo el crecimiento celular tumoral mediado por ErbB *in vitro* y en varios modelos animales(169,170).

Está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, adultos, cuyos tumores sobreexpresan HER2. Se utiliza en combinación con capecitabina en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión tras haber recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos. Se usa también en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que han progresado a trastuzumab en combinación con quimioterapia. Por último, en pacientes posmenopáusicas con enfermedad metastásica y receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa para aquellas pacientes para las que la quimioterapia no es adecuada (170–172).

La dosis de lapatinib en combinación con capecitabina es de 1.250 mg. Sin embargo, en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de lapatinib es de 1.000 mg, 4 comprimidos y en combinación con inhibidores de la aromatasa, la

dosis de lapatinib es de 1.500 mg, 6 comprimidos. En todos los casos, lapatinib se administra una vez al día de forma continuada. Lapatinib es sustrato e inhibidor de CYP3A4 y además es inhibidor de CYP2C8. Una dosis única de otro inhibidor de CYP3A4 como por ejemplo ketoconazol, aumenta la exposición a lapatinib en 3,6 veces. Por el contrario, un inductor CYP3A4 de carbamazepina, puede disminuir la exposición de lapatinib en un 75% (172). Esto se extrapola a otros inhibidores e inductores de CYP3A4, aunque no existen datos clínicos disponibles para estas interacciones.

En la combinación de lapatinib con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecan el AUC del metabolito activo de irinotecan, SN-38, se incrementó en un 41%. Se han sugerido múltiples explicaciones para esta interacción. Lapatinib mostró inhibición de CYP3A4, OATP1B1, ABCB1 y ABCG2 *in vitro* que son enzimas e importantes transportadores en el metabolismo de SN-38. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar si uno o todos los mecanismos son responsables de esta interacción *in vivo* (173). Por otro lado, en la combinación de lapatinib con paclitaxel, la exposición de lapatinib y paclitaxel se incrementó con 21% y 23%, respectivamente (172). El mecanismo por el cual tienen lugar estas interacciones descritas, aún se desconoce, aunque dado que los datos *in vitro* sugieren que lapatinib es un inhibidor de ABCB1, el estado de alerta puede estar justificado cuando el medicamento se administra junto con sustratos de ABCB1 (172). Sin embargo, no existen estudios disponibles para confirmar esta interacción.

Los efectos adversos más frecuentes de lapatinib en combinación con capecitabina son los digestivos, tales como diarrea, náuseas y vómitos y los dermatológicos (174). También se ha descrito toxicidad cardiaca aproximadamente en el 1% de los pacientes se da disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), siendo asintomático en el 90% de los pacientes. En un 0,1% de los pacientes se observaron descensos de la FEVI sintomáticas que se resolvieron al interrumpir el tratamiento con lapatinib (170).

Lapatinib en su proceso de absorción, alcanza su C_{max} en plasma en las 3-4 primeras horas tras la ingesta (175). La biodisponibilidad absoluta no ha sido estudiada. Sin embargo, los alimentos influyen bastante sobre la biodisponibilidad por lo que se presupone que debe ser baja. El efecto más destacado se observa con una comida rica en grasas, ya que aumenta la exposición de lapatinib en 325% mientras que una comida baja en grasas tan solo aumenta la exposición en un 167%

(33). Las posibles explicaciones para este efecto tan pronunciado podrían ser que el vaciado gástrico retardado inducido por los alimentos, permite más tiempo para que el comprimido se disuelva y/o que los alimentos aumentan la formación de micelas por las sales biliares de sustancias hidrófobas tales como lapatinib, que podría ser de gran influencia en la biodisponibilidad. Los alimentos no influyen en la vida media del fármaco, por lo que esto sugiere que el aumento de la exposición se llevaría a cabo a nivel presistémico (33). Por otro lado la variabilidad interpaciente es alta (68%) y no es reducida significativamente por la coadministración de alimentos (52%) (33).

El volumen de distribución de la fase terminal de lapatinib es >2200 L y la vida media es 24 horas. El fármaco se une altamente a proteínas plasmáticas ($>99\%$) a albúmina y AGP (172). Existen diversos estudios en ratas y ratones que han demostrado una penetración muy limitada del fármaco en el sistema nervioso central (176,177).

Los estudios *in vitro* indican que el lapatinib se metaboliza principalmente a los por CYP3A4, 3A5, 2C19 y 2C8 (172). La mayor parte del metabolismo es por el CYP3A4, que representa aproximadamente el 70%. El metabolito GW690006 permanece activo contra EGFR sin embargo no tiene actividad contra HER-2, mientras que los otros metabolitos parecen ser inactivos frente a ambos receptores (172). Además, lapatinib es un inhibidor de CYP3A4 y CYP2C8 y, por lo tanto, pueden interactuar con otros sustratos de estas enzimas.

Lapatinib se elimina principalmente por vía hepática, el 27% de la dosis oral se recuperó en las heces y $<2\%$ se recuperó en la orina (172). Esto sugiere que una gran parte de la dosis oral permanece en el intestino y no se absorbe, por lo que puede contribuir a su toxicidad más frecuente limitante de la dosis, que es la diarrea. De hecho, se ha demostrado que la diarrea no guarda relación con los niveles séricos de lapatinib (178).

No hay estudios publicados que muestren la influencia de la edad, el sexo y el peso corporal o BSA en la farmacocinética de lapatinib. Además, no existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos o poblaciones geriátricas. Gorlick y col. (179) observaron poca actividad de lapatinib contra xenoinjertos en el Programa preclínico pediátrico *in vivo* en ratones, pero los datos farmacocinéticos no están disponibles. Sin embargo, estos datos sugieren una exposición alterada a lapatinib en niños con tumores malignos. Nakagawa y col. (180) llevaron a cabo un estudio

de escalada de dosis y farmacocinética en 27 pacientes asiáticos con tumores sólidos y compararon los parámetros farmacocinéticos obtenidos con datos de otros estudios en sujetos no asiáticos. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores de C_{max} , t_{max} (tiempo al que se alcanza la concentración máxima), AUC_{0-24} y $t_{1/2}$ entre sujetos asiáticos y no asiáticos.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la exposición sistémica observada a lapatinib, ha sido mayor; el AUC promedio de lapatinib se incrementó en más del 60% y el $t_{1/2}$ fue 3 veces mayor, en comparación con los pacientes con función hepática normal (170,172). Teniendo en cuenta la hepatotoxicidad de lapatinib (observada en aproximadamente 1% de pacientes tratados), se propone una reducción de la dosis diaria de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente para lograr una exposición sistémica terapéutica, pero sin mayor toxicidad; sin embargo, no hay datos clínicos para el ajuste de dosis en tales pacientes. El tratamiento con lapatinib debe suspenderse en caso de reacciones adversas hepáticas (170). Con respecto a la IR, la farmacocinética de lapatinib no se ha estudiado en este tipo de pacientes y no existen estudios poblacionales de la influencia de la IR en la farmacocinética de lapatinib (54).

1.3.3.1. *Relación Exposición eficacia*

Con relación a la relación entre la exposición y la eficacia a lapatinib, la única evidencia para una correlación proviene del ensayo fase I en el que la mayoría de los pacientes que respondieron tenían un nivel de C_{min} dentro del rango de concentración de 0,3- 0,6 mg/ml (175).

1.3.3.2. *Relación Exposición toxicidad*

Con respecto a la toxicidad, el mismo estudio de fase I (175) informó que la frecuencia y la gravedad de la erupción cutánea producida por lapatinib parecía estar relacionado con AUC_{0-24} , C_{max} y C_{min} y no con la dosis administrada. El informe de aprobación de la FDA establece que una relación entre las concentraciones de lapatinib y una prolongación del intervalo QT es posible, aunque faltan estudios concluyentes (170).

1.3.4. Pazopanib

Pazopanib es una indazolilpirimidina inhibidora de múltiples proteínas tirosina quinasas con potencial actividad antineoplásica. Su fórmula molecular es $C_{21}H_{23}N_7O_2S$ y su peso molecular de 437,5 g/mol.

Pazopanib en muestras de plasma se puede cuantificar utilizando técnicas de LC-MS/MS con un límite de cuantificación de 10 ng/ml (40,181).

El mecanismo de acción de pazopanib administrado por vía oral, consiste en un potente inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación que inhibe múltiples receptores VEGFR-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y - β , e inhibe el c-KIT, con valores CI₅₀, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente (182). En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células. *In vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones (181,183).

Pazopanib está indicado en el tratamiento del Carcinoma de Células Renales avanzado (CCR) en primera línea, en pacientes adultos y para aquellos con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas (182).

Pazopanib también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante (182).

Para el tratamiento de CCR y STB, la dosis recomendada de pazopanib es de 800 mg una vez al día (182).

Pazopanib es sustrato de CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C8, y de los transportadores ABCB1 y ABCG2. Además es un potente inhibidor de UGT1A1 y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1; y un inhibidor débil de CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 (182,184). La administración conjunta de una dosis única de gotas

oftálmicas de pazopanib con ketoconazol oral en sujetos sanos (n=24) produjo un aumento de 2,2 veces en la media de $AUC_{0-\infty}$, 1,5 veces la C_{max} y 2,8 veces en el $t_{1/2}$ de pazopanib (185). Del mismo modo, la administración de pazopanib 800 mg/día en combinación con lapatinib 1500 mg/día (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4) llevo a un significativo aumento en la exposición de pazopanib (1,6 veces para el AUC medio y 1,5 veces para la C_{max} media), incluido un aumento en el C_{min} de pazopanib en comparación con la administración de pazopanib como monoterapia. Sin embargo, no se encontró efecto sobre la farmacocinética de pazopanib tras la coadministración de pazopanib 400 mg/día y lapatinib 1000 mg/día. Los parámetros farmacocinéticos de lapatinib no se modificaron con la combinación de pazopanib en ninguna de las combinaciones de dosis usadas (186,187). Pazopanib por sí mismo puede aumentar las concentraciones de fármacos que son eliminados por UGT1A1 (por ejemplo, irinotecan) y OATP1B1 (por ejemplo, estatinas); sin embargo, no hay estudios publicados sobre este tema.

El potencial inhibidor *in vivo* de pazopanib sobre diferentes enzimas CYP se ha evaluado en un estudio que incluía un cóctel de pacientes de cáncer con diferentes diagnósticos (184). La administración conjunta de pazopanib 800 mg/día causó incrementos de 1,3 veces en AUC media de midazolam y C_{max} , así como incrementos de 1,3 a 1,6 veces en la media de la relación de concentración urinaria de dextrometorfano/dextrorfán, esto es indicativo de una inhibición débil de CYP3A4 y CYP2D6 por pazopanib. Las interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes pueden, por lo tanto, ocurrir durante la ingesta concurrente de pazopanib con sustratos de CYP3A4 y CYP2D6 con estrechos índices terapéuticos, así como durante la ingesta concurrente con sustratos de CYP2C8. En un estudio en 26 pacientes, con una combinación de pazopanib 800 mg/día y dosis semanales de paclitaxel (sustrato CYP3A4 y CYP2C8) 15, 50 u 80 mg/m², condujo a una disminución insignificante en el aclaramiento total oral aparente de paclitaxel (en un 14%) y un aumento en su C_{max} (por 31%) y AUC (en 26%), sin afectar a la tolerabilidad (188). Existen en marcha diversos estudios que evalúan las interacciones medicamentosas entre pazopanib y otros fármacos antineoplásicos.

En el ensayo clínico pivotal fase III para pazopanib, los efectos adversos más comunes, incluyendo todos los grados fueron: diarrea, hipertensión, cambios en el color del cabello, náuseas, anorexia y vómitos. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3 fueron hipertensión (4%), diarrea (3%) y astenia (3%) durante el

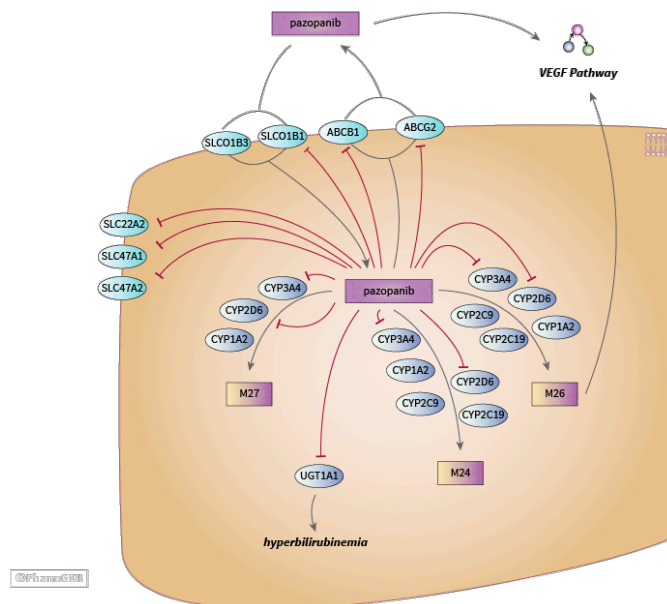
tratamiento con pazopanib, mientras que el aumento de alanino aminotransferasa o aspartato aminotransferasa (53%), hiperglucemia (41%), leucopenia (37%), aumento de la bilirrubina total (36%), y neutropenia (34%) representaron los efectos adversos en parámetros analíticos más comunes durante el tratamiento con pazopanib (167,175).

La absorción de pazopanib del tracto gastrointestinal va moderadamente de rápida a lenta, en pacientes con tumores sólidos, con valores de t_{max} que van de 2 a 4 horas cuando se administra una dosis única y de 2 a 8 horas cuando se administra una dosis múltiple (40,182,189). Según datos de tres sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de pazopanib es baja (14-39%) debido a su baja solubilidad y a una absorción incompleta (182,190). Cuando se administró una dosis única de 400 mg de pazopanib, ya sea como comprimido triturado o como una suspensión oral, los valores de biodisponibilidad relativa fueron 146% (90% IC 108, 197) y 133% (90% IC 84, 210), respectivamente, en comparación con los observados después de la administración del comprimido entero (191). Después de administrar dosis únicas de pazopanib entre 50 y 2000 mg, se observó un aumento de la media de C_{max} y AUC_{0-24} . Tras realizar una dosificación diaria, la C_{min} y AUC_{0-24} fueron de 1,2 a 4,5 veces mayor que la media de C_{max} y AUC en condiciones de dosis única, como cabía esperar por sus datos de semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y por la frecuencia de dosificación empleada. La administración de pazopanib 1000-2000 mg una vez al día resultó en un modesto aumento adicional de la exposición, en comparación con dosis de 800 mg una vez al día (40). La exposición relativa a pazopanib fue menor cuando administramos la dosis correspondiente dividida. Se observó también en todo el rango de dosis administrado, una alta variabilidad interindividual en la C_{max} , C_{min} y AUC de pazopanib, esto se puede atribuir, al menos en parte, a la baja biodisponibilidad del fármaco. Como ocurre con nilotinib, la biodisponibilidad de pazopanib aumentó sustancialmente cuando se administró con alimento rico en grasas, con proporciones medias AUC con alimento/ AUC en ayuno de 2,3 (IC90% 1,6-3,4) y 1,9 (IC90% 1,2-3,0) en presencia de una comida rica en grasas o baja en grasas, respectivamente (35). Se recomienda por todo esto, que el fármaco se administre sin alimentos, al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida (35,182).

El volumen de distribución de pazopanib en humanos es pequeño (9-13 L), lo que sugiere una distribución del medicamento principalmente en líquidos

extracelulares y en plasma, y un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (> 99%) (190). Presenta valores de $t_{1/2}$ de aproximadamente 31 horas (40). No hay disponibles estudios en humanos sobre la penetración de pazopanib en el SNC, pero se sugiere una baja penetración ya que el medicamento se une altamente a proteínas y es un sustrato de los transportadores ABCB1 y ABCG2 *in vitro* (182) (Figura 1.4). De acuerdo con esta suposición, se presentan los resultados de un estudio en 35 pacientes con glioblastoma que reciben pazopanib 800 mg/día en monoterapia. Se logró una respuesta parcial radiológica (> 50% de reducción tumoral) en solo dos pacientes (192).

Los estudios *in vitro* han demostrado que pazopanib es metabolizado principalmente por CYP3A4, (182,190) con afectación menor de CYP1A2 y CYP2C8 (186). De acuerdo con los resultados de un estudio de radioactividad (n=3), aproximadamente el 30% del compuesto original se metaboliza después de la administración intravenosa u oral (190). Se han identificado y cuantificado, cuatro metabolitos de pazopanib (GSK1268992 o M24, GSK1268997 o M26, GSK1071306 o M27 y GW700 201). Solo GSK1268997 o M26 muestra actividad hacia VEGFR, como el compuesto original (Figura 1.4). Los otros metabolitos son 10 a 20 veces menos potentes,(35).



Fuente: PharmGKB pazopanib Pathway, Pharmacokinetics (193).

Figura 1.4. Metabolismo y transporte de pazopanib.

Después de la administración de pazopanib marcado con C_{14} , 400mg como una suspensión oral a tres pacientes con tumores sólidos, el 82% de radiactividad de pazopanib (rango 61-92%) fue recuperado en heces y el 2.6% (rango 1.3-3.5%) en la orina, lo que supone una recuperación de la dosis total del 85% (rango 62-97%) dentro de las 96 horas (190). La alta recuperación de pazopanib en las heces después de la administración oral, probablemente se deba a la baja biodisponibilidad del medicamento.

No existen estudios publicados en pacientes sobre los efectos del peso corporal, sexo o raza en la farmacocinética de pazopanib. A la vista de los resultados de los estudios de toxicidad en animales, pazopanib no se recomienda en niños menores de 18 años de edad y la farmacocinética en esta población de pacientes no ha sido evaluada (53). No hay datos sobre la influencia de edad avanzada en la exposición al pazopanib. Ha habido sugerencias de un mayor riesgo de hepatotoxicidad en tratamientos con pazopanib en pacientes > 60 años de edad y mayor sensibilidad en algunos pacientes de edad avanzada (182).

La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de pazopanib se ha investigado tanto en pacientes con cáncer con función hepática normal como en pacientes con insuficiencia hepática con síntomas leves, moderados y severos, que recibieron dosis iniciales de pazopanib 800, 400, 200 o 100 mg/día, respectivamente (194). Se observó en pacientes con insuficiencia hepática moderada una disminución del 50% en el pazopanib aclaramiento total oral aparente. Considerando la hepatotoxicidad de pazopanib (182,195), estos datos farmacocinéticos indican claramente la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. 200 mg/día, fue la dosis máxima tolerada en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Las dosis apropiadas de pazopanib para pacientes con la insuficiencia hepática leve o grave no se lograron determinar (194).

Con respecto a pacientes con IR, no parece probable esperar que afecte a la farmacocinética de pazopanib (<4% de la dosis se excreta en la orina después de la administración oral) (190). En un estudio de farmacocinética poblacional en 408 pacientes con cáncer (con aclaramientos de creatinina que iban desde 30 a 150 ml/min), se vio que el ClCr no estaba relacionado con el aclaramiento de pazopanib (53,182).

En relación a la farmacogenética, los efectos de los polimorfismos en los genes que codifican enzimas y transportadoras involucradas en la farmacocinética de

pazopanib (CYP3A4 / 5, CYP1A2, CYP2C8, ABCB1, ABCG2, UGT1A1 y OATP1B1) han sido estudiados en 246 pacientes de cáncer (196). Al igual que ocurre con nilotinib, el genotipo UGT1A1 * 28 (7/7 genotipo) se asoció significativamente con la inducción de hiperbilirrubinemia de pazopanib, con un aumento medio de la bilirrubina que fue 2,3 veces mayor en UGT1A1*28/*28 portadores que en pacientes con cepa salvaje. La odds ratio para la elevación de bilirrubina durante el tratamiento con pazopanib de 13,1 (IC95%: 5,3; 32,2) (196).

1.3.4.1. Relación Exposición eficacia

En relación a la relación entre exposición y eficacia de pazopanib, podemos encontrar varios estudios pequeños que han demostrado un umbral para eficacia de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (40,197,198). La evidencia de este valor proviene de un análisis farmacocinético retrospectivo de un ensayo clínico fase II en 205 pacientes con CCR (199,200). Pacientes con un $C_{\text{min}} > 20,6 \mu\text{g}/\text{ml}$ después de 4 semanas de tratamiento con 800 mg al día, mostraron significativamente una mayor SLP ($p=0,0041$) (199). Además, tanto la tasa de respuesta como el porcentaje medio de disminución del tumor, mejoró en pacientes con niveles de $C_{\text{min}} > 20,6 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($p < 0,0001$) (199).

1.3.4.2. Relación Exposición toxicidad

La primera sugerencia de una correlación entre la exposición de pazopanib y la toxicidad la encontramos en el mismo estudio fase I (40). 20 de 26 pacientes (77%) con niveles de $C_{\text{min}} 15 \mu\text{g}/\text{ml}$ el día 22 desarrollaron hipertensión arterial, mientras que solo 11 de los 28 pacientes (39%) con niveles de $C_{\text{min}} < 15 \mu\text{g}/\text{ml}$ lo hizo. En otro estudio fase I en niños, aquellos pacientes que presentaron toxicidad limitante de dosis mostraron, con diferencias estadísticamente significativas, una mayor AUC_{0-24} y mayor C_{min} en comparación con aquellos que no la presentaron (896 versus 367 $\mu\text{g}\text{ hora}/\text{ml}$, $p < 0,039$ y 38,8 versus 29,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $p < 0,040$, respectivamente) (201). Además, se observó una relación significativa entre tensión arterial y C_{min} . En pacientes con hipertensión grado 2 o 3 relacionada con fármacos, tras una mediana de dos ciclos, el promedio de C_{min} fue de 43,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ versus 29,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en pacientes normotensos ($p < 0,004$) (201). En un estudio de interacción de alimentos con pazopanib, la incidencia de tensión arterial sistólica elevada (140 mmHg) fue similar en condiciones de alimentación y en ayunas. Sin embargo, la magnitud y la

duración de la tensión arterial elevada, fue mayor cuando se administró el fármaco con comida, correlacionándose con un aumento de AUC_{0-24} (35). La evidencia más contundente, proviene del estudio antes mencionado de 205 pacientes con CCR (200,202). Este análisis mostró que la incidencia de diferentes toxicidades inducidas por pazopanib parecían ser dependientes de la concentración, hubo un aumento de más del doble en la incidencia de diarrea, cambio de color del pelo, aumento de ALT, síndrome mano-pie y estomatitis cuando C_{min} , después de 4 semanas de tratamiento, aumentó de 12,6 a 46 $\mu\text{g/ml}$. Además, la ocurrencia y la gravedad de síndrome mano-pie también se correlacionó con una mayor niveles de C_{min} tras 4 semanas de tratamiento ($p < 0,001$) (203).

1.3.5. Sorafenib

Sorafenib es una piridina dirigida a la señalización de crecimiento y la angiogénesis. Su fórmula molecular es $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3$ y su peso molecular de 464,8 g/mol.

Sorafenib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 200 mg, en envases de 112 comprimidos. El nombre comercial es Nexavar®, del laboratorio Bayer Pharma Ag.

Para la cuantificación de sorafenib, existen publicados varios métodos para en humanos (204–206). Podemos usar técnicas de LC-MS/MS, con límites de cuantificación de 7,3 ng/mL (linealidad 7260 ng/mL) (206) y 5 ng/mL (linealidad 2000 ng/mL) (205) en muestras de plasma humano, y límite de cuantificación de 5 ng/ml para muestras de sudor (204). Usando otra técnica LC-MS/MS, puede cuantificarse sorafenib y sus metabolitos en el rango de concentración de 10-12000 ng/ml y 10-2500 ng/ml, respectivamente (207). Se han propuesto para la monitorización farmacoterapéutica de sorafenib en la práctica clínica, otras técnicas LC menos sensibles con detección UV para medir en muestras de plasma. Los límites de cuantificación son de aproximadamente 500 ng/mL (linealidad 20000 ng/mL) (208) y 100 ng/mL (linealidad hasta 5000 ng/mL) (209).

In vitro, sorafenib es un inhibidor multiquinasas que reduce la proliferación celular tumoral. Inhibe en ratones atímicos, el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. La actividad de las dianas presentes en la célula tumoral

(CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β) también es inhibida por sorafenib (210). Las RAF quinasas son quinasas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa (211).

Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular, en el tratamiento de pacientes con CCR en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia y en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo (211,212).

En adultos la dosis recomendada de sorafenib es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable, es tratamiento debe ser continuado (53,211).

Como sorafenib es metabolizado por CYP3A4, una interacción esperable, es con otros fármacos inhibidores de CYP3A4. En un estudio de interacción de ketoconazol y sorafenib, ketoconazol no alteró la exposición a sorafenib. Sin embargo, sí disminuyó la concentración plasmática del metabolito N-óxido-sorafenib que se forma a través de CYP3A4. Este resultado concuerda con un estudio anterior de balance de masas en el que se observó que un 15% de la dosis administrada fue eliminada por glucuronidación, mientras que solo el 5% fue eliminada como metabolitos oxidativos (213). Por otro lado, la coadministración de sorafenib con gefitinib causa una disminución en exposición a gefitinib del 38%. Esta interacción no puede ser mediada a través de la inhibición de CYP3A4, ya que sorafenib no influye en la exposición de midazolam que parece que es únicamente metabolizado a través de CYP3A4 (214). Los datos *in vitro* han demostrado que sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, sin embargo esta potencia inhibitoria no aparece en estudios clínicos donde el sorafenib se administró concomitantemente con midazolam (sustrato de CYP3A4), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) u omeprazol (sustrato de CYP2C19) (211,215). Sorafenib es también un inhibidor competitivo de CYP2B6 y CYP2C8 pero a pesar de la relevancia clínica de esta inhibición aún no ha sido estudiada (216). El efecto hipotético sobre CYP2C9 fue indirectamente medido por el efecto

sobre el tratamiento con warfarina. El INR en los pacientes tratados con sorafenib mostro valores similares al INR en pacientes tratados con placebo. El efecto de los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) no se ha estudiado, sin embargo se incluye una advertencia en la ficha técnica de sorafenib (215). Sorafenib, además, interfiere en al farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos si se administran de forma concomitante, tales como doxorubicina e irinotecán. La exposición de doxorubicina se incrementó en un 21%. El aumento en la exposición del metabolito activo de irinotecán (SN-38) fue 67-120%, parece probable a través del mecanismo de competición o inhibición del transportador UGT1A1 y además del aumento en la exposición a irinotecán (26-41%) (215).

En relación a las reacciones adversas de sorafenib, en el ensayo fase 3, el análisis de seguridad se llevó a cabo en 451 pacientes. Los eventos adversos más comunes atribuidos a sorafenib fueron eventos dermatológicos. Las erupciones cutáneas se describieron como erupciones eritematosas maculopapulares en el cuero cabelludo, cara y tronco (40% con sorafenib versus 16% con placebo); el síndrome mano-pie se describió en el 30% de pacientes con sorafenib versus 7% de pacientes con placebo. Los eventos dermatológicos llevaron a interrupción permanente de sorafenib en solo dos casos. En el 27% de los pacientes tratados con sorafenib presentó pérdida parcial de cabello, aunque la alopecia completa fue poco común. El prurito y la sequedad de piel también fueron observados más frecuentemente en pacientes con sorafenib (215). La diarrea, aunque fue un evento adverso común (43% con sorafenib versus 13% con placebo), generalmente se manejó con éxito usando medidas antidiarreicas sin reducción o interrupción del fármaco. El estreñimiento, la anorexia, la náusea, la fatiga y la anemia fueron eventos adversos relativamente comunes; estos ocurrieron con similar frecuencia en los grupos placebo y sorafenib (211,215).

En el 17% de los pacientes tratados con sorafenib se observó hipertensión versus el 2% de pacientes que recibieron placebo.

En el 15% de los pacientes en tratamiento con sorafenib se describió la hemorragia o sangrado versus el 8% de pacientes que revieron placebo. Se encontró neuropatía sensorial generalmente paralela al síndrome mano-pie, con más frecuencia en pacientes tratados con sorafenib (13%) que en pacientes con placebo (6%).

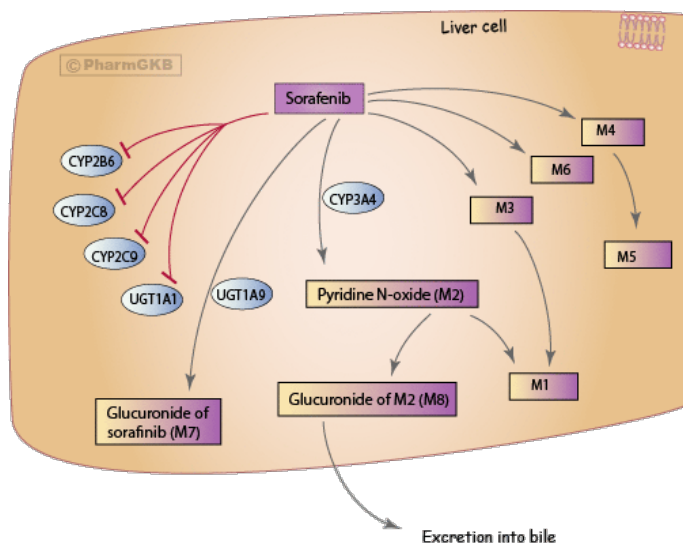
Pancreatitis de grado 4, se encontró en dos pacientes con sorafenib, aunque ambos reanudaron sorafenib posteriormente a dosis completa. En el grupo de sorafenib la incidencia de isquemia cardíaca y de infarto agudo de miocardio fue mayor en el grupo sorafenib (2,9%) que en el grupo placebo (0,4%). Los parámetros analíticos más destacados incluyeron hipofosfatemia asintomática (45% de los pacientes con sorafenib versus 11% placebo), elevación de la lipasa (41%, sorafenib, 30%, placebo) y linfopenia (23%, sorafenib, 13%, placebo) (211,215).

Cuando se produce la absorción, los niveles plasmáticos máximos de sorafenib se producen a las 3 h después de la administración (217). La biodisponibilidad absoluta. En los comprimidos, la biodisponibilidad relativa en comparación con la solución oral es 38-49% (211). La influencia de los alimentos sobre la farmacocinética del sorafenib, es un tema controvertido. En los estudios de fase I no se observó un efecto importante de los alimentos (218). Sin embargo, el documento de aprobación de la FDA describe una reducción de la biodisponibilidad del 29% cuando se toma con alimentos y aconseja administrar sorafenib sin alimentos (215). La farmacocinética de sorafenib muestra una gran variabilidad interpaciente (217). Esta gran variabilidad interpaciente parece ser el resultado de una lenta disolución en el tracto gastrointestinal y circulación enterohepática (218). Al intensificar la dosis de sorafenib, se muestra un aumento menor al proporcional de la exposición. Parece que el no conocerse la no linealidad del fármaco, es la razón para esto (218).

El volumen de distribución de sorafenib es desconocido. Sin embargo, ya que se une altamente a proteínas plasmáticas (99.5%) y tiene una larga vida media de 25-48 h, es de esperar que posea un gran volumen de distribución (215).

Sorafenib tiene un metabolismo principalmente hepático a través de dos vías: oxidación de fase I mediada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y conjugación de fase II mediada por UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (219,220). Se han identificado ocho metabolitos de sorafenib (M1-8) (221). El principal metabolito circulante en el plasma es el N-óxido de sorafenib (M2) y se produce por oxidación de sorafenib por CYP3A4 (43). Dicho metabolito, M2, muestra una potencia *in vitro* similar a sorafenib (222). M2 también se metaboliza a N-hidroximetil-sorafenib-N-óxido (M1), y se glucuronida a M8. El metabolito M7 (glucurónido de sorafenib) se produce a través de la glucuronidación del compuesto original por UGT1A9. La glucuronidación representa el aclaramiento de aproximadamente el 15% de la dosis

de sorafenib en humanos, mientras que la oxidación representa solo el 5% (213). Entre los metabolitos de sorafenib, se encontró que M2, M4 (desmetilación) y M5 (metabolito oxidativo) inhiben la vía de señalización del VEGFR, la vía de señalización del Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) y miembros del Vía de la Proteína Quinasa Activada (MAPK) (Figura 1.5).



PharmGKB summary: sorafenib pathways (223)

Figura 1.5. Metabolismo y transporte de sorafenib.

La eliminación de sorafenib es principalmente hepática. De 100 mg de sorafenib el 77% se excreta con las heces y el 19% se excreta como metabolitos glucuronidados en la orina (215). Aproximadamente el 50% de la dosis de fármaco oral se recupera inalterado en heces, debido a un metabolismo ineficiente o a falta de absorción (215). La insuficiencia hepática leve o moderada no altera significativamente la exposición. El estudio de la farmacocinética de sorafenib en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave se ha llevado a cabo recientemente (224).

Se ha demostrado que el peso corporal del paciente es estadísticamente significativo pero no clínicamente relevante para el volumen de distribución de sorafenib, esto puede ser explicado por el 4% de variabilidad interindividual (225). No se han encontrado diferencias relevantes en la exposición sistémica a sorafenib

con respecto al sexo o a la edad avanzada (207,215,224,225). No se ha realizado ningún estudio documentado con sorafenib en pacientes pediátricos. Aunque en pacientes asiáticos los valores medios de C_{max} y de AUC son un 30% menores en comparación con pacientes no asiáticos, las diferencias no son clínicamente relevantes con respecto a la raza por lo que no es necesario ningún ajuste de dosis (207,211,218).

Varios estudios han valorado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de sorafenib. Estos estudios incluyen a pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (224,226,227). En pacientes con tumores sólidos, tras una dosis única de sorafenib 400 mg, las AUC medias fueron mayores en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, la relación entre el AUC de sorafenib inalterado y el grado de insuficiencia hepática no fue estadísticamente significativo. Los niveles del metabolito N-óxido de sorafenib fueron significativamente menor en pacientes con mayores niveles de bilirrubina ($p < 0,05$). Además, hubo importantes diferencias en las fracciones libres de sorafenib entre pacientes con insuficiencia hepática y aquellos con función hepática normal ($p < 0,05$). No se ha encontrado dosis limitante de toxicidad, en la administración de sorafenib 400 mg dos veces al día, en pacientes con función hepática normal o con insuficiencia hepática leve (207). En otros estudios en pacientes con carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática leve o moderada que recibieron sorafenib 200 o 400 mg dos veces al día, las AUC medias de sorafenib inalterado y sus metabolitos fueron ligeramente diferentes entre insuficiencia hepática clase A de Child-Pugh e insuficiencia hepática clase B, pero estas diferencias no fueron consideradas clínicamente relevante en ninguno de los estudios (226,227). Un solo caso de dosis limitante de dosis se observó en un paciente con insuficiencia hepática (227). Por todo esto, en pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse en pacientes con insuficiencia hepática (211).

Con respecto a la IR, se evaluó en un estudio en pacientes con tumores sólidos con diferentes estadios de IR, incluidos aquellos pacientes que recibían hemodiálisis. No se observaron relaciones significativas entre los niveles del ClCr y AUC de sorafenib o de su metabolito N-óxido. Sin embargo, solo pacientes con IR grave ($ClCr < 20 \text{ mL/min}$) y pacientes en hemodiálisis desarrollaron toxicidades limitantes de dosis, lo que llevó al ajuste de dosis iniciales de sorafenib (224). En otro estudio desarrollado en seis pacientes con cáncer renal metastásico, la C_{max} y la

AUC de 0 a 10 (AUC_{0-10}) fueron similares el en el día de hemodiálisis y el día sin hemodiálisis (228). Varios casos clínicos de pacientes han mostrado que los pacientes en hemodiálisis puede tratarse con sorafenib tras una cuidadosa selección y con una estrecha vigilancia de las reacciones adversas (229–231).

En relación a la farmacogenética de sorafenib, la exposición puede diferir en pacientes con diferentes variantes de CYP3A4, UGT1A19 y UGT1A1, así como aquellos con diferentes variantes de ABCB1 y ABCG2 (215,232). De acuerdo con un análisis poblacional en 111 pacientes, los genotipos CYP3A4 * 1B, CYP3A5 * 3C, UGT1A9 * 3 y UGT1A9 * 5 no influyeron en la farmacocinética de sorafenib (225). En un caso clínico de un paciente de 63 años con carcinoma renal, insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A) y genotipo UGT1A1 * 28, se observó hiperbilirrubinemia inducida por sorafenib, lo que puede sugerir que los polimorfismos UGT1A1 pueden estar vinculados a la farmacocinética de sorafenib (233).

1.3.5.1. Relación exposición-eficacia

Aunque sorafenib no está aprobado para esta indicación, el primer estudio para ver la relación exposición-eficacia, se llevó a cabo en 27 pacientes con melanoma. Los pacientes que tuvieron una alta exposición a sorafenib (AUC_{0-10} 100 μg hora/ml) mostraron un mayor control tumoral ($p=0,04$), respuesta tumoral ($p=0,02$) y tiempo hasta la progresión más largo ($p=0,005$) (234). Otro estudio, mostró que los pacientes con carcinoma hepatocelular con alta exposición (C_{max} 4,78 μg /ml) tuvieron mayor tendencia ($p=0,0824$) a una SG más larga en comparación con los pacientes por debajo de este umbral (235).

1.3.5.2. Relación exposición-toxicidad

La primera reseña en describir la relación entre la exposición a sorafenib y la toxicidad proviene de un estudio fase I, posteriormente diferentes estudios también han mostrado resultados en este sentido (50,208,234–239). En un análisis retrospectivo de 83 pacientes tratados con sorafenib a una dosis de 200-400 mg dos veces al día, aquellos pacientes que presentaron toxicidad severa (eventos adversos grado 3-4) mostraban una exposición a sorafenib significativamente mayor que la observada en el resto de los pacientes (61,9 frente a 53 μg hora / ml, $p=0,017$) (236). Además, se asoció significativamente, la aparición de síndrome palmo-plantar con

un alto AUC_{0-12} en el día 30 de tratamiento. En este estudio, también se observó, que la mediana AUC_{0-12} después de 1 mes fue mayor en pacientes con hipertensión de grado 2 en comparación con los pacientes que tenían tensión normal (82 versus 54 $\mu\text{g hora/ml}$, $p=0,02$) y pacientes con síndrome mano pie grado 2 en comparación con aquellos pacientes que no lo presentaron (76 versus 61 $\mu\text{g hora/ml}$, $p=0,0008$). Sin embargo, no se observaron correlaciones para otras toxicidades, como diarrea, anorexia, alergia y erupción cutánea no alérgica (234). Otro estudio mostró que el aumento del AUC_{acum} se asoció con cualquier toxicidad mayor o igual a grado 3 ($p=0,037$) (237). El umbral AUC_{acum} adquirido por simulación que predijo una toxicidad de grado 3 fue 3161 $\mu\text{g hora/ml}$. Un análisis farmacocinético por Fukudo y col. mostró que la C_{min} en estado estacionario fue mayor en los pacientes con síndrome mano-pie grado 2 ($p=0,0045$) e hipertensión ($p=0,0453$) que en pacientes con efectos adversos de menor grado. El umbral de C_{min} propuesto para reacción cutánea mano-pie grado 2 y la hipertensión de grado 2 se estimó en 5,78 $\mu\text{g/ml}$ y 4,78 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (235). Otro estudio mostró que la gravedad de la erupción cutánea aumentó ($p=0,02$) con el aumento de AUC_{0-12} (238). Además, Mir y col. mostraron que los pacientes que experimentaron una toxicidad limitante de dosis durante las primeras 4 semanas de tratamiento tuvieron mayor AUC_{0-12} (106,4 versus 56,7 $\mu\text{g hora/ml}$, $p=0,09$) (50).

1.3.6. Sunitinib

Sunitinib es un derivado de la indolinona y un inhibidor de la tirosina quinasa con potencial actividad antineoplásica. Su fórmula molecular es $C_{22}H_{27}FN_4O_2$ y su peso molecular de 398,4 g/mol.

Sunitinib se presenta en forma de capsulas duras de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, en envases de 30 capsulas. El nombre comercial es Sutent[®], del laboratorio Pfizer Limited.

Las técnicas analíticas para la cuantificación de sunitinib aislado en plasma pueden realizarse con mediciones usando LC-MS/MS (cromatografía líquida de masas con detección de espectrometría de masas) con un límite de cuantificación de 0,2 ng/mL (linealidad=500 ng/ml) (240). Se han publicado varios métodos LC-MS/MS para cuantificación de sunitinib y su principal metabolito, SU12662, en plasma humano (37,241–243). En estos estudios se encontró un límite de

cuantificación de 0,06-0,1 ng/mL para ambos analitos. Si utilizamos técnicas de ultra rendimiento de LC-MS/MS podemos medir tanto, sunitinib como SU12662 en un rango de concentración de 0,2-50 ng/mL (244). También se ha desarrollado un método simple de cromatografía líquida de masas con detección ultravioleta (UV) para su utilización en la monitorización farmacoterapéutica, con un límite de cuantificación de aproximadamente 1 ng/mL para sunitinib (245). Además se han desarrollado técnicas de LC-MS/MS que permiten la detección de imatinib (de 78,1 a 10 000 ng/mL), dasatinib (de 62,5 a 10000 ng/mL) y nilotinib (de 62,5 a 10000 ng/mL) simultáneamente en plasma (246). Otras técnicas LC-MS/MS se han desarrollado para la cuantificación de varios TKIs en plasma, con rangos de concentración de 1-10000 ng/ml para imatinib, 1-200 ng/ml para dasatinib, 1-5000 ng/ml para nilotinib, 100-15000 ng/ml para sorafenib y 1-500 ng/ml para sunitinib (56).

Sunitinib es inhibidor de múltiples receptores tirosina quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer (247). Se ha identificado a sunitinib como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosina-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) (248). El metabolito principal, muestra una potencia similar en los ensayos celulares y comparado con sunitinib (249).

Sunitinib está indicado tras el fracaso al tratamiento con imatinib por resistencia o por intolerancia al mismo, de pacientes con tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST). Para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM), y para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados (pNET), no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad (248–250).

Sunitinib en el caso de GIST y CCRM, tiene una dosis de recomendada de 50 mg por vía oral una vez al día, durante 4 semanas consecutivas, seguido de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) hasta completar un ciclo de 6 semanas. Sin embargo, en el caso de pNET, la dosis recomendada de sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, de forma continua, es decir, sin periodo de descanso programado (249,250).

A nivel de interacciones, hasta la fecha, solo se ha demostrado que CYP3A4 participa en la biotransformación de sunitinib (244). Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos y hepatocitos humanos, no han demostrado que sunitinib y su metabolito (SU12662) induzcan o inhiban CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11. Por lo tanto, es poco probable que sunitinib cause interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con fármacos que se metabolizan por estas enzimas (249). Ensayos *in vitro* y estudios en ratones han mostrado que sunitinib es sustrato con afinidad de baja a moderada para ABCB1 e inhibe los transportadores de membrana ABCB1, ABCG2, ABCC2 y ABCC4 (251), sin embargo, no existen datos en humanos. El posible papel de las proteínas transportadoras y las potenciales interacciones relacionadas con sunitinib aún no se han aclarado. La administración conjunta de rifampicina y una dosis única de sunitinib, mostro como resultado disminuciones de 4 y 1,4 veces en las AUC de sunitinib y SU12662, respectivamente. El AUC combinado (sunitinib + SU12662) el disminuyó aproximadamente 2 veces (252). En otro estudio en 32 pacientes con tumores sólidos, la administración concomitante de sunitinib con un inductor del CYP3A4 como ifosfamida, monstro una disminución significativa en la exposición a sunitinib y SU12662 ($p < 0,05$). La dosis máxima tolerada de sunitinib en este estudio fue solo 12,5 mg/día, que se relacionó con las toxicidades y no pudo explicarse por la interacción farmacocinética (253). Por otro lado, la administración conjunta de ketoconazol y una dosis única de sunitinib 10 mg en sujetos sanos resultó en un amento de aproximadamente 2 veces en la C_{max} y el AUC de sunitinib inalterado, mientras que solo se observó una pequeña disminución en estos parámetros para SU12662. No se encontraron diferencias en el t_s de sunitinib, mientras que su aclaramiento oral aparente se redujo significativamente, lo que indica una alteración en la biodisponibilidad sistémica de sunitinib en lugar de una alteración en su eliminación (254). El efecto del zumo de pomelo en el la farmacocinética de sunitinib se determinó en un estudio en ocho pacientes (255). La administración de sunitinib con zumo de pomelo (600 ml/día durante 3 días) condujo a un aumento del 11% en el promedio del AUC de sunitinib ($p < 0,05$). Para una evaluación más precisa de la inhibición de CYP3A4 por el zumo de pomelo, se administró una dosis única oral de midazolam 7,5mg y se realizó monitorización farmacoterapéutica. La administración de zumo de pomelo aumento aproximadamente un 50% aumento el AUC de midazolam

($p < 0,05$). El aumento en la biodisponibilidad de sunitinib administrado junto con zumo de pomelo, no se consideró clínicamente relevante (255). No se observaron interacciones farmacocinéticas en 42 pacientes con carcinoma de células renales que recibieron sunitinib 37,5 o 50 mg/día junto con gefitinib 250 mg/día (sustrato de CYP3A4). La dosis máxima tolerada de sunitinib en este estudio se definió en 37,5 mg/día (256). La administración conjunta de sunitinib 25 o 37,5 mg/día con paclitaxel en 22 pacientes con cáncer de mama no demostró cambios clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos ninguno de los dos fármacos (257). En otro estudio, la administración concomitante de sunitinib (25, 37,5 o 50 mg/día) con paclitaxel (175-200 mg/m²) / carboplatino (AUC de 6 mg min/mL) resultó en un aumento de los valores de C_{max} y AUC de sunitinib y su metabolito activo. En vista de los resultados de seguridad de este estudio, ya que se presentó mielosupresión, esta combinación de tratamientos no se consideró apropiada (258). No se observaron interacciones farmacocinéticas entre sunitinib (25, 37,5 o 50 mg/día) y docetaxel en pacientes con tumores sólidos (259,260), tampoco con irinotecán (261), entre sunitinib (37,5 o 50 mg/día) y gemcitabina/ cisplatino en 28 pacientes con CPNM (262) o con pemetrexed en seis pacientes con tumores sólidos (263); o finalmente, entre sunitinib (25, 37,5 o 50 mg/día) y capecitabina en 73 pacientes con tumores sólidos (264).

El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de fase III para el tratamiento de segunda línea de GIST, permitió la comparación directa de los eventos adversos en los grupos tratados con sunitinib versus placebo. Los eventos adversos comunes (> 10%) del tratamiento fueron: la diarrea, la mucositis, alteración del gusto, alteraciones en la piel y la hipertensión de grado 3/4 fueron más comunes en los pacientes que recibieron sunitinib. Además, odinofagia en 12 pacientes (6%) que recibieron sunitinib versus tres (3%) que recibieron placebo. Se produjeron cambios en el color del cabello en 15 pacientes (7%) que recibieron sunitinib versus cuatro (4%) que recibieron placebo. Se observó alopecia en 10 pacientes (5%) que recibieron sunitinib versus dos (2%) que recibieron placebo (265).

Los eventos adversos en parámetros analíticos más comunes ($\geq 10\%$) fueron: la elevación de transaminasas, enzimas pancreáticas y creatinina, fue más frecuente en los pacientes tratados con sunitinib que en los tratados con placebo. La disminución de la FEVI y la mielosupresión también fueron más frecuentes con el tratamiento con sunitinib. Las alteraciones electrolíticas de todos los tipos fueron

más comunes en los pacientes que recibieron sunitinib que en los que recibieron placebo, incluyendo hipofosfatemia (9% vs. 0%), hipocalemia (12% vs. 4%), hiponatremia (6% vs. 1%) e hipernatremia (10% vs. 4%). 3 pacientes con sunitinib (1.5%) tenían hipofosfatemia de grado 3. Se observó hipotiroidismo adquirido en 8 pacientes (4%) que recibieron sunitinib versus 1 (1%) en los que recibieron placebo (249,265).

Los eventos adversos de grado 3 o 4 se observaron en el 56% frente al 51% de los pacientes que recibieron sunitinib versus placebo, respectivamente. En el 15% de cada grupo tratado, se observaron eventos de grado 4. En la mayoría de los casos excepto en el sangrado y la cefalea, la incidencia de cualquier evento adverso grado 3 o 4 fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de sunitinib.

La incidencia de disminuciones en la FEVI a menos del 50% fue del 11% en los pacientes que recibieron sunitinib frente al 3% en los que recibieron placebo. La importancia clínica de estos hallazgos sigue siendo desconocida, ya que no hubo diferencias en la insuficiencia cardíaca clínica observada entre los dos grupos de estudio. Los pacientes con anomalías cardíacas basales fueron excluidos. Por lo tanto, la seguridad cardíaca de sunitinib en pacientes con anomalías cardíacas preexistentes también es desconocida (249,265).

Sunitinib, una vez que se absorbe, alcanza la concentración plasmática máxima dentro de 6-12 h y se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Se puede tomar con o sin alimentos ya que los alimentos solo tienen un efecto marginal sobre la exposición (37). La variabilidad entre pacientes es alta (40%) (250). Un estudio de un caso clínico describe una disminución significativa en la exposición de sunitinib (AUC) en un paciente obeso, lo que podría indicar que el índice de masa corporal tiene un efecto pronunciado sobre la exposición al fármaco y podría por lo tanto explicar en parte la gran variabilidad interpaciente (266).

El alto volumen de distribución de sunitinib (alrededor de 2200 L) y su larga $t_{1/2}$ (40-60 horas) (249) sugieren una baja biodisponibilidad, sunitinib es localizado principalmente fuera del plasma. De hecho, en monos, ratas y ratones, se encontró que las concentraciones de sunitinib en tejido fueron hasta 300 veces más altas que las del plasma (267). El metabolito de sunitinib, SU12662 tiene una $t_{1/2}$ más largo, aproximadamente 80-100 horas y un similar o incluso más grande volumen de distribución que el compuesto original (37,254,268). A diferencia de la absorción intracelular de la mayoría de los TKIs, la absorción intracelular de sunitinib no

depende mucho de transporte activo, como se ha demostrado en ensayos *in vitro* con humanos (45,251). No conocemos si sunitinib puede atravesar la barrera hematoencefálica o la placenta, y si es excretado en la leche materna.

Tanto sunitinib como su metabolito (SU12662), presentan alta unión a proteínas plasmáticas, aproximadamente 95% y 90%, respectivamente, sin depender de la concentración, en un rango de concentración de 100 a 4000 ng mL (249,250).

Sunitinib se metaboliza por CYP3A4, N-desmetil-sunitinib (SU12662), su principal metabolito activo, que luego a su vez, será metabolizado por la misma enzima, a compuestos inactivos (250). Después de la administración oral, se alcanzaron los valores C_{max} de sunitinib y SU12662 casi al mismo tiempo (242,269). Estos datos y los resultados de estudios de biodisponibilidad en ratones, ratas y monos sugieren que el sunitinib experimenta un metabolismo pre-sistémico (254,267). El aclaramiento es de aproximadamente 38 L/h para sunitinib y 20 L/h para SU12662 (suponiendo una fracción metabolizada del 21%). La variabilidad interindividual en el aclaramiento es de moderada a alta, con coeficientes de variación interindividuales del 40% y 50% para sunitinib y SU12662, respectivamente (270). Los valores de aclaramiento de sunitinib y SU12662 son 22-28% más bajos en pacientes con tumores sólidos que en sujetos sanos (270). En ensayos bioquímicos y celulares, el metabolito SU12662, presenta una potencia similar a sunitinib (249). En vista de las altas concentraciones (23-47% de la exposición total en estado estacionario), se piensa que SU12662 contribuye significativamente a la actividad farmacológica de sunitinib (242,269).

Sunitinib se elimina principalmente a través de las heces (61%), la eliminación renal representa solo el 16% de la dosis administrada. No hay estudios sobre la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

No existen estudios que demuestren que la edad influya en la farmacocinética de sunitinib y SU12662 (249,271). Los niveles de sunitinib en estado estacionario en 12 niños (mediana de edad 15 [rango 11-21] años) después de la administración de 15 mg/m²/día o 20 mg/m²/día, incluidos los niveles de C_{min} , fueron comparables a los niveles observados en adultos. Sin embargo, se observó una mayor cardiotoxicidad en niños que estaban en tratamiento con sunitinib (271). Un metaanálisis de farmacocinética poblacional, basado en datos de 14 estudios y 590 sujetos, mostraron que los valores de aclaramiento tanto de sunitinib como de

SU12662 fueron menores en las mujeres que en hombres (9% y 26%, respectivamente) (272). Sin embargo, dado que una reducción del aclaramiento de sunitinib también lleva asociado la formación de menos concentración de metabolito, el aclaramiento aparentemente más bajo del metabolito parece compensar hasta cierto punto. Por lo tanto, la influencia del sexo en las concentraciones plasmáticas de la combinación (sunitinib + SU12662) parece ser limitada. En el mismo estudio, también se constató que el volumen de distribución del metabolito fue un 24% más bajo en las mujeres que en los hombres (272). No existe ninguna recomendación para ajustar las dosis de sunitinib con respecto al sexo (249). En un estudio farmacocinético poblacional, el peso corporal era un covariable significativa para el volumen de distribución del compuesto original y del volumen de distribución y aclaramiento del metabolito (272). Los autores usaron simulaciones para demostrar que para una persona que pesa 40 kg o 100 kg, la diferencia del AUC es insignificante, y concluyeron que no es necesario un ajuste de dosis basado en el peso corporal. Del mismo modo, la comparación de las AUC obtenidas después de normalizar las superficies corporales y administrar dosis fijas de sunitinib, no mostraron diferencias, sugiriendo que el ajuste de dosis de sunitinib basado en BSA no es clínicamente relevante para pacientes adultos (242). Sin embargo, en un caso clínico sobre la monitorización farmacocinética en un paciente obeso (peso corporal 134 kg), el AUC de sunitinib fue 30-50% menor de lo esperado (266). Por todo esto, el ajuste de dosis basado en el peso corporal o en la BSA puede ser necesaria para casos extremos. Tras la administración de una dosis única de sunitinib en sujetos asiáticos (chinos e indios), se vio un ligero aumento (12%) en los valores de AUC y ligeramente (13%) valores más bajos de aclaramiento para sunitinib y SU12662, en comparación con los sujetos no asiáticos (254). En pacientes con cáncer, los parámetros farmacocinéticos de sunitinib fueron similares para asiáticos y no asiáticos, a excepción del AUC que fue ligeramente mayor en pacientes asiáticos (254,273). Estas diferencias no se han considerado de importancia clínica para apoyar el ajuste de dosis de sunitinib según la raza.

No hay ningún estudio que haya demostrado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de sunitinib. Sin embargo, en un estudio farmacocinético de dosis única de sunitinib (50 mg) en pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada no mostró ninguna diferencia clínicamente importante en la exposición a sunitinib, a su metabolito (SU12662) o al total, en comparación

con los sujetos que tenían una función hepática normal (274). Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, no se recomienda un ajuste de dosis para sunitinib. Tras la dosificación repetida, si que se debería tener en cuenta la acumulación del fármaco y tener precaución al administrar sunitinib en pacientes con insuficiencia hepática.

Con respecto a los parámetros farmacocinéticos relacionados con función renal, no hay una relación obvia entre el aclaramiento oral total aparente de sunitinib y los valores de ClCr, dentro del rango evaluado (42-347 mL/min). Un estudio consistía en administrar una dosis única farmacocinética de sunitinib 50 mg en pacientes con valores de ClCr > 80 ml/min (controles), y valores de ClCr < 30 mL/min en pacientes sometidos a hemodiálisis y sin hemodiálisis. En pacientes en hemodiálisis, la media de la C_{max} y del AUC de sunitinib fueron aproximadamente 38% y 47% menor, respectivamente, menor que los valores observados en los controles ($p < 0,05$), posiblemente debido a la retención de líquidos y hemodilución. Los pacientes con función renal normal, presentaban una exposición a sunitinib muy similar a aquellos pacientes con IR grave sin hemodiálisis. Los valores medios de $t_{1/2}$ fueron similares en los tres grupos (274,275). Dos casos clínicos de pacientes en hemodiálisis que recibían sunitinib 50 mg/día confirmó los resultados del mencionado estudio de dosis única (276). Los niveles de sunitinib en estado estacionario en pacientes hemodializados fue menor antes de la hemodiálisis y similar después de la hemodiálisis, en comparación con la de los pacientes con la función renal normal. El medicamento parece no ser dializable, probablemente debido volumen de distribución y alta unión a proteínas plasmáticas, y por lo tanto puede administrarse independientemente de las sesiones de hemodiálisis. Con respecto a la seguridad de sunitinib en la IR, varios casos clínicos y un estudio en 6 pacientes con CCR, se ha visto que el medicamento tiene tolerabilidad aceptable en pacientes con IR grave, incluidos aquellos en hemodiálisis (277,278). Por lo tanto, se puede administrar sunitinib a dosis estándar en la mayoría de estos pacientes.

No se han publicado estudios en humanos con respecto a la influencia de los polimorfismos genéticos de CYP3A4 y/o ABCB1 en la farmacocinética de sunitinib. Un estudio de seguridad en 219 pacientes que recibieron sunitinib en monoterapia, investigaron la relación entre los polimorfismos de los genes que codifican enzimas y transportadores involucrados en la farmacología de sunitinib

y la aparición de toxicidades relacionadas con el fármaco (279). Alguna de las toxicidades > grado 2 aumentaron 2,6 veces en los pacientes con el haplotipo ABCG2 TT (-15622C/T y 1143C/T). El riesgo de leucopenia aumentó 6,2 y 2,8 veces en presencia del alelo G en CYP1A1 2455A/G; el riesgo de mucositis se incrementó aproximadamente 4 veces en presencia del alelo G en CYP1A1 2455A/G; y la prevalencia del síndrome mano-pie se incrementó 2,6 veces en pacientes con el ABCB1 haplotipo TTT (3435C/T, 1236C/T y 2677G/T) (todos $p < 0,05$). En otro estudio en 136 pacientes, la SLP durante el tratamiento con sunitinib aumento en pacientes con alelo A en CYP3A5 (6986A/G) y con ABCB1 TCG (3435C/T, 1236C/T y 2677G/T) haplotipo (todos $p < 0,05$) (280).

1.3.6.1. Relación exposición-eficacia

La evidencia más contundente de la correlación entre la exposición y la respuesta al tratamiento en humanos proviene de un análisis farmacocinético llevado a cabo por Houk y col. Este análisis mostró que los pacientes con CCRM (N = 169), GIST (N = 401), o tumores sólidos (N = 69) y un AUC₀₋₈ 800, 600 y 700 ng hora/ml, respectivamente, tenían un mayor tiempo hasta progresión y una mayor SG (270). Extrapolación de estas AUC de sunitinib, se correspondería con C_{min} de sunitinib + SU12661 de 36,4, 24,6 y 30,5 ng/ml respectivamente, que están cerca de las concentraciones (50-100 ng/ml) encontradas en el ensayo preclínico *in vivo* (90,281). Además, hubo una relación significativa ($p < 0,001$) entre la exposición y la probabilidad de una respuesta parcial o respuesta completa en pacientes con CCRM. Finalmente, una relación entre la probabilidad de conseguir enfermedad estable y exposición a sunitinib, se demostró para pacientes con CCRM ($p = 0,002$) y GIST ($p < 0,001$) (270). Sunitinib en pacientes con PNET es administrado de forma continua a dosis de 37,5 mg/día y algunas veces en pacientes con GIST. Para esta posología, parece razonable usar un objetivo inferior para C_{min} que corresponde con esta dosis menor. Dado que sunitinib muestra dosis proporcional farmacocinéticamente, una buena recomendación sería alcanzar una concentración objetivo sunitinib + SU12661 C_{min} > 37,5 ng/ml.

1.3.6.2. Relación exposición-toxicidad

Un estudio fase I en 28 pacientes tratados con sunitinib mostró que la aparición de dosis limitante de toxicidad, se asociaba con C_{min} > 100 ng/ml (242). En

un estudio en 19 pacientes con CCRM, aquellos con alta exposición al sunitinib ($AUC_{0-24} > 2600$ ng hora/ml y $C_{min} > 90$ ng/ml) presentaron más trombocitopenia de grado 2 ($p=0,033$) e hipertensión ($p = 0,0055$) en comparación con pacientes con baja exposición al sunitinib (282). El metaanálisis de Houk y col. mostró una relación positiva entre el AUC total y la incidencia de fatiga; una relación negativa entre el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y el AUC_{0-24} después 28 días; y una relación positiva entre los niveles de C_{min} y cambios en la presión arterial (270). Un análisis farmacocinético en 24 pacientes mostró que los cambios en el intervalo QT, estaban correlacionados con la exposición a sunitinib, AUC, y C_{min} (283). En un estudio de fenotipado publicado recientemente, los pacientes con cualquier tipo de toxicidad de grado 3 tenía un aclaramiento significativamente menor de sunitinib que los pacientes sin toxicidad de grado 3 (34,4 versus 41,4 l / hora, $p= 0,025$) (284). Además, niveles totales de C_{min} se correlacionaron positivamente con la aparición de fatiga ($p = 0,007$) (284).

1.4. EVIDENCIA ACTUAL SOBRE LA INDIVIDUALIZACIÓN DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA.

1.4.1. Perfil genético

El rápido desarrollo del conocimiento de la base genética que subyace a las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, ha sido el resultado de dos procesos entrelazados, por un lado, la secuenciación del genoma humano y por otro el desarrollo de nuevas tecnologías permitiendo pruebas genéticas automatizadas y eficientes. Cada vez existen más biomarcadores farmacogenómicos incluidos en ficha técnica para la aprobación de un fármaco.

La mayoría de los pacientes con cáncer avanzado van adquiriendo mecanismos de resistencia terapéutica con base genética a medida que avanza la enfermedad, lo que causa la muerte por complicaciones debidas al proceso oncológico (285). Recientes avances en el análisis de alto rendimiento de perfiles de expresión genética, permiten la identificación de genes expresados diferencialmente involucrados en procesos tales como la sensibilidad y resistencia a los fármacos, señalización de vías relevantes para la biología del cáncer y dianas terapéuticas del tumor, el tumor terapéutico de manera semicuantitativa y rápida.

Por lo tanto, resulta de interés explorar no solo las mutaciones de la porción diana del genoma en tumores sólidos, sino también la expresión de múltiples genes capaces de predecir el resultado de la quimioterapia en un entorno clínico.

En 2010, un informe preliminar de von Hoff y col. (286) mostró que el uso de perfil molecular tumoral basado en ensayo de oligonucleótido microarrays para identificar perfiles predictivos del tumor a la quimioterapia convencional, con ensayos de inmunohistoquímica e hibridación fluorescente *"in situ"* fue factible. Además, al usar este enfoque obtuvo un 30% más de SLP en 27% de pacientes con cáncer refractario y una tasa de respuesta del 10% de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST. 13). Otro estudio, donde se incluyeron pacientes con tumores sólidos avanzados y refractarios, concluyó que la terapia guiada por perfiles moleculares es factible y mejora los resultados clínicos en pacientes extensamente pretratados, aunque son necesarios más estudios prospectivos que confirmen estos resultados (287).

En el presente trabajo, los pacientes incluidos son pacientes muy tratados previamente y sin alternativas terapéuticas disponibles en su mayoría. Muchos de ellos han sido tratados en función de su perfil molecular de resistencia a fármacos. El resto de pacientes, se trataron según indicaciones de Ficha técnica de los TKIs incluidos.

Pero además de la variabilidad de la respuesta a fármacos atribuidas a factores genéticos, es importante considerar influencias no genéticas que tienen un gran impacto en la respuesta al tratamiento. Por lo que factores como la dieta (288), las interacciones con otros fármacos (53,54,289,290), la adherencia al tratamiento, la edad, la disfunción hepática o renal son factores críticos de variabilidad inter e intraindividual a la respuesta del fármaco. Las interacciones medicamentosas son uno de los factores más importantes a considerar ya que pueden explicar por qué el genotipo metabólico no refleja con precisión el fenotipo y esto limita la aplicación de los métodos farmacogenéticos. La TDM se basa en la hipótesis de que la concentración de un fármaco en sangre, refleja la concentración en el lugar de acción mucho mejor que la dosis administrada. Esto, se basa también en que existe una relación entre la concentración del fármaco en plasma y la respuesta y la toxicidad del fármaco. Por todo esto la TDM, es una herramienta válida para complementar las técnicas farmacogenéticas, y así conocer a través de la medición

de niveles en sangre, los parámetros farmacocinéticos del fármaco y que esto nos permita una individualización de la terapia (291,292).

1.4.2. Monitorización farmacoterapéutica de TKIs en oncología

Como ya se ha descrito en la presente Memoria, existen numerosos TKIs disponibles para el tratamiento de tumores sólidos. A diferencia de la mayoría de los fármacos citotóxicos clásicos, estos se dirigen a mutaciones moleculares específicas de las células tumorales y son administrado por vía oral. Muchos de estos TKIs muestran relaciones de exposición-respuesta y exposición-toxicidad. Algunos parámetros farmacocinéticos como el AUC o la C_{min} tienen gran variabilidad interpaciente, por lo que mientras algunos pacientes pueden presentar riesgo de toxicidad debido a la alta exposición al fármaco, otros pueden experimentar una eficacia subóptima a causa de una baja exposición. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos, pueden ser un biomarcador importante, que pueden ser usados para optimizar el tratamiento a través de la TDM (293). Actualmente, debido al rápido desarrollo de estos fármacos en oncología y a la abundancia de nuevos TKIs en años recientes, existen números estudios recientes y son necesarios datos en nuestras poblaciones reales.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos farmacológicos orales garantizan, mejor que los intravenosos, su aceptación por los pacientes y por el sistema de salud. El desarrollo de terapias oncológicas orales como los TKIs, presenta indudables ventajas respecto a la administración intravenosa pero no están exentas de inconvenientes. Los TKIs presentan efectos adversos que aumentan el incumplimiento terapéutico y los síntomas de ansiedad y depresión. Estos a su vez presentan graves consecuencias como pérdida del control de la enfermedad, fallos en la respuesta clínica, aumento de los costes del sistema de salud por incremento en ingresos y readmisiones hospitalarias, y pérdida de calidad de vida del paciente. Así, la monitorización de los niveles plasmáticos permitirá identificar estas situaciones, adecuar la dosis a las necesidades individuales del paciente evitando así abandonos de la terapia por toxicidad.

Tomando como referencia la evidencia publicada en la bibliografía científica y descrita en el capítulo I de Introducción de la presente Memoria, se implantó en el año 2010 la TDM de fármacos TKIs para pacientes oncológicos en la práctica clínica rutinaria de la Plataforma de Oncología del Hospital Quironsalud de Torrevieja. Durante estos años de uso de la TDM de TKIs como herramienta para la individualización del tratamiento en estos pacientes se han detectado casos de interacción de fármacos, interacciones fármaco-alimento, situaciones de infradosificación o sobreexposición al fármaco a dosis estándar, entre otras. La casuística obtenida en este tiempo hace necesario el análisis de los resultados obtenidos del uso de la TDM de TKIs en la práctica clínica rutinaria con el propósito de evaluar la variabilidad en la población real en estudio y valorar la eficacia del uso de dicha herramienta.

Por todo esto, y atendiendo a lo anteriormente expuesto en la presente Memoria, se ha realizado un proyecto de investigación para evaluar la variabilidad, la relación exposición-eficacia y exposición-toxicidad de erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib. Además, de forma paralela se ha evaluado el uso de la herramienta de individualización por parte de Oncología

Clínica con el fin de analizar la metodología actual empleada para mejorar el proceso con el objetivo de guiar la dosis que se administra al paciente de forma más eficaz y segura, para aumentar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente, y evitar la progresión o cambios innecesarios a otras líneas de tratamiento.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el uso de la monitorización terapéutica de fármacos TKIs en la práctica clínica rutinaria a través del estudio de la variabilidad en la exposición de los fármacos TKIs administrados (erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib) y las consecuentes modificaciones de dosis realizadas.

Objetivos específicos

- Describir el grado de aceptación clínica a la recomendación posológica por el clínico según informe de monitorización terapéutica.
- Analizar la relación entre la exposición a cada uno de los fármacos TKIs a estudio y las características basales de la población.
- Analizar la relación entre la exposición a cada uno de los fármacos TKIs a estudio y la eficacia del tratamiento, en términos de supervivencia global y/o tiempo libre de progresión.
- Analizar la relación entre la exposición a cada uno de los fármacos TKIs a estudio y las distintas toxicidades desarrolladas por los pacientes en tratamiento.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio analítico, longitudinal y retrospectivo siguiendo una metodología de análisis cuantitativa. El estudio se ha llevado a cabo en la Plataforma de Oncología del Hospital Quirónsalud de Torrevieja y en él se han incluido los datos de TDM realizada en pacientes oncológicos en tratamiento con TKIs entre los meses de marzo del año 2010 y octubre del año 2017.

4.2. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio ha sido sometido a evaluación por parte del Comité Ético de Investigación del Hospital Quirónsalud de Torrevieja. El dictamen emitido por dicho comité ha sido favorable dado que cumple con todos los requisitos éticos para que el estudio sea realizado en el Hospital Quirónsalud de Torrevieja, entre los que se incluyen: 1) que los riesgos son razonables en relación a los beneficios esperados y la importancia del conocimiento que se puede generar con el desarrollo del estudio; 2) que se mantendrá la confidencialidad de los pacientes adecuadamente según Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal de 15 de diciembre de 1999. El estudio se ha realizado según los principios de investigación humana establecidos en la Declaración de Helsinki de octubre de 2013, bajo el marco de las normas de buena práctica clínica (Orden SCO 256/2007, BOE 13-II-2007) y del RD 1090/2015 de 24 de diciembre. Además, todos los pacientes han aceptado su inclusión a través de la firma del consentimiento informado (Anexo I).

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables recogidas en el presente estudio, a través del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado para tal fin, se clasifican según se muestra a continuación:

- *Variables sociodemográficas y antropométricas*: número de historia clínica, número de identificación del paciente, fecha de nacimiento, edad (años cumplidos), sexo (varón=0, mujer=1), peso (kg), talla (cm), BSA (m²) y éxitus (no=0, si=1).

- *Variables de tratamiento farmacológico*: tratamiento con TKIs (erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib o sunitinib), fecha de inicio del tratamiento con TKIs, tratamiento concomitante, líneas de tratamiento de quimioterapia previas, número de líneas de tratamiento de quimioterapia previas.

- *Variables clínicas*: Tipo de tumor (cáncer de pulmón=1, cáncer de cérvix=2, cáncer de páncreas=3, cáncer de esófago=4, cáncer de mama=5, cáncer de vesícula biliar=6, cáncer testicular=7, cáncer de colon=8, cáncer gástrico=9, cáncer de parótidas=10, cáncer de intestino delgado=11, sarcoma=12, cáncer de ovario=13, cáncer de cavidad oral=14, cáncer hepático=15, mesotelioma=16, cáncer renal=17, cáncer de medular de tiroides=18 y cáncer de esófago=19), Metástasis (no=0, si=1), Progresión de la enfermedad (no=0, si=1) y datos analíticos (Hemoglobina (g/dL), Hematocrito (%), Neutrófilos (mm³), Leucocitos (mm³), Plaquetas (mm³), Creatinina (mg/dL), Bilirrubina (mg/dL), Transaminasas (U/L) y Fosfatasa alcalina (U/L)).

Otras variables clínicas son la SG y la SLP, ambas variables expresadas en meses. La SG se ha recogido como la cantidad de tiempo desde la primera administración del fármaco hasta el momento del éxitus (fecha de éxitus) o hasta fin de recogida de datos del estudio (octubre 2017), mientras que el tiempo hasta progresión hace referencia a la cantidad de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (fecha de progresión). La progresión de la enfermedad ha sido evaluada mediante los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) y se establece cuando existe un aumento de al menos el 20 % y/o de 5 mm de valores absolutos del diámetro de las lesiones diana con respecto a la menor suma obtenida durante el seguimiento. También se considera progresión si hay aparición de lesiones nuevas.

- *Variables toxicidad*. Se han clasificado las toxicidades de acuerdo a los criterios de toxicidad comunes (Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE) (294). Se han recogido las toxicidades definidas como más frecuentes en las fichas técnicas de los fármacos, como Fatiga (no=0, si=1), Rash (no=0, si=1), Diarrea (no=0, si=1), Dolor abdominal (no=0, si=1), Hipertensión (no=0, si=1) y Mucositis (no=0, si=1). Se ha recogido también el grado de las distintas toxicidades. La toxicidad hematológica ha sido evaluada a través del hemograma efectuado el día de la TDM. La toxicidad hepática y renal ha sido evaluada a través de los parámetros de laboratorio efectuados el día de la TDM.

- *Variables de monitorización farmacoterapéutica*: número de ciclo de monitorización, fecha de la administración del tratamiento con TKIs, fecha de la monitorización farmacocinética, dosis tratamiento TKIs recibida (mg), intervalo de administración (horas), concentración plasmática de fármaco máxima (mg/L), concentración plasmática de fármaco mínima (mg/L), AUC ((mg/L)*h), tiempo concentración máxima (horas), tiempo de toma de muestra (h), concentración plasmática en cada tiempo de toma de muestra (mg/L), zumo de pomelo (no=0, si=1), recomendación posológica (mantener=0, aumentar=1, disminuir=2, suspender=3, seguimiento en consulta=4), y grado de aceptación clínica (no=0, si=1, no procede=2).

4.4. POBLACIÓN

4.4.1. Población diana.

La población diana del presente estudio ha incluido a pacientes oncológicos en tratamiento con erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib o sunitinib.

4.4.2. Criterios de selección: criterios de inclusión y criterios de exclusión

4.4.2.1. Criterios de inclusión

Se han incluido a pacientes mayores de 18 años con capacidad de tragar medicación oral, ECOG 0-2 o superior a 60% en la escala Karnofsky (es decir, pacientes sin ningún síntoma de enfermedad o con restricción física de la actividad, aunque pueden desarrollar su vida de forma ambulatoria y realizar trabajo ligero)

y esperanza de vida superior a 6 meses y a los que se les haya realizado al menos una monitorización farmacocinética en el Hospital Quirónsalud de Torre Vieja.

4.4.2.2. *Criterios de exclusión*

Se han excluido los pacientes con existencia de un síndrome de mala absorción o cualquier otra patología que pueda comprometer la absorción intestinal de los fármacos, pacientes con patología psiquiátrica diagnosticada o historial de consumo de alcohol o drogas de abuso.

4.4.3. **Tamaño de muestra**

El número mínimo de sujetos que se requiere para alcanzar resultados concluyentes se ha calculado aplicando la fórmula de cálculo de tamaño muestral para proporciones. El tamaño muestral se ha calculado en función de una variabilidad entre pacientes en las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de dosis estándar de TKIs de entre el 30%-40%, tomada de estudios previos (295), estimando una precisión del 5%, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y tomando como población finita 74 sujetos (número máximo de sujetos tratados con imatinib, erlotinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib en el Hospital Quirónsalud de Torre Vieja en el periodo de estudio). Con los valores anteriores, utilizando la aproximación arco seno y asumiendo un 10% de pérdida de pacientes en el estudio, el número de sujetos mínimo sería de 69 sujetos.

4.5. **INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS**

4.5.1. **Metodología de recogida de datos clínicos**

El instrumento utilizado para la recogida de datos ha sido el CRD diseñado para tal efecto (Anexo II). Dicho CRD ha incluido los siguientes apartados por paciente: datos demográficos, datos antropométricos, datos del tumor, TKI en tratamiento, medicación concomitante, resultados de laboratorio, datos de monitorización farmacoterapéutica, datos de progresión y/o éxitos, datos de toxicidad y datos de recomendación posología y aceptación. La recogida de datos clínicos, tanto de respuesta al tratamiento como de toxicidades, y los datos de

monitorización farmacocinética, se ha realizado a partir de la historia clínica informatizada de cada paciente a través de los programas de gestión de historias clínicas AHM® y KLINIC®.

Para el registro de los datos recogidos en el CRD, se ha empleado una hoja de cálculo de Excel® que posteriormente se depuró para el análisis estadístico (Anexo IV). Las interacciones entre los distintos fármacos se han analizado mediante la herramienta Lexicomp® Drug Interactions de UpToDate®.

4.5.2. Bioanálisis de fármacos TKIs

El bioanálisis de las muestras plasmáticas recogidas de cada paciente se ha llevado a cabo mediante HPLC. Todas las técnicas empleadas para la cuantificación de erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib, han sido validadas en la Unidad de Farmacoterapia Personalizada del Hospital Quirónsalud de Torrevieja según las Guías de las Agencias Reguladoras, FDA (296) y EMA (297), en términos de linealidad, precisión, exactitud, selectividad, especificidad y rendimiento.

4.5.2.1. Erlotinib

La cuantificación de los niveles plasmáticos de erlotinib se ha llevado a cabo mediante HPLC acoplada a detección UV. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Ultrabase® C₁₈, de 4,6 mm de diámetro por 150 mm de largo de acero inoxidable y rellena de un sustrato silíceo de fase inversa C₁₈, cuyo tamaño de partícula es de 5 µm. Como fase móvil se ha empleado una mezcla al 40% de acetato amónico 0.02M, pH=7 y 60% de acetonitrilo:metanol en proporciones 70:30 (v/v). La linealidad de la técnica ha abarcado el ámbito de concentraciones de 0,05-7,5 µg/ml. El límite de cuantificación fue de 0,5 µg/ml. El procedimiento de extracción ha sido sólido-líquido y el tiempo de análisis 9 minutos. Esta técnica ha sido validada según las guías de la EMA y FDA en el laboratorio de la Unidad de Farmacoterapia personalizadas del Hospital Quirónsalud de Torrevieja.

4.5.2.2. *Imatinib*

Se ha utilizado un equipo de HPLC con sistema de detección UV. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Ultrabase® C₁₈ de 4,6 mm de diámetro por 150 mm de largo de acero inoxidable y rellena de un sustrato silíceo de fase inversa C₁₈ cuyo tamaño de partícula es de 5 µm. Como fase móvil se ha empleado una mezcla al 40% de acetato amónico 0,02M, pH=7 y 60% de acetonitrilo:metanol en proporciones 70:30 (v/v). La linealidad de la técnica ha abarcado el ámbito de concentraciones de 0,05-5 µg/ml. El límite de cuantificación fue de 0,5 µg/ml. El procedimiento de extracción ha sido sólido-líquido y el tiempo de análisis 10 minutos. Esta técnica ha sido validada según las guías de la EMA y FDA en el laboratorio de la Unidad de Farmacoterapia personalizada del Hospital Quironsalud de Torrevieja.

4.5.2.3. *Lapatinib*

Se ha utilizado un equipo de HPLC con sistema de detección UV. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Kromasil® C₁₈ de 4,6 mm de diámetro por 150 mm de largo de acero inoxidable y rellena de un sustrato silíceo de fase inversa C₁₈ cuyo tamaño de partícula es de 5 µm. Como fase móvil se ha empleado una mezcla de acetonitrilo y acetato amónico 0,02M pH=3,5 en proporción 53:47 (v/v). La linealidad de la técnica ha abarcado el ámbito de concentraciones de 0,02-10 µg/ml. El límite de cuantificación fue de 0,2 µg/ml. El procedimiento de extracción ha sido líquido-líquido y el tiempo de análisis 12 minutos (298).

4.5.2.4. *Pazopanib*

Se ha utilizado un equipo de HPLC con sistema de detección UV. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Ultrabase® C₁₈ de 4,6 mm de diámetro por 150 mm de largo de acero inoxidable y rellena de un sustrato silíceo de fase inversa C₁₈ cuyo tamaño de partícula es de 5 µm. Como fase móvil se ha empleado una mezcla al 40% de acetato amónico 0,02M, pH=7 y 60% de acetonitrilo:metanol en proporciones 70:30 (v/v). La linealidad de la técnica ha abarcado el ámbito de concentraciones de 0,05-100 µg/ml. El límite de

cuantificación fue de 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El procedimiento de extracción ha sido líquido-líquido y el tiempo de análisis 9,5 minutos (299).

4.5.2.5. *Sorafenib*

Se ha utilizado un equipo de HPLC con sistema de detección UV. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Kromasil® C_{18} , de 4,6 mm de diámetro por 150 mm de largo de acero inoxidable y rellena de un sustrato silíceo de fase inversa C_{18} cuyo tamaño de partícula es de 5 μm . Como fase móvil se ha empleado una mezcla de acetonitrilo y acetato amónico 0,02M pH=3,5 en proporción 53:47 (v/v). La linealidad de la técnica ha abarcado el ámbito de concentraciones de 0,1-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El límite de cuantificación fue de 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El procedimiento de extracción ha sido líquido-líquido y el tiempo de análisis 12 minutos (300).

4.5.2.6. *Sunitinib*

Se ha utilizado un equipo de HPLC con sistema de detección UV. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Ultrabase® C_{18} , de 4.6 mm de diámetro por 150 mm de largo de acero inoxidable y rellena de un sustrato silíceo de fase inversa C_{18} cuyo tamaño de partícula es de 5 μm . Como fase móvil se ha empleado una mezcla al 40% de acetato amónico 0.02M, pH=7 y 60% de acetonitrilo:metanol en proporciones 70:30 (v/v). La linealidad de la técnica ha abarcado el ámbito de concentraciones de 0.02-0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El límite de cuantificación fue de 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El procedimiento de extracción ha sido sólido-líquido y el tiempo de análisis 9 minutos. Esta técnica ha sido validada según las guías de la EMA y FDA en el laboratorio de la Unidad de Farmacoterapia personalizada del Hospital Quironsalud de Torre Vieja.

4.5.3. Monitorización terapéutica y análisis farmacocinético

Los pacientes incluidos en el estudio han recibido las dosis de los fármacos establecidas por sus facultativos previamente, de acuerdo a su juicio y práctica clínica habitual. En todos los casos, la dosis de fármaco se ha prescrito antes de que

el paciente se incorporase al estudio y ha sido independiente a la participación de este en el estudio.

La monitorización se ha realizado, en todos los casos, transcurridos al menos quince días desde el inicio del tratamiento, cuando los niveles plasmáticos del fármaco se encontraban en estado estacionario. Para ello, el protocolo de extracción de muestras ha comprendido la extracción de una muestra sanguínea antes de la ingesta del comprimido y la extracción de otra serie de muestras a diferentes tiempos después de la ingesta de los mismos según el fármaco. Los pacientes han estado en ayunas y pudieron ingerir alimentos tras la extracción de la segunda muestra de sangre. Los tiempos de muestreo, que se definen para cada uno de los fármacos en la Tabla 4.1, se han seleccionado en base a la teoría de muestreo óptimo y a los modelos farmacocinéticos previamente publicados en la literatura científica. La extracción de las muestras se ha realizado en tubos de heparina de litio como anticoagulante y estas se ha protegido de la luz con papel de aluminio desde el primer momento. El volumen sanguíneo total extraído ha sido de entre 4-5 mL por cada muestra. Todas las muestras se han centrifugado tras la extracción a 3500 r.p.m. durante 10 minutos a temperatura ambiente y el plasma obtenido se ha congelado -80°C hasta su bioanálisis a través de las técnicas analíticas desarrolladas y validadas en el presente estudio y descritas en el apartado 4.5.2. de la presente Memoria.

Tabla 4.1. Tiempos de toma de muestras sanguíneas para los TKIs monitorizados.

Fármaco	Tiempos de toma de muestras
Erlotinib Imatinib Lapatinib	Basal (1 hora antes de la ingesta del comprimido), 1h, 2h, 4h y 6h tras la ingesta del comprimido
Pazopanib	Basal (1 hora antes de la ingesta del comprimido), 1h, 3h, 4 h, 6h y 8h tras la ingesta del comprimido
Sorafenib	Basal (1 hora antes de la ingesta del comprimido), 1h, 3h, 6h y 8h tras la ingesta del comprimido
Sunitinib	Basal (1 hora antes de la ingesta del comprimido), 1h, 3h, 4 h y 6h tras la ingesta del comprimido

4.5.3.1. *Erlotinib*

El análisis farmacocinético de erlotinib, al igual que el de imatinib, lapatinib y sorafenib, se ha realizado con el programa informático NONMEM VII versión 2.0 (ICON, Hanover, MD, USA) usando la opción POSTHOC (301). La compilación del programa se ha realizado con el programa DIGITAL Visual Fortran versión 6.6C. Los gráficos se han realizado con el programa S-Plus 6.1 Professional Edition para Windows (Insightful, Seattle, WA, USA).

Para describir las concentraciones plasmáticas de erlotinib se ha seleccionado un modelo farmacocinético monocompartimental con cinética de absorción y eliminación de primer orden. Este modelo ha sido empleado por otros autores con anterioridad para describir la farmacocinética de erlotinib (102). Los parámetros de efecto fijo estimados por el modelo han sido V (volumen de distribución, L), CL (aclaramiento plasmático, L/h) y Ka (constante de absorción). El modelo ha incluido como covariable en el CL la concentración plasmática de ALT y la edad, mientras que en el V ha incluido el peso como covariable.

4.5.3.2. *Imatinib*

Para describir las concentraciones plasmáticas de imatinib se ha seleccionado un modelo farmacocinético monocompartimental con cinética de absorción de orden cero y eliminación de primer orden. Este modelo ha sido empleado por otros autores con anterioridad para describir la farmacocinética de imatinib (141). El modelo se ha parametrizado en términos de D1 (duración de la absorción de orden cero), V (volumen de distribución, L) y CL (aclaramiento plasmático, L/h). El modelo ha incluido como covariable en el CL la concentración plasmática de α 1-glicoproteína ácida.

4.5.3.3. *Lapatinib*

En el caso de lapatinib, para describir las concentraciones plasmáticas de se ha seleccionado un modelo farmacocinético monocompartimental con cinética de absorción y eliminación de primer orden. Modelo empleado previamente para describir la farmacocinética de lapatinib por otros autores (102). Los parámetros de

efecto fijo estimados por el modelo han sido V (volumen de distribución, L), CL (aclaramiento plasmático, L/h) y Ka (constante de absorción). El modelo ha incluido como covariable en el CL la concentración plasmática de ALT y la edad, mientras que en el V ha incluido el peso como covariable.

4.5.3.4. Pazopanib

El análisis de datos farmacocinético para pazopanib se ha llevado a cabo mediante un método de análisis no compartimental empleando el programa WinNonlin Professional version 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA). Los valores de C_{max} , C_{min} y t_{max} se han obtenido de la observación directa de la curva de concentración plasmática frente al tiempo, mientras que el valor de AUC_{0-24} se ha calculado por integración numérica según el método de los trapecios con una aproximación log-lineal. La constante de velocidad de eliminación terminal (λ_z) se ha estimado por regresión lineal de la fase terminal (log-lineal) de la curva de concentración plasmática-tiempo, mientras que la $t_{1/2}$ se ha calculado como $0,693/\lambda_z$. Por último, el aclaramiento aparente de pazopanib se ha calculado como $dosis/AUC_{0-N}$.

4.5.3.5. Sorafenib

Las concentraciones plasmáticas de sorafenib se han descrito mediante un modelo farmacocinético monocompartimental empleado previamente por Jain J y cols. para describir la farmacocinética de sorafenib (225). Dicho modelo emplea 4 compartimentos de tránsito de absorción, circulación enterohepática y sigue una cinética de eliminación de primer orden.

4.5.3.6. Sunitinib

El análisis farmacocinético de sunitinib se ha realizado a través de un análisis no compartimental usando el programa WinNonlin Professional versión 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA). Los datos de C_{min} , C_{max} y t_{max} se obtendrán directamente de la curva resultante de la representación de los niveles plasmáticos de pazopanib frente al tiempo. El cálculo del AUC entre 0 y 24 horas (AUC_{0-24}) se ha realizado por integración numérica a través del método de "la regla trapezoidal".

La constante de eliminación terminal (λ_z) se ha estimado por regresión lineal sobre la fase log-lineal terminal de la curva concentración plasmática-tiempo, mientras que el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) se ha calculado como $0,693 / \lambda_z$. El aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) se ha calculado como Dosis / $AUC_{0-\infty}$.

4.5.4. Diseño de la base de datos

La base de datos, creada en Microsoft Excel® para este estudio, ha recogido la información de las variables descritas en el apartado 4.3 de la presente Memoria. Cada evento de monitorización dentro de la historia clínica de un paciente se ha codificado en una línea distinta de la base de datos, los eventos de monitorización se han ordenado cronológicamente. Además, dentro de cada evento de monitorización se han distinguido los eventos de observación en líneas independientes para cada caso. Los valores perdidos en la base de datos se han codificado con el valor (-2). En el Anexo IV se muestra un extracto de la base de datos utilizada en el presente estudio.

4.5.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos del presente estudio se ha realizado empleando el programa estadístico SPSS v.20. Todos los datos se han almacenado de forma ordenada en la base de datos y se han depurado a través de distribuciones de valores desconocidos para cada variable y mediante distribuciones para detectar valores improbables. En los análisis realizados se han empleado pruebas de significación bilateral, considerando como significativo una probabilidad de error α ($p < 0,05$).

Para el análisis descriptivo de los datos, las variables categóricas se han expresado como porcentaje, mientras que las variables continuas se han mostrado como media (desviación estándar (DE)). Para describir la normalidad en la distribución de las variables continuas se ha evaluado el perfil de distribución de los valores de cada variable a través de histogramas y líneas de tendencias, además de realizarla prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Mientras que para validar el supuesto de homogeneidad de varianzas se ha empleado la prueba de *Levene*.

Para el tratamiento analítico de los datos del estudio se ha empleado un modelo de regresión lineal que ha establecido el coeficiente de correlación de *Pearson* (r) entre variables continuas.

Para comparar los valores de variables continuas en distintos eventos, se ha utilizado la prueba de comparación de medias *t-student* para aquellas variables con una distribución normal y la prueba *U de Mann-Whitney* para las que no siguen una distribución normal.

Para comparar el porcentaje de las variables categóricas (rash, diarrea, fatiga, dolor abdominal, hipertensión y mucositis) entre el primer ciclo y último ciclo monitorizado, se realizó la prueba no paramétrica para comparar proporciones para dos o más muestras independientes *chi-cuadrado*.

El análisis de SG y de SLP con respecto a la efectividad del tratamiento para lo que se ha elaborado una curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

V - RESULTADOS

V – RESULTADOS

5.1. ERLOTINIB

5.1.1. Muestra de estudio en tratamiento con erlotinib

Se han evaluado un total de 22 pacientes tratados con erlotinib, con una media de edad de 63,5 años (DE 12,5), de los cuales el 63,6% han sido varones y el resto mujeres (36,4%). Se han monitorizado 55 ciclos para la determinación de niveles plasmáticos de erlotinib, con una media de 2,5 ciclos por paciente (rango 1-6). Un resumen de todas las características basales de los pacientes en tratamiento con erlotinib se muestra en la Tabla 5.1.

En la Figura 5.1 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas (Edad, Peso, Talla y Superficie corporal). La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal.

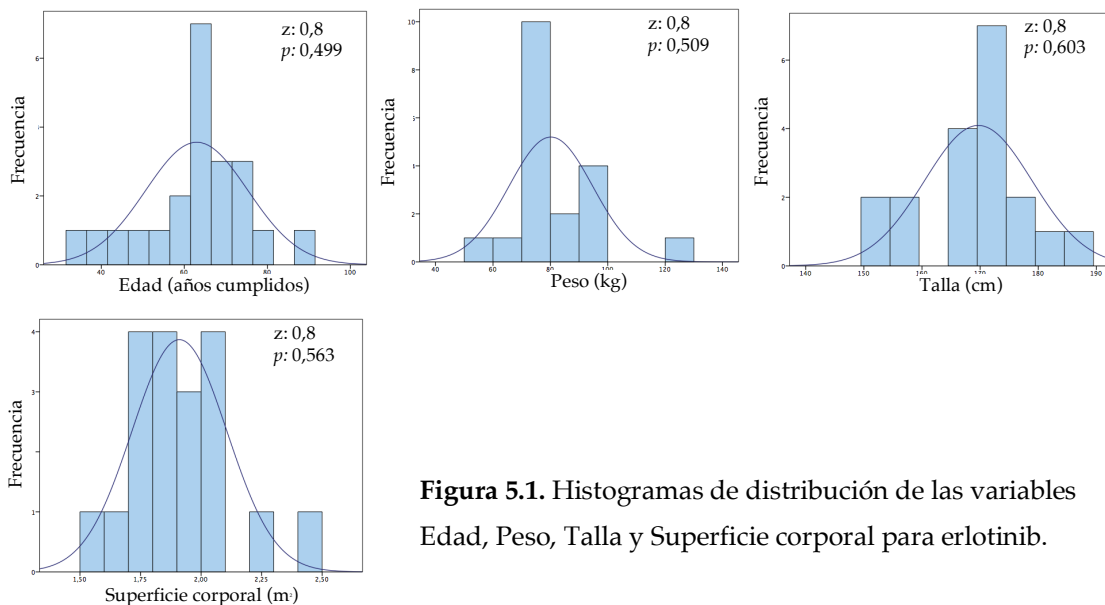


Figura 5.1. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para erlotinib.

Tabla 5.1. Características basales de la población en tratamiento con erlotinib.

Características basales	
Nº pacientes en tratamiento con erlotinib	22
Nº ciclos total monitorizados	55
Ciclos monitorizados por paciente (nº pacientes (%))	
1 ciclo	8 (38,1)
2 ciclos	6 (28,6)
3 ciclos	3 (13,6)
4 ciclos	2 (9,5)
6 ciclos	3 (14,3)
Sexo (nº pacientes, %)	
Varón	14 (63,6)
Mujer	8 (36,4)
Edad (media (DE), años)	63 (12,3)
Peso (media (DE), Kg)	80,2 (14,6)
Talla (media (DE), cm)	169,7 (9,3)
Superficie corporal (media (DE), m ²)	1,9 (0,2)
Metástasis (nº pacientes, %)	19 (86,4)
Líneas previas de tratamiento recibidas (media, rango)	1,64 (0-7)
Tipo de tumor (nº pacientes, %)	
C. Pulmón	16 (72,7)
C. Cérvix	1 (4,5)
C. Páncreas	1 (4,5)
C. Esófago	1 (4,5)
C. Vesícula Biliar	2 (9,0)
C. Testicular	1 (4,5)
Esquema de dosificación en el total de ciclos monitorizados (nº ciclos, %)	
100 mg/24h	4 (7,3)
100 mg/48h	2 (3,6)
125 mg/24h	1 (1,8)
150 mg/24h	31 (56,4)
150 mg/48h	4 (7,3)
188 mg/24h	1 (1,8)
200 mg/24h	6 (10,9)
250 mg/24h	4 (7,3)
300 mg/48h	1 (1,8)
350 mg/48h	1 (1,8)

DE: desviación estándar, C: carcinoma

Erlotinib se ha empleado como agente único o en combinación con otras terapias según el diagnóstico y el estadio en el que se encontrase la enfermedad. Se ha empleado como primera línea de tratamiento en 10 pacientes (45%), como segunda línea en 2 pacientes (9%), como tercera línea en 5 pacientes (23%), como cuarta línea en 3 pacientes (14%), y como quinta y octava línea de tratamiento en 1 paciente (4,5%), respectivamente. En la Tabla 5.2 se resumen los pacientes en tratamiento con erlotinib incluidos en el estudio, clasificados con su número de identificación (ID), diagnóstico clínico y las distintas líneas terapéuticas previas administradas en cada caso.

Con respecto a la medicación concomitante administrada a los pacientes en tratamiento con erlotinib, 4 de los 22 pacientes de estudio (18,2%) no recibían ningún tratamiento concomitante, mientras que 15 de ellos (68,2%) estaban en tratamiento con otros fármacos. De estos 15 pacientes, 5 estaban en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (1 paciente en tratamiento con lansoprazol y 4 pacientes en tratamiento con omeprazol) que se suspendió por interacción fármaco-fármaco al iniciar erlotinib. No se pudo disponer de la información sobre la medicación concomitante recibida en 3 de los pacientes. En relación a tratamientos concomitantes oncológicos, se ha administrado de forma conjunta con erlotinib, en 1 paciente (ID:10) irinotecan (4,5%) y en otro (ID:7) paciente (4,5%) capecitabina-bevacizumab.

5.1.2. Monitorización terapéutica de erlotinib

5.1.2.1. Exposición a erlotinib

Se ha realizado la monitorización terapéutica de erlotinib en 55 ciclos de tratamiento a través del bioanálisis de 307 muestras plasmáticas. En la Figura 5.2 se muestran los perfiles medios de concentración plasmática de erlotinib normalizada por la dosis frente al tiempo, para el primer y último ciclo monitorizado en la muestra de estudio. Además, en la Tabla 5.3 se detalla la variabilidad, medida como coeficiente de variación (CV, %), en las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada uno de los tiempos de muestreo.

Tabla 5.2. Líneas previas de tratamiento administradas a erlotinib.

Línea	N	ID	Líneas previas recibidas	Diagnóstico
1 ^a	10	2,3,5,6,9,15,16,18,21,73	Sin tratamiento previo administrado	C. Pulmón
2 ^a	2	8, 12	Cisplatino-irinotecan	C. Pulmón
3 ^a	5	1	BEP, Paclitaxel-ifosfamida-cisplatino	C. Testicular
		7	Paclitaxel-carboplatino, oxaliplatino-5FU	C. Biliar
		13	Permetrexed-carboplatino, temozolomida-BEV	C. Pulmón
		17	Cisplatino-docetaxel, cisplatino- vinorelbina	C. Pulmón
4 ^a	3	20	Gemcitabina-oxaliplatino, gemcitabina-oxaliplatino-5FU	C. Páncreas
		4	Vinorelbina-gemcitabina, erlotinib, tegafur	C. Pulmón
		10	Oxaliplatino-5FU, irinotecan-capecitabina, MTX-mitomicina-pazopanib	C. Biliar
5 ^a	1	14	Paclitaxel-cisplatino-5FU, irinotecan- MTX-adriamicina, etoposido-cisplatino	C. Esófago
		11	Carboplatino-5FU, adriamicina-paclitaxel, permetrexed-bevacizumab-capecitabina, dasatinib	C. Cérvix
8 ^a	1	19	Paclitaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, vinorelbina, permetrexed, docetaxel	C. Pulmón

N: número de pacientes total, ID: número de identificación del paciente en la base de datos, C: carcinoma, BEP: bleomicina, etoposido, cisplatino, 5FU: 5-fluorouracilo, BEV: bevacizumab, MTX: metotrexato.

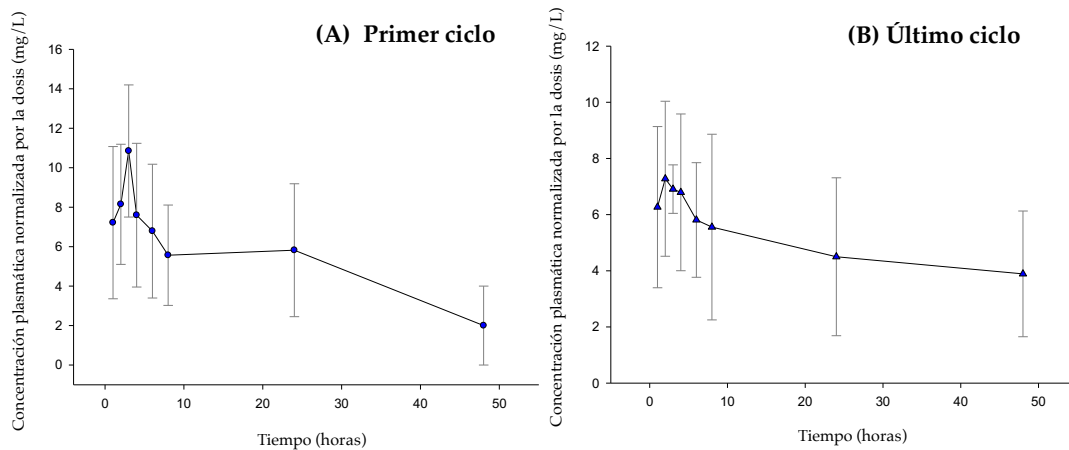


Figura 5.2. Perfiles medios de concentración plasmática de erlotinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B).

Tabla 5.3. Variabilidad en la exposición a erlotinib.

Tiempo de muestreo	Cp Primer ciclo (mg/L)			Cp Último ciclo (mg/L)		
	Media (DE)	Rango	CV (%)	Media (DE)	Rango	CV (%)
1 hora	7,2 (3,9)	1,2-15,4	53,4	6,3 (2,9)	0,8-9,9	45,8
2 horas	8,1 (3,0)	3,3-13,8	37,3	7,3 (2,8)	3,6-11,4	37,9
3 horas	10,8 (3,3)	6,9-15,1	30,9	6,9 (0,9)	6,0-7,8	12,5
4 horas	7,6 (3,6)	2,9-15,5	47,9	6,8 (2,8)	3,8-13,5	41,1
6 horas	6,8 (3,4)	2,2-14,5	49,9	5,8 (2,0)	3,0-10,2	35,1
8 horas	5,6 (2,5)	3,0-9,7	45,7	5,6 (3,3)	3,3-9,3	59,5
24 horas	5,8 (3,4)	1,1-13,3	57,9	4,5 (2,8)	1,7-8,0	62,4
48 horas	--	--	--	3,9 (2,2)	2,3-5,5	57,6

Cp: Concentración plasmática normalizada por la dosis. DE: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

Como se observa en la Tabla 5.3 y en la Figura 5.2, la variabilidad media de las concentraciones plasmáticas de erlotinib normalizadas por la dosis en el primer ciclo es mayor que las observadas en el último ciclo. La variabilidad media en los diferentes tiempos de muestreo para el primer y último ciclo monitorizado es de un 46,2% y 44%, respectivamente.

5.1.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Mediante la monitorización terapéutica de erlotinib en 5 de los 22 pacientes incluidos en el estudio se ha realizado un aumento medio de la dosis del 46,6% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo. Mientras que se ha llevado a cabo una reducción de la dosis del 24,9% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo en 2 de los pacientes. En la Tabla 5.4, se muestra de forma detallada por paciente los porcentajes de modificación de la dosis en cada caso.

En cuanto a las recomendaciones de dosis realizadas en los informes farmacoterapéuticos de individualización posológica, en 30 de los ciclos monitorizados (54,5%), la recomendación posológica consistió en mantener la dosis actual ya que las concentraciones se encontraban dentro del intervalo terapéutico. En 21 de los ciclos monitorizados (38,2%) la recomendación fue aumentar la dosis prescrita ya que las concentraciones se encontraban por debajo del intervalo terapéutico, y en 2 de los ciclos (3,6%) se recomendó disminuir la dosis inicial ya

que las concentraciones se encontraban por encima del intervalo terapéutico. Además, en 2 de los ciclos monitorizados (3,6%) se recomendó suspender la administración del fármaco y realizar seguimiento en consulta.

De todas las recomendaciones basadas en las monitorizaciones realizadas, el equipo de oncología clínica ha aceptado el ajuste posológico propuesto en un 98,1 % (54 ciclos) de ellas. En la Tabla 5.4. se muestran los porcentajes de aceptación medios de las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas para todos los ciclos en cada uno de los pacientes.

Tabla 5.4. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para erlotinib.

ID	Nº Ciclos	Primer ciclo (mg/día)	Último ciclo (mg/día)	Modificación dosis (%)	Aceptación (%)
1	1	100	-	-	0
2	1	150	-	-	100
3	1	150	-	-	100
4	2	150	200	33,3	100
5	2	150	150	0	100
6	2	150	200	33,3	100
7	1	100	-	-	100
8	4	150	150	0	100
9	3	150	250	66,6	100
10	1	150	-	-	100
11	1	150	-	-	100
12	2	150	150	0	100
13	1	150	-	-	100
14	4	150	100	-33,3	100
15	6	150	150	0	100
16	6	150	200	33,3	100
17	2	150	150	0	100
18	2	150	150	0	100
19	1	100	-	-	100
20	6	150	250	66,6	100
21	3	150	125	-16,6	100
73	3	150	150	0	100

ID: número de identificación del paciente en la base de datos

5.1.2.3. Descripción exposición-características basales

En las siguientes tablas (Tabla 5.5 y 5.6) se muestran los valores de correlación entre el Peso, la Talla, Superficie corporal, Edad, Sexo y la C_{min} . Como se puede observar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables evaluadas y la C_{min} .

Tabla 5.5. Relación características basales- C_{min} para erlotinib.

Variable	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso (kg)	0,1	0,379
Talla (cm)	-0,1	0,681
BSA (m ²)	0,1	0,546
Edad (años)	0,1	0,282

r: Correlación de Pearson, *p*: p-valor

Además, tampoco se observó relación entre el Sexo y la C_{min} .

Tabla 5.6. Relación Sexo- C_{min} para erlotinib.

Variable	C_{min}		Estadístico de contraste		
	Varones (mg/L)	Mujeres (mg/L)	d	t (gl)	<i>p</i>
Sexo	0,7	0,9	-0,2	-1,3 (52)	0,196

d: diferencia de medias, t: estadístico t-Student, gl: grados de libertad, *p*: p-valor

5.1.2.4. Descripción exposición-eficacia

Con respecto a la SLP, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen sin progresar es de 8 meses, con un error típico de 4,7 y un IC95% (0,0-17,1), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (82 meses). Para la SG, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen vivos es de 32 meses, con un error típico de 31,6 y un IC95% (00,0-93,9), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (100 meses).

No existe relación significativamente estadística entre la SLP y la C_{min} ($p=0,630$), ni entre la SG y la C_{min} ($p=0,593$), como se observa en los diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 5.3.

5.1.2.5. Descripción exposición-toxicidad

En la Figura 5.4 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas relacionadas con la toxicidad, Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina. La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiriera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal, excepto la Bilirrubina ($z=1,8$; $p=0,002$), GOT ($z=1,7$; $p=0,005$), GPT ($z=1,7$; $p=0,002$) y Fosfatasa alcalina ($z=1,7$; $p=0,005$).

Como se observa en la Figura 5.4, las variables Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, no siguen una distribución normal cuando se analiza la totalidad de los valores recogidos para todos los pacientes en conjunto. Sin embargo, si se analiza la distribución de sus valores por ciclo monitorizado se observa que los valores en el primer ciclo y último ciclo monitorizados si que se ajustan a una distribución normal. En el caso de la Fosfatasa alcalina, la segregación por ciclo no muestra una distribución normal de las variables.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, del primer ciclo y el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.7 se detallan los resultados del análisis de comparación de medias para cada una de las variables evaluadas.

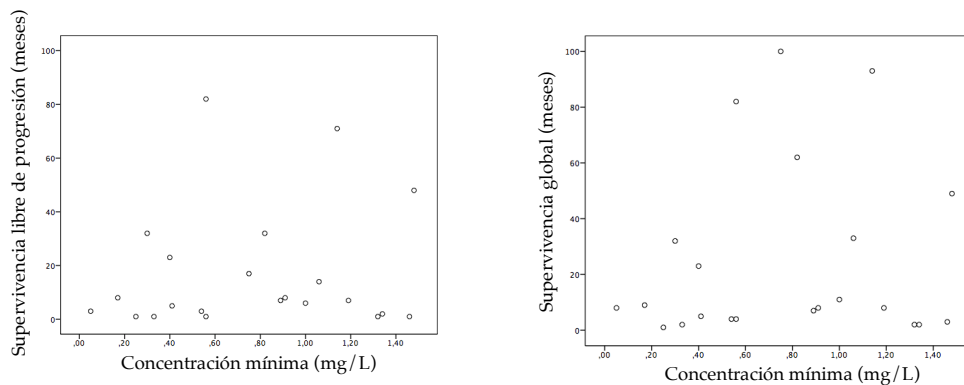


Figura 5.3. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para erlotinib.

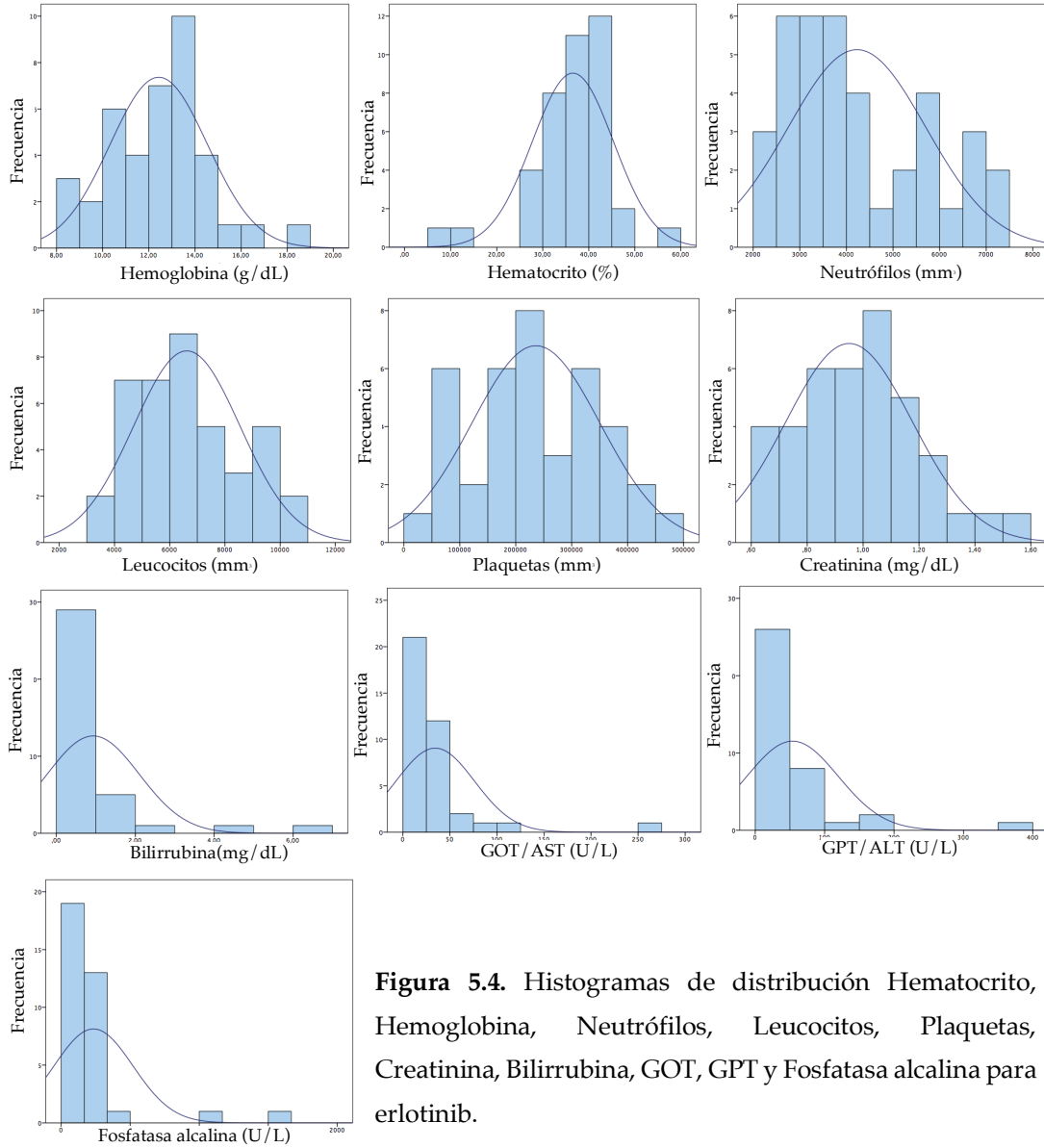


Figura 5.4. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina para erlotinib.

Tabla 5.7. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para erlotinib.

Parámetro	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	d	t (gl)	p
Hemoglobina (g/dL)	12,9 (2,5)	8,3-18,3	12,3 (1,5)	10,5-14,3	0,5	0,5(21)	0,650
Hematocrito (%)	37,4 (10,6)	6,5-56,4	34,1 (11,8)	11,1-43,6	3,3	0,6(22)	0,529
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4,2 (1,7)	2,1-7,1	4,9 (1,0)	3,9-5,9	-0,7	-0,8(20)	0,446
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6,7 (2,0)	3,7-10,8	7,2 (1,7)	5,5-9,9	-0,5	-0,6(22)	0,563
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	265,9 (114,1)	38,0-466,0	212,2 (127,1)	57-383	53,8	1,0(21)	0,345
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,2)	0,6-1,5	0,9 (0,2)	0,7-1,2	0,5	0,4(21)	0,682
Bilirrubina (mg/dL)	0,9 (0,9)	0,2-4,0	0,7 (0,2)	0,5-0,9	0,2	0,4(19)	0,705
GOT/AST (U/L)	27,5 (12,7)	12-49	43,4 (45,4)	13-119	-15,9	-1,3(20)	0,481
GPT/ALT (U/L)	49,2 (33,9)	19-161	55,2 (63,8)	16-168	-6,0	-0,3(20)	0,779
Parámetro	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	U	p	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	174,0	94-1508	115,0	25-193	20	0,078	

d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor, U: U de Mann-Whitney

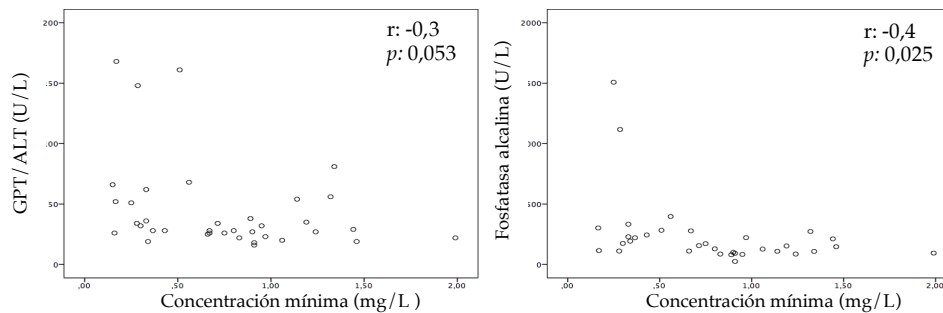
No se observaron diferencias significativas entre ninguna de las variables categóricas en el primer ciclo comparado con el último ciclo monitorizado. En la tabla 5.8 se detallan los resultados de comparación de proporciones de las variables de toxicidad categóricas.

En los diagramas de la Figura 5.5, se puede observar la relación entre las distintas variables continuas (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina) y la C_{min} . Se resume en cada diagrama de la figura 5.5, la significación estadística para cada una de las variables. Como se puede interpretar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT y GPT con la C_{min} . Sin embargo, para la Fosfatasa alcalina, se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional con C_{min} ($r=-0,4$; $p=0,025$).

Tabla 5.8. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para erlotinib.

Toxicidades CTCAE	Primer ciclo			Último ciclo			Estadístico de contraste		
	%	n	IC (95%)	%	n	IC (95%)	χ^2	gl	p
Fatiga G2	9,1	2	0,0-0,3	7,1	1	0,0-0,4	0,043	1	0,837
Rash G1	22,7	5	0,1-0,4	28,6	4	0,1-0,6	0,156	1	0,693
Rash G2	13,6	3	0,0-0,4	14,3	2	0,0-0,4	0,003	1	0,956
Rash G3	13,6	3	0,0-0,4	7,1	1	0,0-0,4	0,365	1	0,546
Diarrea G1	0	0	-	7,1	1	0,0-0,4	1,616	1	0,204
Diarrea G2	13,6	3	0,0-0,4	7,1	1	0,0-0,4	0,365	1	0,546
Dolor abdominal G2	0	0	-	7,1	1	0,0-0,4	1,616	1	0,204
Hipertensión	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Mucositis G1	0	0	-	7,1	1	0,0-0,4	1,616	1	0,204
Mucositis G3	4,5	1	0,0-0,3	0	0	-	0,665	1	0,418
Anemia G1	18,1	4	0,1-0,4	14,3	2	0,0-0,4	0,094	1	0,569
Anemia G2	9	2	0,0-0,3	0	0	-	1,348	1	0,367
Neutropenia	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Plaquetopenia G1	0	0	-	7,1	1	0,0-0,4	1,616	1	0,204
Plaquetopenia G2	0	0	-	7,1	1	0,0-0,4	1,616	1	0,204
Plaquetopenia G3	4,5	1	0,0-0,3	0	0	-	0,665	1	0,418
IR G1	45,4	9	0,2-0,7	21,4	3	0,1-0,5	2,141	1	0,143
IR G2	18,1	4	0,1-0,4	7,1	1	0,0-0,4	0,872	1	0,350

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IC: intervalo de confianza, G: grado, gl: grados de libertad, p: p-valor, χ^2 : Chi-cuadrado.

**Figura 5.5.** Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para erlotinib.

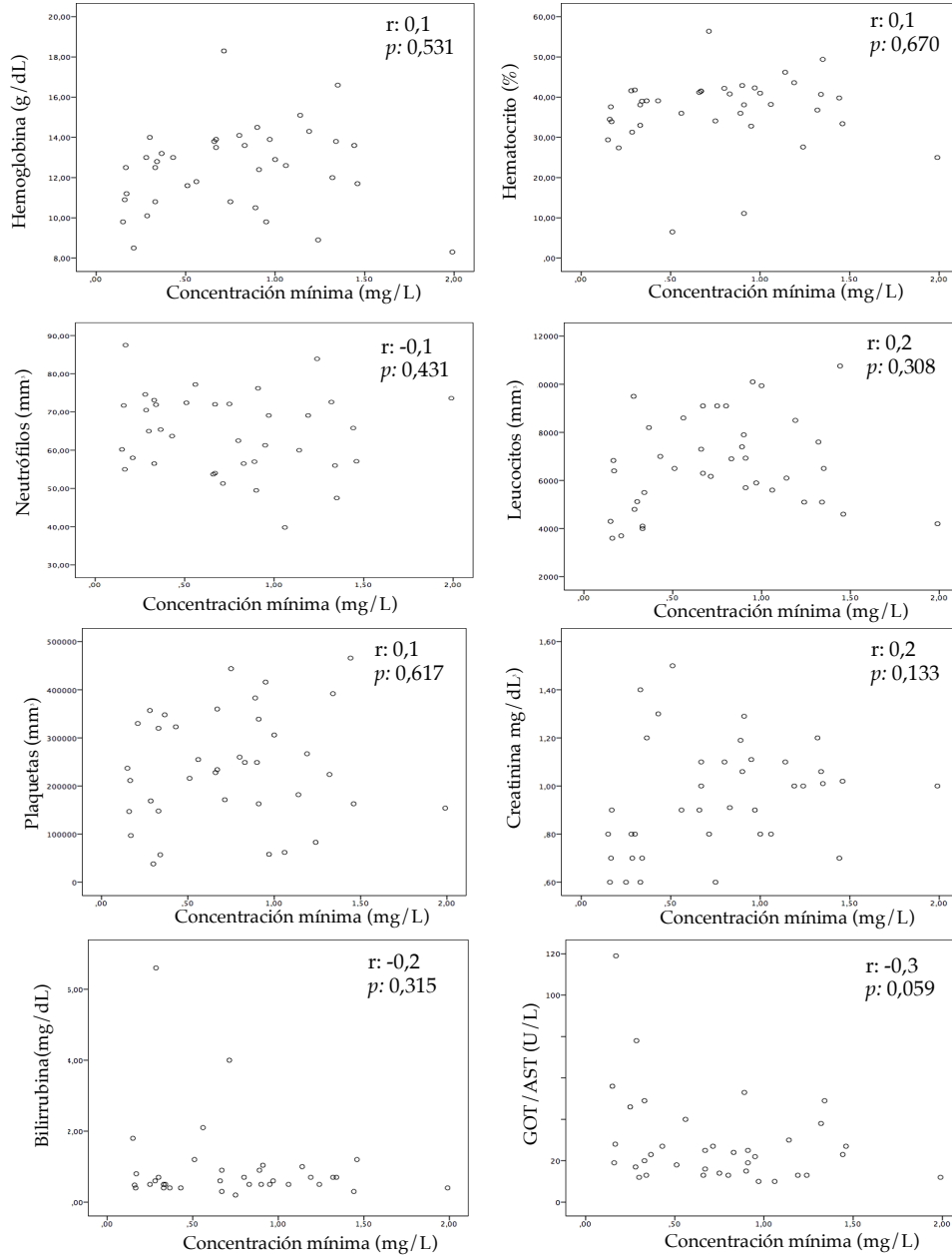


Figura 5.5 (continuación). Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para erlotinib.

Para las toxicidades definidas como variables categóricas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, plaquetopenia e IR), no se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{min} en los pacientes que presentaban la toxicidad y los que no, excepto para la IR grado 1, que si existen diferencias significativas ($d=-0,3$; $gl=52$; $p=0,013$). En la Tabla 5.9 se muestran los valores de significación para cada una de las variables.

Tabla 5.9. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para erlotinib.

Toxicidades CTCAE	C_{min} media pacientes sin toxicidad (mg/L)	C_{min} media pacientes con toxicidad (mg/L)	Estadístico de contraste		
			d	t (gl)	p
Fatiga grado 2	0,7	0,6	0,9	0,5 (52)	0,620
Rash grado 1	0,7	0,7	-0,0	-0,2 (52)	0,870
Rash grado 2	0,7	0,7	0,1	0,3 (52)	0,746
Rash grado 3	0,7	0,5	0,2	-0,9 (52)	0,374
Diarrea grado 1	0,7	0,4	0,3	0,7 (52)	0,464
Diarrea grado 2	0,7	0,8	-0,1	-0,5 (52)	0,621
Dolor abdominal grado 2	0,7	0,4	0,3	1,0 (52)	0,299
Hipertensión	0	0	-	-	-
Mucositis grado 1	0,7	0,8	-0,1	-0,2 (52)	0,836
Mucositis grado 3	0,7	0,6	0,2	0,4 (52)	0,699
Anemia grado 1	0,8	0,5	0,2	1,4 (52)	0,154
Anemia grado 2	0,7	0,9	-0,2	-1,2 (52)	0,233
Plaquetopenia grado 1	0,7	0,7	0,0	0,1 (52)	0,937
Plaquetopenia grado 2	0,7	0,5	0,2	0,9 (52)	0,367
Plaquetopenia grado 3	0,7	0,8	-0,8	-0,3 (52)	0,792
IR grado 1	0,6	0,9	-0,3	-2,6 (52)	0,013
IR grado 2	0,7	0,8	-0,1	-0,9 (52)	0,373

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IR: insuficiencia renal, d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor

5.1.2.6. Casos clínicos

En el presente apartado de la Memoria se muestran de forma detallada los 5 casos clínicos de pacientes en tratamiento con erlotinib incluidos en el estudio más relevantes. Los casos clínicos pertenecen a los pacientes nombrados en la base de datos como: individuo 4 (ID: 4), individuo 6 (ID: 6), individuo 15 (ID: 15), individuo 20 (ID:20) y individuo 21 (ID:21).

➤ Caso clínico ID:4

Paciente mujer de 62 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón que había recibido tres líneas previas al tratamiento con erlotinib (Tabla 5.2). En el momento de la prescripción de erlotinib, la paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con dalteparina, no presentando interacción entre ambos tratamientos. Inició erlotinib a dosis de 150 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó la monitorización farmacoterapéutica de erlotinib en la que se detectó, como se observa en los gráficos adjuntos al presente caso clínico (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.6), que los niveles plasmáticos de erlotinib en estado estacionario inferiores al rango terapéutico (C_{min} en estado estacionario debería ser superior a 0,7 mg/L) (58). En función al ajustado farmacocinético del primer ciclo, se recomendó aumentar la dosis de erlotinib a 200 mg/día y volver a realizar monitorización pasados al menos 15 días tras el inicio de la nueva pauta posológica.

En la segunda monitorización con dosis de 200 mg/día (último ciclo monitorizado), la paciente alcanzó niveles plasmático de C_{min} dentro del intervalo rango terapéutico. Se recomendó mantener la dosis de erlotinib 200 mg/día, siempre que el estado general de la paciente lo permitiera. La paciente no mostró ninguna toxicidad tras el aumento de dosis y se mantuvo la misma pauta hasta el éxitus 6 meses después.

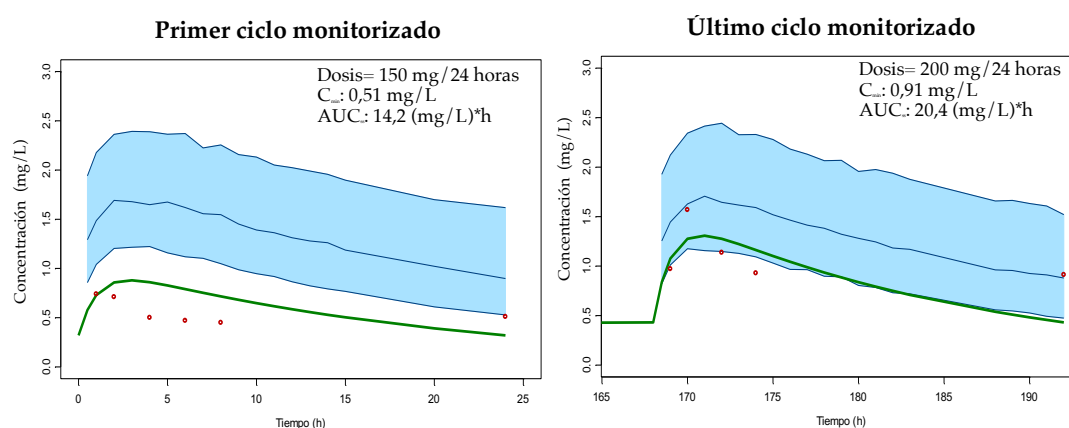


Figura 5.6. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 4.

Como se evidencia en el presente caso clínico, la dosis estándar de erlotinib en cáncer de pulmón, descrita en Ficha Técnica (150 mg/día), puede resultar insuficiente para alcanzar niveles terapéuticos óptimos. En este caso, un aumento

de dosis del 33% ha permitido aumentar la exposición al fármaco sin asociarse ninguna toxicidad.

➤ **Caso clínico ID:6**

Paciente varón de 41 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón que comenzó tratamiento en primera línea con erlotinib. En el momento de la prescripción de erlotinib, el paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con omeprazol, diclofenaco, tramadol y aerosolterapia. Omeprazol produce una interacción a nivel de la isoenzima 3A4 del CYP450 que disminuyen su concentración de erlotinib en sangre, por lo que se suspendió el omeprazol del tratamiento del paciente. Inició erlotinib a dosis de 150 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó la monitorización farmacocinética en la que se detectó, como se puede observar, en los gráficos adjuntos al presente caso clínico (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.7), que el paciente presentó niveles plasmáticos de erlotinib en estado estacionario inferiores al rango terapéutico (C_{min} en estado estacionario debería ser superior a 0,7 mg/L). Debido a que el paciente presentó con estos niveles plasmáticos de erlotinib y un leve rash cutáneo (grado 1), marcador subrogado de eficacia, se recomendó aumentar la dosis a 200 mg/día.

Tras 21 días con la administración de la nueva pauta posológica, se volvió a realizar una nueva monitorización. En esta ocasión el paciente presentó un rash leve (grado 2) y unos valores de C_{min} que continuaron siendo inferiores al rango terapéutico (último ciclo monitorizado), por lo que se recomendó, un nuevo aumento de dosis a 250 mg/día. Con este primer aumento de dosis de 150 mg/día a 200 mg/día, el paciente pasó de presentar un rash grado 1 a grado 2, pero se controló en todo momento, además tras el aumento de dosis el paciente presentó diarrea grado 1. Esta dosis se mantuvo hasta progresión (4 meses después).

Tras el estudio genético realizado al paciente, se observó que presentaba mutación en el exón 20 del gen del EGFR que confiere resistencia al erlotinib por lo que se suspendió el tratamiento con el fármaco.

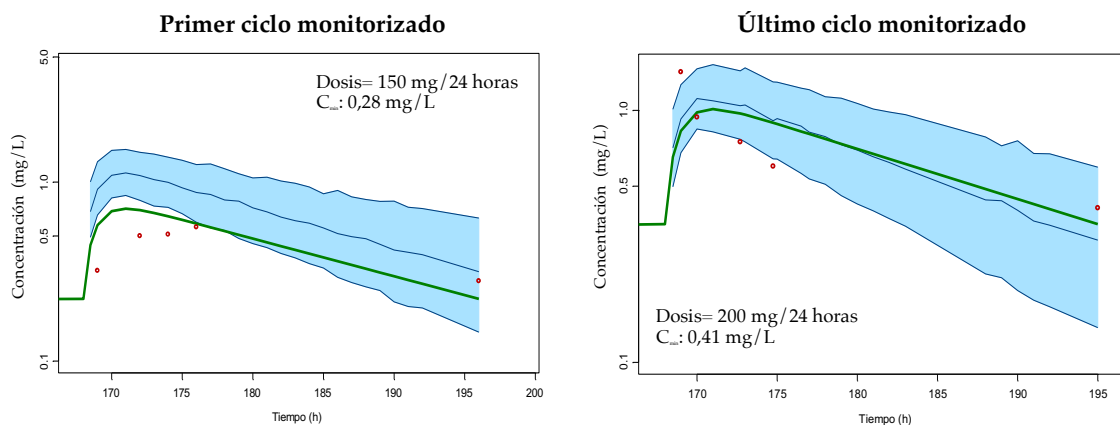


Figura 5.7. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 6.

De nuevo se observa que, la dosis estándar de erlotinib en cáncer de pulmón, descrita en Ficha Técnica (150 mg/día), no fue suficiente para alcanzar niveles terapéuticos óptimos. Tras monitorización farmacoterapéutica y un aumento de dosis del 33%, el paciente aumentó las concentraciones plasmáticas, aunque no alcanzó valores terapéuticos de C_{min} , con una toxicidad controlada. Gracias a la monitorización farmacoterapéutica, se detectó la infradosificación de erlotinib y la mutación del exón 20 del EGFR que confería resistencia al tratamiento.

➤ Caso clínico ID:15

Paciente varón de 70 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón que comenzó con tratamiento en primera línea con erlotinib. En el momento de la prescripción de erlotinib, el paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con omeprazol, tramadol, metamizol, paracetamol, tamsulosina y antihipertensivos. La coadministración de omeprazol produce una interacción a nivel de la isoenzima 3A4 del CYP450 que disminuyen su concentración de erlotinib en sangre, por lo que se suspendió el omeprazol del tratamiento del paciente. Inició erlotinib a dosis de 150 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó monitorización farmacocinética en la que se detectó, como se puede observar en los gráficos (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.8), que la C_{min} de erlotinib alcanzó un valor de 0,90 mg/L. Dicho valor fue superior al intervalo de predicción poblacional del 50% y superior también al valor de C_{min} de 0,7 mg/L descrito en la literatura científica como diana de eficacia terapéutica. Con estos

valores de exposición y dado que el paciente presentó un leve rash cutáneo (grado 1), marcador subrogado de eficacia, se recomendó mantener la dosis a 150 mg/día. Tras sucesivas monitorizaciones con la misma dosis, el paciente presentó concentraciones dentro de rango terapéutico, y la recomendación en todos los ciclos, fue mantener la dosis de 150 mg diarios. Dicha recomendación se aceptó en todos los casos, pero entre el 5° y 6° ciclo monitorizado el paciente presentó hemoptisis que obligó a ampliar el intervalo terapéutico a 48 horas. Tal y como muestran los gráficos adjuntos (último ciclo monitorizado), con la dosis de 150 mg/48 horas se alcanzó una C_{min} de 0,82 mg/L. Debido a que la exposición al fármaco era correcta, se recomendó mantener dicha pauta posológica, pero debido a la no mejoría de la hemoptisis se decide suspender el tratamiento.

En todos los ciclos, el paciente presento rash, en el primer ciclo monitorizado grado 2 y en el resto grado 1. En el último ciclo monitorizado, el paciente también presentó mucositis grado 1.

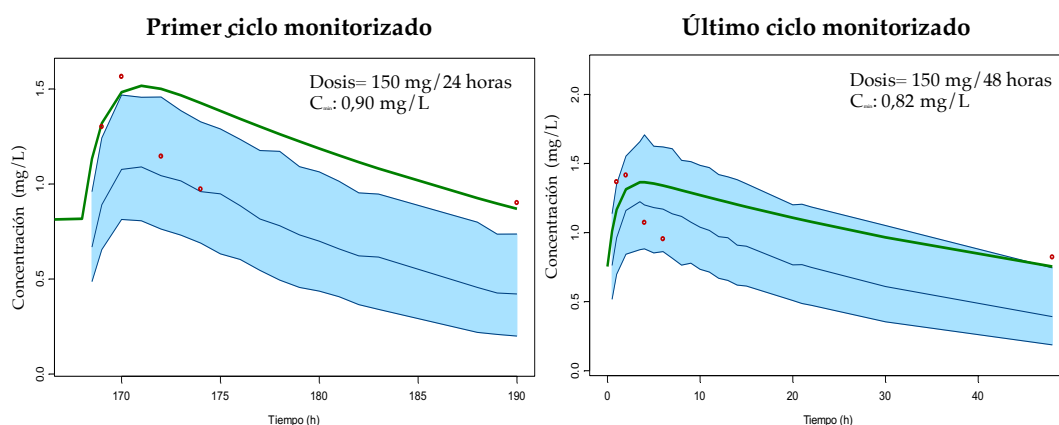


Figura 5.8. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 15.

Como se observa en este caso, aunque el paciente ha presentado una exposición óptima con la dosis estándar descrita en Ficha Técnica para cáncer de pulmón (150 mg/día), se presentó una toxicidad inaceptable que obligó a suspender el tratamiento con el fármaco.

➤ **Caso clínico ID:20**

Paciente varón de 60 años, con diagnóstico de cáncer de páncreas que recibió dos líneas previas de tratamiento y tras progresión, se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de erlotinib, por lo que se administró este fármaco aún no siendo el cáncer de páncreas una de las indicaciones de erlotinib según Ficha Técnica.

En el momento de la prescripción de erlotinib, el paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con omeprazol, simvastatina y paracetamol. Omeprazol produce una interacción a nivel de la isoenzima 3A4 del CYP450 que disminuyen su concentración de erlotinib en sangre, por lo que se suspendió el omeprazol del tratamiento del paciente. Inició erlotinib a dosis de 150 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó la monitorización en la que se detectó un valor de C_{min} de 0,17 mg/L, valor que no alcanzó el intervalo terapéutico (C_{min} de 0,7 mg/L), por lo que se recomendó aumentar la dosis a 200 mg/día (gráficos de ajuste farmacocinético no mostrados).

Tras realizar 2 monitorizaciones más con la dosis administrada de erlotinib de 200 mg/día, se observó que los valores de C_{min} seguían siendo insuficientes (C_{min} =0,29 y 0,15 respectivamente), con lo que se recomendó aumentar la dosis a 250 mg/día asociando la toma con la ingesta de zumo de pomelo para, aprovechando la interacción entre ambos, intentar aumentar la exposición al fármaco.

En el último ciclo monitorizado de este paciente con la dosis de 250 mg/día asociado a zumo de pomelo no se alcanzaron los niveles de C_{min} esperados (siendo la concentración obtenida de C_{min} 0,05 mg/L) por lo que se recomendó suspender el tratamiento con erlotinib.

De nuevo podemos observar que la dosis de 150 mg al día de erlotinib no ha sido suficiente para alcanzar niveles farmacoterapéuticos. En este paciente se realizó un aumento del 66% de la dosis (de 150 mg a 250 mg), incluso asociando el zumo de pomelo como inhibidor enzimático y, sin embargo, este aumento de dosis no se reflejó en un aumento de la exposición a erlotinib. La monitorización farmacoterapéutica en este paciente nos ha servido como herramienta para detectar una exposición inadecuada a erlotinib.

➤ Caso clínico ID:21

Paciente mujer de 74 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón en tratamiento en primera línea con erlotinib. En el momento de la prescripción de erlotinib, el paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con amlodipino, captopril, lorazepam, paracetamol, escitalopram, atenolol y ácido acetil salicílico y lansoprazol. Inició erlotinib a dosis de 150 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó monitorización farmacocinética en la que se detectó una exposición al fármaco infraterapéutica (C_{\min} de 0,14 mg/L). Tras la revisión de la historia clínica se observó que la paciente estaba en tratamiento con lansoprazol y este no se había suspendido en el momento de inicio del tratamiento con erlotinib. Por ello, se recomendó mantener la dosificación actual de 150 mg diarios y realizar de nuevo una monitorización dos semanas después de la suspensión de la ingesta de lansoprazol, ya que produce una interacción a nivel de la isoenzima 3A4 del CYP450 que disminuyen su concentración de erlotinib en sangre. Se aceptó dicha recomendación y la paciente alcanzó niveles terapéuticos (C_{\min} de 0,9 mg/L). Con esta exposición al fármaco la paciente presentó diarrea grado 2, con lo que se redujo la dosis un 17% (125 mg/día). Debido a que con dicha dosis la exposición al fármaco continuó siendo adecuada (C_{\min} de 1,0 mg/L) se continuó con la misma pauta hasta el exitus 6 meses después.

En el presente caso clínico se observa una clara interacción descrita en Ficha Técnica entre erlotinib y lansoprazol. La coadministración de ambos fármacos produjo una disminución de un 85% en la C_{\min} de erlotinib. En este caso la monitorización farmacoterapéutica, permitió detectar por un lado la interacción entre erlotinib y lansoprazol, además de una sobreexposición al fármaco que llevó a una reducción de dosis por toxicidad.

5.2. IMATINIB

5.2.1. Muestra de estudio en tratamiento con imatinib

Se han evaluado un total de 9 pacientes tratados con imatinib, con una media de edad de 50,8 años (DE 16,4), de los cuales el 66,7% han sido mujeres y el resto hombres (33,3%). Se han monitorizado 22 ciclos para la determinación de niveles plasmáticos de imatinib, con una media de 2,4 ciclos por paciente (rango 1-5). Un resumen de todas las características basales de los pacientes en tratamiento con imatinib se muestra en la Tabla 5.10.

En la Figura 5.9 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas (Edad, Peso, Talla y Superficie Corporal). La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal.

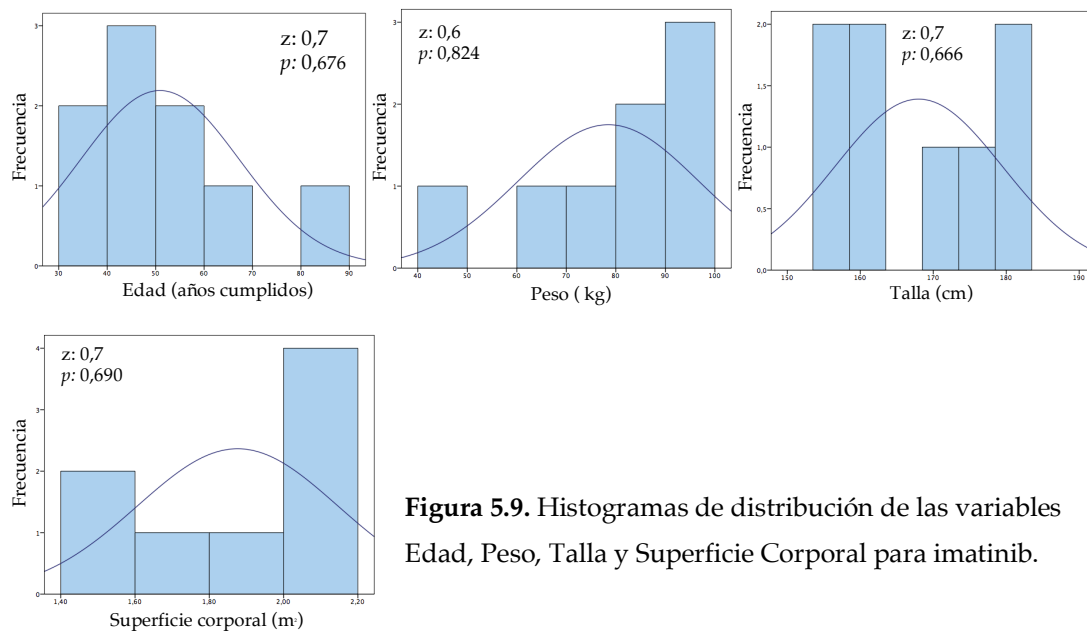


Figura 5.9. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie Corporal para imatinib.

Tabla 5.10. Características basales de la población en tratamiento con imatinib.

Características basales	
Nº pacientes en tratamiento con imatinib	9
Nº ciclos total monitorizados	22
Ciclos monitorizados por paciente (nº pacientes (%))	
1 ciclo	3 (33,3)
2 ciclos	2 (22,2)
3 ciclos	2 (22,2)
4 ciclos	1 (11,1)
5 ciclos	1 (11,1)
Sexo (nº pacientes, %)	
Varón	3 (33,3)
Mujer	6 (66,7)
Edad (media (DE), años)	50,8 (16,4)
Peso (media (DE), Kg)	78,50 (18,2)
Talla (media (DE), cm)	168 (11,5)
Superficie corporal (media (DE), m ²)	1,87 (0,3)
Metástasis (nº pacientes, %)	5 (55,6%)
Líneas previas de tratamiento recibidas (media, rango)	0,56 (0-2)
Tipo de tumor (nº pacientes, %)	
Sarcoma	3 (33,3)
GIST	4 (44,4)
C. Parótidas	1 (11,1)
C. Cérvix	1 (11,1)
Esquema de dosificación en el total de ciclos monitorizados (nº ciclos, %)	
200 mg/24h	1 (4,5)
300 mg/12h	2 (9,1)
300 mg/24h	5 (22,7)
400 mg/24h	11 (50)
400 mg/8h	1 (4,5)
600 mg/24h	1 (4,5)
800 mg/24h	1 (4,5)

DE: desviación estándar, C: carcinoma

Imatinib se ha empleado como agente único o en combinación con otras terapias según el diagnóstico y el estadio en el que se encontrase la enfermedad. Se ha empleado como primera línea de tratamiento en 5 pacientes (55,5%), como segunda línea en 3 pacientes (33,3%), y como tercera línea en 1 paciente (11,1%). En la Tabla 5.11 se resumen los pacientes en tratamiento con imatinib incluidos en el

estudio, clasificados con su número de identificación (ID), diagnóstico clínico y las distintas líneas terapéuticas previas administradas en cada caso.

Con respecto a la medicación concomitante administrada a los pacientes en tratamiento con imatinib, 1 de los 9 pacientes de estudio (11,1%) no recibía ningún tratamiento concomitante, mientras que 8 de ellos (88,9%) estaban en tratamiento con otros fármacos. Se analizaron las interacciones de imatinib y todos los fármacos concomitantes en cada uno de los pacientes y no se encontró ninguna interacción clínicamente significativa. En relación a tratamientos oncológicos, se ha administrado de forma conjunta a imatinib en 1 paciente (11,1%) gemcitabina y temozolomida (ID: 24).

Tabla 5.11. Líneas previas de tratamiento administradas a imatinib.

Línea	N	ID	Líneas previas recibidas	Diagnóstico
1 ^a	5	22,25,26 66	Sin tratamiento previo administrado	GIST Sarcoma
2 ^a	3	24 27 64	Doxorubicina-ifosfamida Trabectedina Cisplatino	C. Cérvix Sarcoma C. Parótidas
3 ^a	1	28	Adriamicina, Ifosfamida	Sarcoma

N: número de pacientes total, ID: número de identificación del paciente en la base de datos, C: carcinoma, GIST: tumor del estroma gastrointestinal.

5.2.2. Monitorización terapéutica de imatinib

5.2.2.1. Exposición a imatinib

Se ha realizado la monitorización terapéutica de imatinib en 22 ciclos de tratamiento a través del bioanálisis de 114 muestras plasmáticas. En la Figura 5.10 se muestran los perfiles medios de concentración plasmática de imatinib normalizada por la dosis frente al tiempo, para el primer y último ciclo monitorizado en la muestra de estudio. Además, en la Tabla 5.12 se detalla la variabilidad, medida como coeficiente de variación (CV, %), en las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada uno de los tiempos de muestreo.

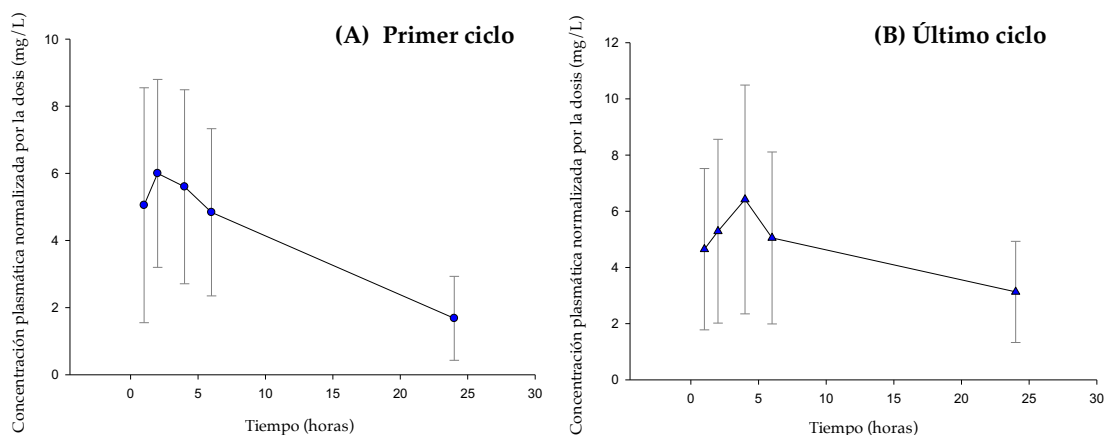


Figura 5.10. Perfiles medios de concentración plasmática de imatinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B).

Tabla 5.12. Variabilidad en la exposición a imatinib.

Tiempo de muestreo	Cp Primer ciclo (mg/L)			Cp Último ciclo (mg/L)		
	Media (DE)	Rango	CV (%)	Media (DE)	Rango	CV (%)
1 hora	5,1 (3,5)	1,5-11,1	69,3	4,6 (2,9)	1,8-9,3	61,7
2 horas	6,0 (2,8)	2,5-10,6	46,7	5,3 (3,3)	2,4-9,6	61,8
4 horas	5,6 (2,9)	1,9-10,4	51,6	6,4 (4,1)	2,3-11,8	63,4
6 horas	4,8 (2,5)	1,8-6,8	51,4	5,1 (3,1)	1,3-8,7	60,6
24 horas	1,7 (1,2)	0,4-3,6	74,4	3,1 (1,8)	1,3-5,7	57,5

Cp: Concentración plasmática normalizada por la dosis. DE: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

Como se observa en la Tabla 5.12 y en la Figura 5.10, la variabilidad media de las concentraciones plasmáticas de imatinib normalizadas por la dosis en la muestra tomada una hora antes de la administración (24h) y 1 hora tras la ingesta del fármaco, es menor en el primer ciclo, que las observadas en el último ciclo. Sin embargo, en el resto de las tomas (2, 4 y 6h) la variabilidad es mayor en el último ciclo. La variabilidad media en los diferentes tiempos de muestreo para el primer y último ciclo monitorizado es de un 48,9% y 50,8%, respectivamente.

5.2.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Mediante la monitorización terapéutica de imatinib en 3 de los 9 pacientes incluidos en el estudio se ha realizado un aumento medio de la dosis del 77,7% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo. No se ha tenido que llevar a cabo ninguna reducción de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo en ninguno de los pacientes. En la Tabla 5.13, se muestra de forma detallada, por paciente, los porcentajes de modificación de la dosis en cada caso.

La dosis administrada en el primer ciclo de tratamiento con imatinib, en 1 paciente (11,1%) fue de 200 mg, en 4 pacientes (44,4%) fue de 300 mg, en 3 pacientes (33,3%) fue de 400 mg y en 1 paciente (11,1%) de 600 mg. Sin embargo, en el último ciclo monitorizado, 2 pacientes (33,3 %) continuaban con la dosis de 300 mg y 2 (33,3%) con la de 400 mg. Por el contrario, 2 de los pacientes (33,3%) recibieron una dosis mayor a la dosis de inicio (400 mg y 800 mg respectivamente).

En cuanto a las recomendaciones de dosis realizadas en los informes farmacoterapéuticos, en 15 de los ciclos monitorizados (68,2%), la recomendación posológica consistió en mantener la dosis actual ya que las concentraciones se encontraban dentro del intervalo terapéutico. En 7 de los ciclos monitorizados (31,8%) la recomendación fue aumentar la dosis prescrita ya que las concentraciones se encontraban por debajo del intervalo terapéutico. En ningún caso se recomendó disminuir la dosis de imatinib, ya que no se encontraron concentraciones por encima del intervalo terapéutico.

De todas las recomendaciones basadas en las monitorizaciones realizadas, el equipo de oncología clínica ha aceptado el ajuste posológico propuesto en un 100 % (22 ciclos) de ellas. En la Tabla 5.13, se muestran los porcentajes de lo aceptación medios de las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas para todos los ciclos en cada uno de los pacientes.

Tabla 5.13. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para imatinib.

ID	Nº Ciclos	Primer ciclo (mg/día)	Último ciclo (mg/día)	Modificación dosis (%)	Aceptación (%)
22	5	400	400	0	100
24	2	200	400	100	100
25	1	300	-	-	100
26	4	400	400	0	100
27	1	300	-	-	100
28	3	300	600	100	100
64	3	600	800	33,3	100
65	2	300	300	0	100
66	1	400	-	-	100

ID: número de identificación del paciente en la base de datos

5.2.2.3. Descripción exposición-características basales

En las siguientes tablas (Tabla 5.14 y 5.15) se muestran los valores de correlación entre el Peso, la Talla, Superficie corporal, Edad, Sexo y la C_{min} . Como se puede observar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables evaluadas y la C_{min} .

Tabla 5.14. Relación características basales- C_{min} para imatinib.

Variable	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso (kg)	-0,2	0,525
Talla (cm)	-0,3	0,240
BSA (m ²)	-0,2	0,372
Edad (años)	-0,1	0,766

r: Correlación de Pearson, *p*: p-valor

Además, tampoco se observó relación entre el Sexo y la C_{min} .

Tabla 5.15. Relación Sexo- C_{min} para imatinib.

Variable	C_{min}		Estadístico de contraste		
	Varones (mg/L)	Mujeres (mg/L)	d	t (gl)	<i>p</i>
Sexo	0,7	1,1	-0,4	-1,5 (20)	0,146

d: diferencia de medias, t: estadístico t-Student, gl: grados de libertad, *p*: p-valor

5.2.2.4. Descripción exposición-eficacia

Con respecto a la SLP, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen sin progresar es de 28 meses, con un error típico de 11,9 y un IC95% (4,6-51,4) el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (176 meses).

Para la SG, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen vivos es de 90 meses, con un error típico de 29,9 y un IC95% (31,3-148,6), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (176 meses).

No existe relación significativamente estadística entre la SLP y la C_{\min} ($p=0,691$), ni entre la SG y la C_{\min} ($p=0,554$), como se observa en los diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 5.11.

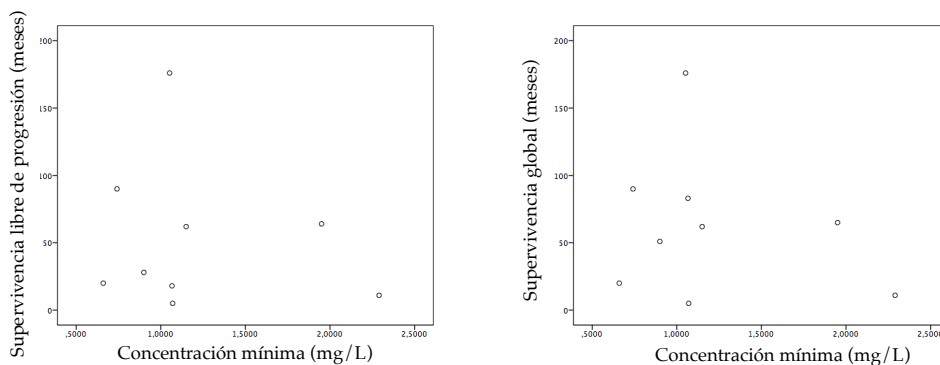


Figura 5.11. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para imatinib.

5.2.2.5. Descripción exposición-toxicidad

En la Figura 5.12 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas, Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina. La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, del primer ciclo y el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.16 se detallan los resultados del análisis de comparación de medias para cada una de las variables evaluadas.

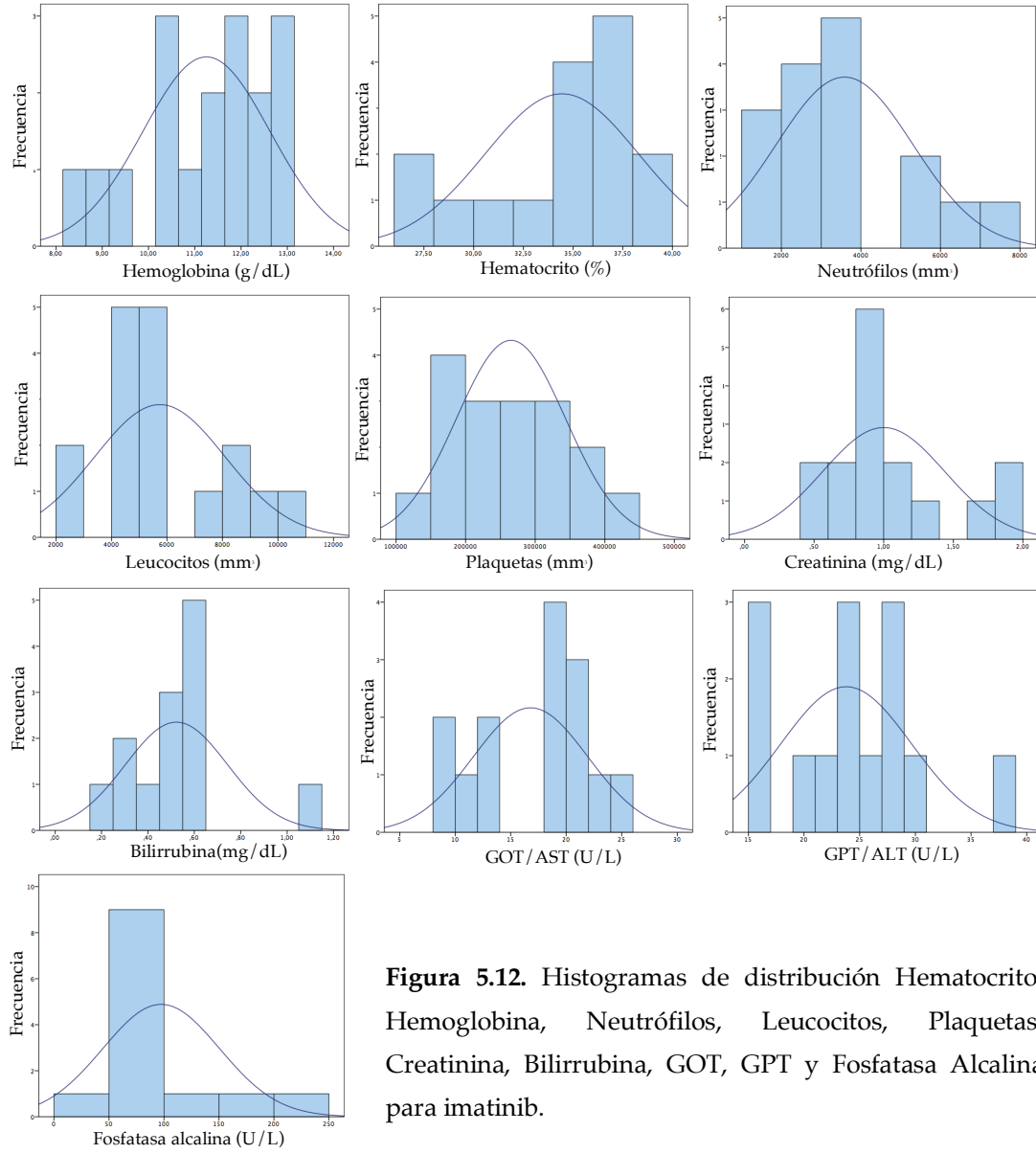


Figura 5.12. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina para imatinib.

Tabla 5.16. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para imatinib.

Parámetro analítico	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	d	t (gl)	p
Hemoglobina (g/dL)	11,3 (1,8)	8,4-13,1	11,2 (1,3)	8,8-12,2	0,1	0,1 (11)	0,894
Hematocrito (%)	35,2 (5,3)	27,3-39,8	34,1 (3,9)	27,3-37,3	1,1	0,4 (10)	0,677
Neutrófilos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,2 (1,8)	2,2-7,3	3,6 (1,9)	1,4-5,1	0,6	0,5 (10)	0,609
Leucocitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6,7 (2,3)	4,2-10,7	5,4 (2,9)	2,4-9,2	1,3	0,9 (11)	0,396
Plaquetas ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	287,7 (90)	170-411	238 (84,7)	193-360	49,7	1,0 (11)	0,330
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,4)	0,5-1,7	1,0 (0,5)	0,5-1,9	-0,1	-0,3 (10)	0,760
Bilirrubina (mg/dL)	0,4 (0,1)	0,3-0,6	0,6 (0,3)	0,2-1,1	-0,1	-0,7 (7)	0,417
GOT/AST (U/L)	15,2 (6,2)	9-22	15 (4,6)	9-20	0,2	0,1 (8)	0,943
GPT/ALT (U/L)	21,7 (5,1)	16-28	23,2 (5,9)	16-29	-1,4	-0,4 (8)	0,706
Fosfatasa alcalina (U/L)	104 (43,7)	67-167	111,8 (76,5)	46-244	-7,8	-0,2 (7)	0,862

d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor.

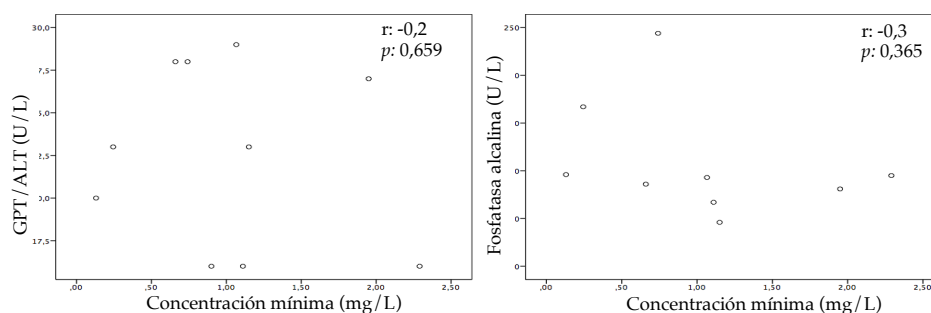
No se observaron diferencias significativas entre ninguna de las variables categóricas en el primer ciclo comparado con el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.17 se detallan los resultados de comparación de proporciones de las variables de toxicidad categóricas.

Tabla 5.17. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para imatinib.

Toxicidades CTCAE	Primer ciclo			Último ciclo			Estadístico de contraste		
	%	n	IC (95%)	%	n	IC (95%)	χ^2	gl	p
Fatiga G1	11,1	1	0,0-0,6	0	0	-	0,714	1	0,600
Rash	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Diarrea G1	0	0	-	16,7	1	0,1-0,7	1,607	1	0,400
Dolor abdominal G1	0	0	-	16,7	1	0,1-0,7	1,607	1	0,400
Hipertensión	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Mucositis	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Anemia G1	11,1	1	0,0-0,6	50	3	0,1-0,9	2,784	1	0,143
Anemia G2	22,2	2	0,0-0,6	16,7	1	0,1-0,7	0,069	1	0,659
Neutropenia	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Plaquetopenia	0	0	-	0	0	-	-	-	-
IR G1	22,2	2	0,0-0,6	16,7	1	0,1-0,7	0,069	1	0,659
IR G2	11,1	1	0,0-0,6	33,3	2	0,1-0,8	1,111	1	0,341

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, G: grado, gl: grados de libertad, p: p-valor, χ^2 : Chi-cuadrado.

En los siguientes diagramas (Figura 5.13), se puede observar la relación entre las distintas variables continuas (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina) y la C_{min} . Se resume en cada diagrama de la Figura 5.13, la significación estadística para cada una de las variables. Como se puede interpretar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT Y Fosfatasa Alcalina con la C_{min} . Sin embargo, Hemoglobina ($r=-0,7$; $p=0,010$) y Hematocrito ($r=-0,7$; $p=0,008$), se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional con C_{min} .

**Figura 5.13.** Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para imatinib.

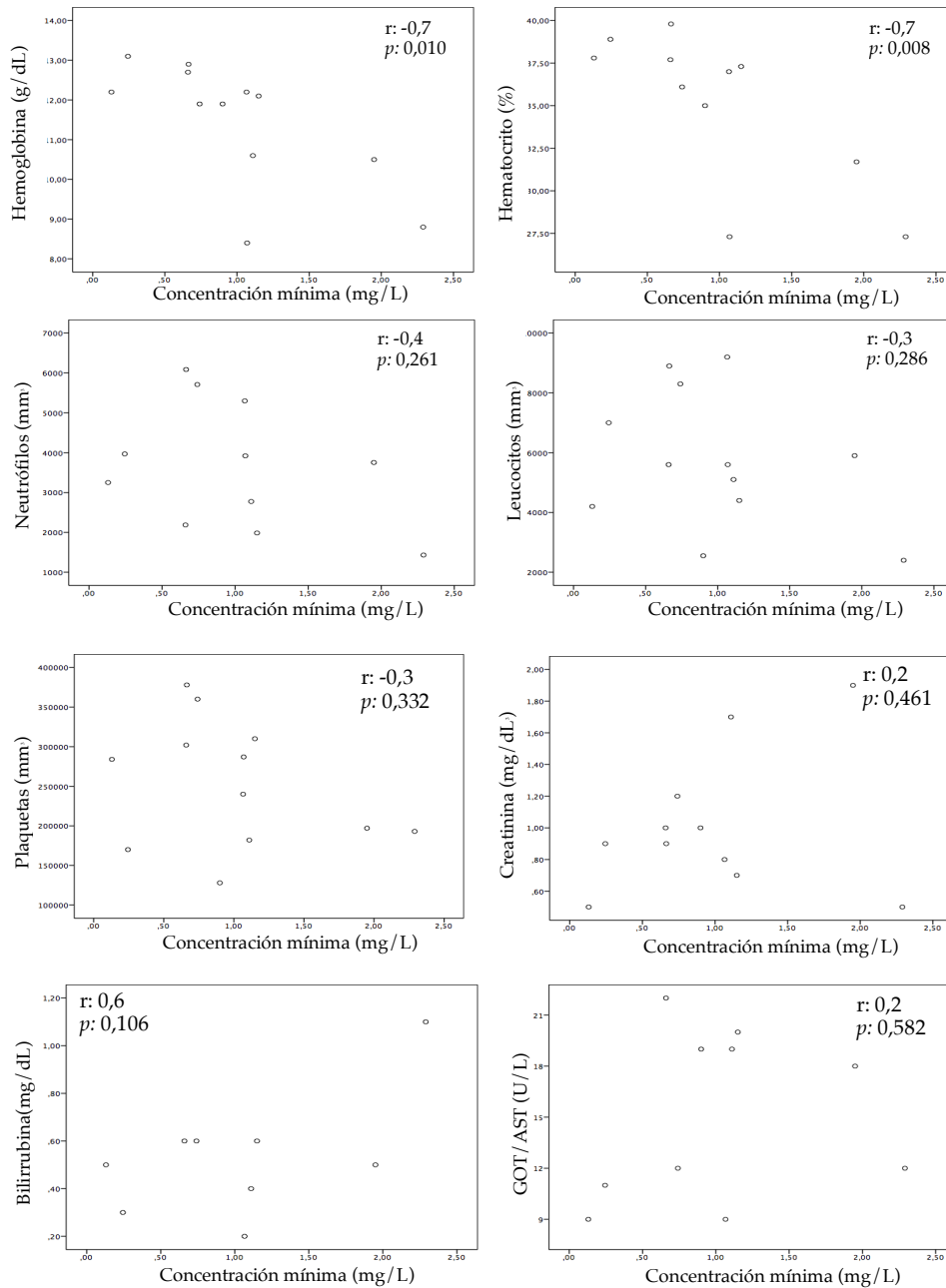


Figura 5.13 (continuación). Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para imatinib.

Para las toxicidades definidas como variables categóricas (fatiga, rash, diarrea, hipertensión, mucositis, anemia, neutropenia, plaquetopenia e IR), no se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{min} en los pacientes que presentaban la toxicidad y los que no, mediante *t de student*. Sin embargo, se ha encontrado una relación significativamente estadística entre el dolor abdominal y la C_{min} ($d=-1,4$; $gl=19$; $p= 0,014$). En la Tabla 5.18 se muestran los valores de significación para cada una de las variables.

Tabla 5.18. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para imatinib.

Toxicidades CTCAE	C_{min} media pacientes sin toxicidad (mg/L)	C_{min} media pacientes con toxicidad (mg/L)	Estadístico de contraste		
			\bar{d}	t (gl)	p
Fatiga grado 1	1,0	-	-	-	-
Rash	0	0	-	-	-
Diarrea grado 1	1,0	1,1	-0,1	-0,1 (19)	0,885
Dolor abdominal grado 1	0,9	2,3	-1,4	-2,7 (19)	0,014
Hipertensión	0	0	-	-	-
Mucositis	0	0	-	-	-
Anemia G1	0,8	1,2	-0,3	-1,3 (19)	0,197
Anemia G2	0,9	1,7	-0,8	-1,9 (19)	0,067
Neutropenia	0	0	-	-	-
Plaquetopenia	0	0	-	-	-
IR G1	1,0	1,0	0,0	0,1 (19)	0,922
IR G2	0,9	1,3	-0,4	-1,4 (19)	0,181

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, d: diferencia de medias, IR: insuficiencia renal, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor

5.2.2.6. Casos clínicos

En el presente apartado de la Memoria se muestran de forma detallada los 3 casos clínicos de pacientes en tratamiento con imatinib incluidos en el estudio más relevantes. Los casos clínicos pertenecen a los pacientes nombrados en la base de datos como: individuo 22 (ID:22), individuo 28 (ID:28) y individuo 64 (ID:64).

➤ Caso clínico ID:22

Paciente mujer de 68 años, con diagnóstico de GIST que inició tratamiento de primera línea con imatinib. En el momento de la prescripción de imatinib, la paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con candesartan, lecardipino, simvastatina y omeprazol, no evidenciándose ninguna interacción

entre los agentes. Inició imatinib a dosis de 400 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó monitorización farmacoterapéutica en la que se detectó, como se observa en los gráficos adjuntos (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.14), que los niveles plasmáticos de C_{\min} imatinib se encontraron dentro del intervalo de predicción poblacional del 50%. Además, este valor de C_{\min} está dentro del rango de C_{\min} descrito como terapéutico en la literatura para imatinib en CML o GIST que se encuentra entre 1,1 y 2,0 mg/L (157). Se recomendó mantener la dosis de imatinib en los 5 ciclos monitorizados ya que el paciente no mostró ninguna toxicidad y se encontraba en respuesta clínica tras 62 meses del inicio del tratamiento.

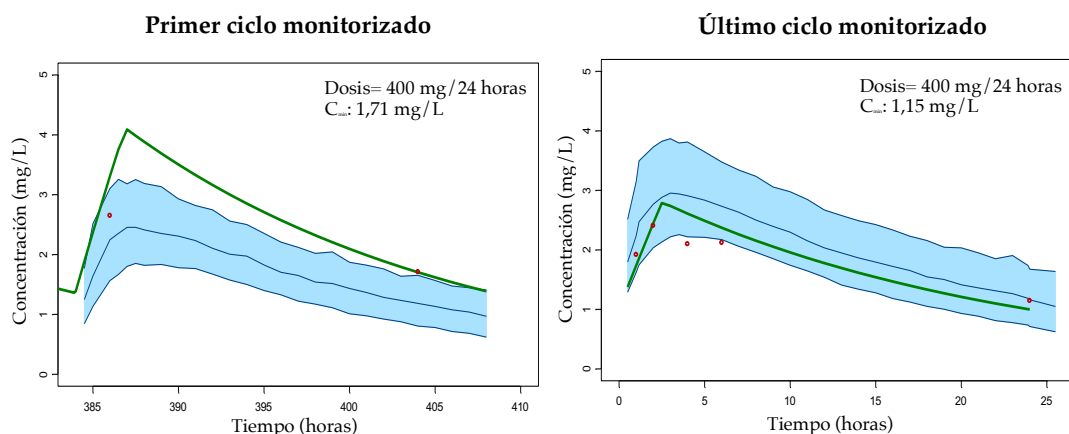


Figura 5.14. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 22.

Como se puede observar, la dosis estándar de imatinib en GIST, descrita en Ficha Técnica (400 mg/día), fue suficiente para alcanzar niveles terapéuticos en el caso de esta paciente, sin asociarse ninguna toxicidad.

➤ Caso clínico ID:28

Paciente varón de 40 años, con diagnóstico de sarcoma que había recibido dos líneas previas al tratamiento con imatinib se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de imatinib, por lo que se administró este fármaco aún no siendo el sarcoma una de las indicaciones de imatinib según Ficha Técnica. En el momento de la prescripción de imatinib, el paciente no recibía tratamiento concomitante domiciliario. Inició imatinib a dosis de 300 mg/día. Tras alcanzar el estado

estacionario se realizó monitorización farmacoterapéutica en la que se detectó, como se puede observar en los gráficos adjuntos (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.15) que los niveles plasmáticos de imatinib, se encontraban por debajo del intervalo de predicción poblacional del 50% y que la C_{\min} presentaba un valor de 0,22 mg/L (82% menos que el valor terapéutico de C_{\min} en estado estacionario descrito en la literatura para imatinib en CML o GIST se encuentra entre 1,1 y 2,0 mg/L). Se recomendó aumentar la dosis de imatinib a 300 mg/12 horas. Tras 30 días de aumento de dosis, se volvió a monitorizar, y la C_{\min} en este caso alcanzo niveles de 1,43 mg/L dentro del rango terapéutico de 1,1 y 2,0 mg/L. Al no desarrollar toxicidad tras el aumento de dosis y presentar una correcta exposición al fármaco, la dosis de 300 mg/12 horas se mantuvo durante 11 meses más.

Pasado este tiempo, se realizó una monitorización de control con la misma dosis de 300 mg/12 horas y se evidenció una reducción de la C_{\min} del 37% (C_{\min} de 0,90 mg/L) (gráfico último ciclo monitorizado), por lo que se recomendó aumentar la dosis a 400 mg/12 horas. Con este aumento de dosis no se desarrolló toxicidad y se continuó hasta la progresión 28 meses después.

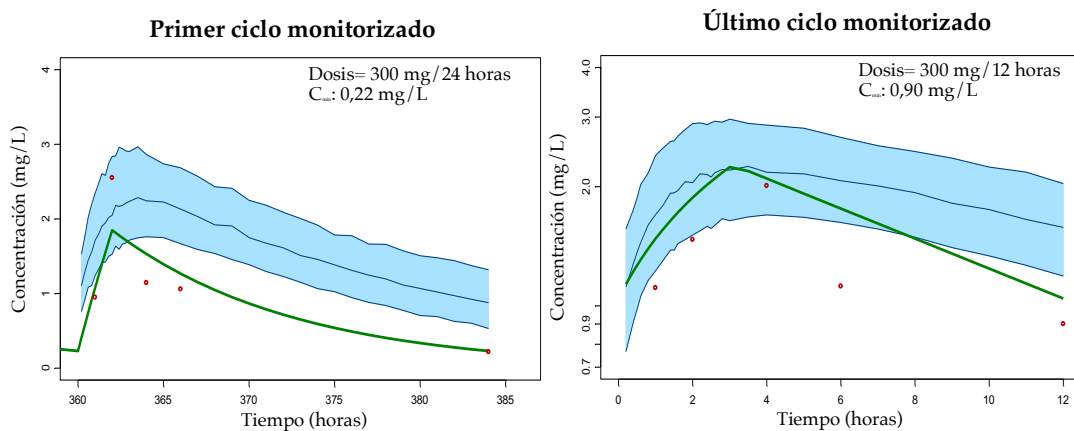


Figura 5.15. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 28.

Como se puede observar, la dosis de imatinib administrada al paciente, no fue suficiente para alcanzar niveles terapéuticos en el caso de esta paciente y tras monitorización farmacoterapéutica y aumento de dosis, la paciente alcanzo niveles óptimos de imatinib, sin asociarse ninguna toxicidad. Los niveles de imatinib al cabo de un año del primer aumento de dosis, vuelven a encontrarse por debajo del intervalo poblacional, posiblemente debido al incremento del aclaramiento de

imatinib que puede producirse tras un tratamiento prolongado con dicho fármaco como recoge la bibliografía (158).

➤ **Caso clínico ID:64**

Paciente varón de 43 años, con diagnóstico de cáncer de parótidas que había recibido una línea previa al tratamiento con imatinib se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de imatinib, por lo que se administró este fármaco aún no siendo el cáncer de parótidas una de las indicaciones de imatinib según Ficha Técnica. En el momento de la prescripción de imatinib, el paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con acetilcisteína, no se encontró ninguna interacción. Inició imatinib a dosis de 600 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó monitorización farmacoterapéutica en la que se detectó, que el valor de C_{min} de imatinib (C_{min} de 0,24 mg/L), se encontraban por debajo del rango terapéutico descrito en la literatura (C_{min} en estado estacionario para imatinib en CML o GIST se encuentra entre 1,1 y 2,0 mg/L). Se recomendó, dado que el estado del paciente era excelente y no había presentado ninguna toxicidad a imatinib, aumentar la dosis a 800 mg repartidos en dos tomas al día (400 mg/12 horas) y realizar un nuevo control. Tras 30 días de aumento de dosis, se volvió a monitorizar, y la C_{min} (C_{min} de 1,1 mg/L) ya alcanzaba el valor dentro de rango terapéutico y dentro del intervalo de predicción poblacional del 50. El paciente no mostró ninguna toxicidad relevante con el aumento de dosis. Esta dosis se mantuvo hasta progresión del paciente (18 meses).

Como se puede observar, la dosis de imatinib administrada al paciente, no fue suficiente para alcanzar niveles terapéuticos en el caso de este paciente y tras monitorización farmacoterapéutica y aumento de dosis diario del 33 %, el paciente alcanzó niveles óptimos de imatinib, sin asociarse ninguna toxicidad.

5.3. LAPATINIB

5.3.1. Muestra de estudio en tratamiento con lapatinib

Se han evaluado un total de 16 pacientes tratados con lapatinib, con una media de edad de 54,5 años (DE 12,6), de los cuales el 75% han sido mujeres y el resto varones (25%). Se han monitorizado 35 ciclos para la determinación de niveles plasmáticos de lapatinib, con una media de 2,2 ciclos por paciente (rango 1-12). Un resumen de todas las características basales de los pacientes en tratamiento con lapatinib se muestra en la Tabla 5.19.

En la Figura 5.16 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas (Edad, Peso, Talla y Superficie Corporal). La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal.

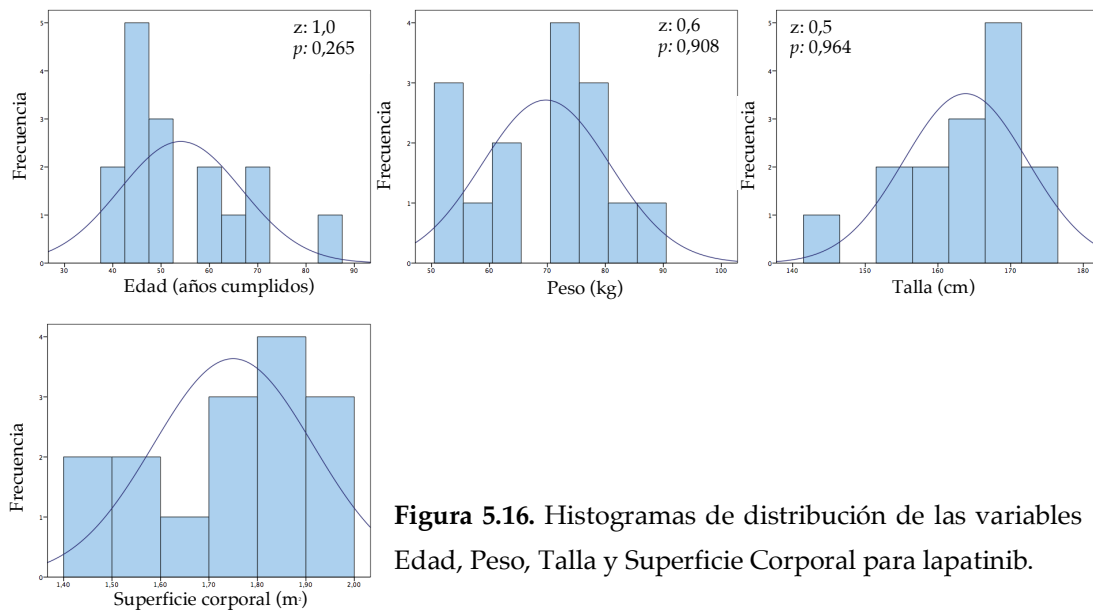


Figura 5.16. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie Corporal para lapatinib.

Tabla 5.19. Características basales de la población en tratamiento con lapatinib.

Características basales	
Nº pacientes en tratamiento con lapatinib	16
Nº ciclos total monitorizados	35
Ciclos monitorizados por paciente (nº pacientes (%))	
1 ciclo	9 (56,3)
2 ciclos	4 (25)
3 ciclos	2 (12,5)
12 ciclos	1 (6,3)
Sexo (nº pacientes, %)	
Varón	4 (25)
Mujer	12 (75)
Edad (media (DE), años)	54,5 (12,6)
Peso (media (DE), Kg)	69,7 (11,0)
Talla (media (DE), cm)	163,8 (8,4)
Superficie corporal (media (DE), m ²)	1,7 (0,1)
Metástasis (nº pacientes, %)	15 (93,8)
Líneas previas de tratamiento recibidas (media, rango)	2,4 (1-6)
Tipo de tumor (nº pacientes, %)	
C. Páncreas	2 (12,7)
C. Mama	10 (62,5)
C. Colon	1 (6,3)
GIST	2 (12,5)
C. Esófago	1 (6,3)
Esquema de dosificación en el total de ciclos monitorizados (nº ciclos, %)	
125 mg/24h	2 (6,7)
250 mg/24h	4 (13,3)
500 mg/24h	13 (43,3)
500 mg/48h	1 (3,3)
1000 mg/24h	6 (20)
1250 mg/24h	4 (13,3)

DE: desviación estándar, C: carcinoma

Lapatinib se ha empleado como agente único o en combinación con otras terapias según el diagnóstico y el estadio en el que se encontrase la enfermedad. No se ha empleado como primera línea en ningún paciente. Se ha empleado como segunda línea de tratamiento en 5 pacientes (31,2%), como tercera línea en 5 pacientes (31,2%), como cuarta línea en 3 pacientes (18,7%), y como quinta, sexta y

séptima línea de tratamiento en 1 paciente (6,2%), respectivamente. En la Tabla 5.20 se resumen los pacientes en tratamiento con lapatinib incluidos en el estudio, clasificados con su número de identificación (ID), diagnóstico clínico y las distintas líneas terapéuticas previas administradas en cada caso.

Con respecto a la medicación concomitante administrada a los pacientes en tratamiento con lapatinib, 6 de los 16 pacientes de estudio (37,5%) no recibían ningún tratamiento concomitante, mientras que 10 de ellos (62,5%) estaban en tratamiento con otros fármacos. Se analizaron las interacciones de lapatinib y todos los fármacos concomitantes en cada uno de los pacientes y no se encontró ninguna interacción clínicamente significativa. En relación a tratamientos oncológicos, se ha administrado de forma conjunta a lapatinib en 2 pacientes (12,5%) nab-paclitaxel (ID: 29 y 32), en 2 pacientes (12,5%) trastuzumab e irinotecan (ID: 32 y 69), en 1 paciente (6,25%) sirolimus y pertuzumab (ID:32), en 2 pacientes (12,5%) capecitabina (ID: 35 y 37), en 2 pacientes (12,5%) trastuzumab (ID:36 y 63), en 1 paciente (6,25%) tegafur (ID:37), en 1 paciente (6,25%) sirolimus (ID:62) y en 1 paciente (6,25%) trastuzumab y 5-FU (ID:70).

5.3.2. Monitorización terapéutica de lapatinib

5.3.2.1. Exposición a lapatinib

Se ha realizado la monitorización terapéutica de lapatinib en 35 ciclos de tratamiento a través del bioanálisis de 137 muestras plasmáticas. En la Figura 5.17 se muestran los perfiles medios de concentración plasmática de lapatinib normalizada por la dosis frente al tiempo, para el primer y último ciclo monitorizado en la muestra de estudio. Además, en la Tabla 5.21 se detalla la variabilidad, medida como coeficiente de variación (CV, %), en las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada uno de los tiempos de muestreo.

Tabla 5.20. Líneas previas de tratamiento administradas a lapatinib.

Línea	N	ID	Líneas previas recibidas	Diagnóstico
2 ^a	5	29	Oxaliplatino-irinotecan	C.Páncreas
		30	Paclitaxel-carboplatino-TRA	C. Mama
		33	Adriamicina-ciclofosfamida-TRA	C. Mama
		40	Docetaxel-TRA	C. Mama
		70	Oxaliplatino-5FU-TRA	GIST
3 ^a	5	35	Adriamicina, paclitaxel-TRA	C. Mama
		36	Adriamicina-ciclofosfamida, docetaxel-TRA	C. Mama
		39	Docetaxel-capecitabina, paclitaxel-carboplatino-TRA	C. Mama
		63	Cisplatino-5FU, irinotecan-mitomina	GIST
4 ^a	3	20	Cisplatino-capecitabina-TRA, paclitaxel-ramucirumab	C. Esófago
		32	Adriamicina-ciclofosfamida, docetaxel-carboplatino-TRA, irinotecan-TRA	C. Mama
		38	Capecitabina-oxaliplatino, 5FU-irinotecan-cetuximab, 5FU-irinotecan-TRA	C. Colon
5 ^a	1	62	Adriamicina-ciclofosfamida, docetaxel-TRA, paclitaxel	C. Mama
		34	Gemcitabina-oxaliplatino, paclitaxel albumina-gemcitabina, 5FU-irinotecan, mitomina-temodal	C.Páncreas
6 ^a	1	37	Adriamicina-ciclofosfamida, docetaxel-TRA, capecitabina, vinorelbina, adriamicina liposomal-gemcitabina	C. Mama
7 ^a	1	31	Docetaxel-capecitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal-gemcitabina, ixabepilona, 5FU-TRA, irinotecan-TRA	C. Mama

N: número de pacientes total, ID: número de identificación del paciente en la base de datos, C: carcinoma, 5FU: 5-fluorouracilo, TRA: trastuzumab

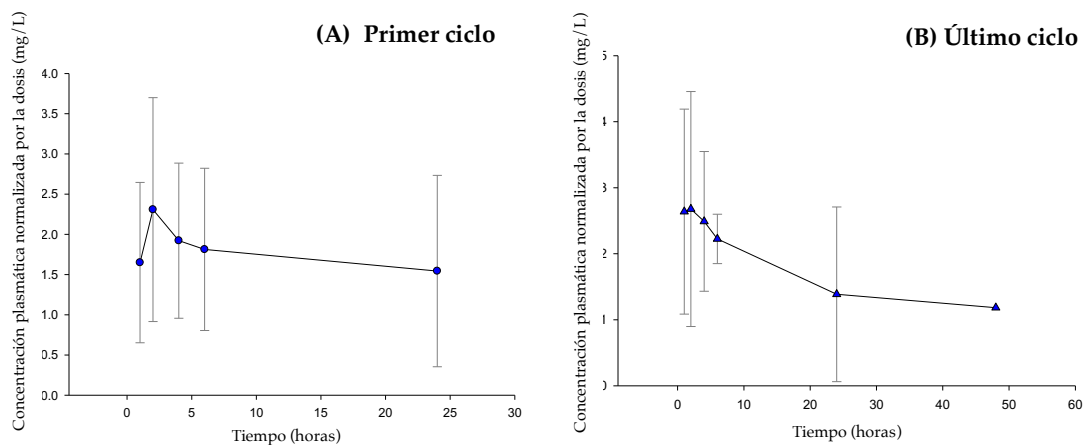


Figura 5.17. Perfiles medios de concentración plasmática de lapatinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B).

Tabla 5.21. Variabilidad en la exposición a lapatinib.

Tiempo de muestreo	Cp Primer ciclo (mg/L)			Cp Último ciclo (mg/L)		
	Media (DE)	Rango	CV (%)	Media (DE)	Rango	CV (%)
1 hora	1,6 (1,0)	0,0-3,3	60,4	2,6 (1,5)	0,9-4,3	58,8
2 horas	2,3 (1,4)	0,1-4,8	60,3	2,7 (1,8)	0,6-5,5	66,4
4 horas	1,9 (1,0)	0,5-3,7	50,2	2,5 (1,1)	2,0-3,3	42,5
6 horas	1,8 (1,0)	0,6-3,5	55,6	2,2 (0,4)	2,0-2,5	16,8
24 horas	1,5 (1,2)	0,3-4,9	77,1	1,4 (1,3)	0,3-3,2	95,4
48 horas	--	--	--	1,18	--	--

Cp: Concentración plasmática normalizada por la dosis. DE: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

Como se observa en la Tabla 5.21 y en la Figura 5.17, la variabilidad media de las concentraciones plasmáticas de lapatinib normalizadas por la dosis en el primer ciclo es mayor que las observadas en el último ciclo. La variabilidad media en los diferentes tiempos de muestreo para el primer y último ciclo monitorizado es de un 60,7% y 56%, respectivamente.

5.3.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Mediante la monitorización terapéutica de lapatinib en 2 de los 16 pacientes incluidos en el estudio se ha realizado un aumento medio de la dosis del 175% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo. Mientras que se ha llevado a cabo una reducción de la dosis del 62,5% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo en 2 de los pacientes. En la Tabla 5.22, se muestra de forma detallada por paciente los porcentajes de modificación de la dosis en cada caso.

En cuanto a las recomendaciones de dosis realizadas en los informes farmacoterapéuticos de individualización posológica en 24 de los ciclos monitorizados (68,6%), la recomendación posológica consistió en mantener la dosis actual ya que las concentraciones se encontraban dentro del intervalo terapéutico. En 5 de los ciclos monitorizados (14,3%) la recomendación fue aumentar la dosis prescrita ya que las concentraciones se encontraban por debajo del intervalo terapéutico, y en 3 de los ciclos (8,6%) se recomendó disminuir la dosis inicial ya que las concentraciones se encontraban por encima del intervalo terapéutico.

Además, en 3 de los ciclos monitorizados (8,6%) se recomendó suspender la administración del fármaco y realizar seguimiento en consulta.

De todas las recomendaciones basadas en las monitorizaciones realizadas, el equipo de oncología clínica ha aceptado el ajuste posológico propuesto en un 97,1 % (34 ciclos) de ellas.

Tabla 5.22. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para lapatinib.

ID	Nº Ciclos	Primer ciclo (mg/día)	Último ciclo (mg/día)	Modificación Dosis (%)	Aceptación (%)
29	2	500	500	0	100
30	1	1000	-	-	100
31	1	500	-	-	100
32	12	125	500	300	100
33	1	1250	-	-	100
34	3	1000	1000	0	66,6
35	1	1250	-	-	100
36	1	500	-	-	100
37	3	500	250	-50	100
38	2	1250	1250	0	100
39	2	1000	250	-75	100
40	1	1000	-	-	100
62	1	1000	-	-	100
63	1	750	-	-	100
69	2	500	750	50	100
70	1	1000	-	-	100

ID: número de identificación del paciente en la base de datos

5.3.2.3. Descripción exposición-características basales

En las siguientes tablas (Tabla 5.23 y 5.24) se muestran los valores de correlación entre el Peso, la Talla, Superficie Corporal, Edad, Sexo y la C_{min} . Como se puede observar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables evaluadas y la C_{min} .

Tabla 5.23. Relación características basales- C_{min} para lapatinib.

Variable	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso (kg)	-0,1	0,514
Talla (cm)	-0,0	0,914
BSA (m ²)	-0,1	0,641
Edad (años)	-0,1	0,766

r: Correlación de Pearson, *p*: p-valor

Además, tampoco se observó relación entre el Sexo y la C_{min} .

Tabla 5.24. Relación Sexo- C_{\min} para lapatinib.

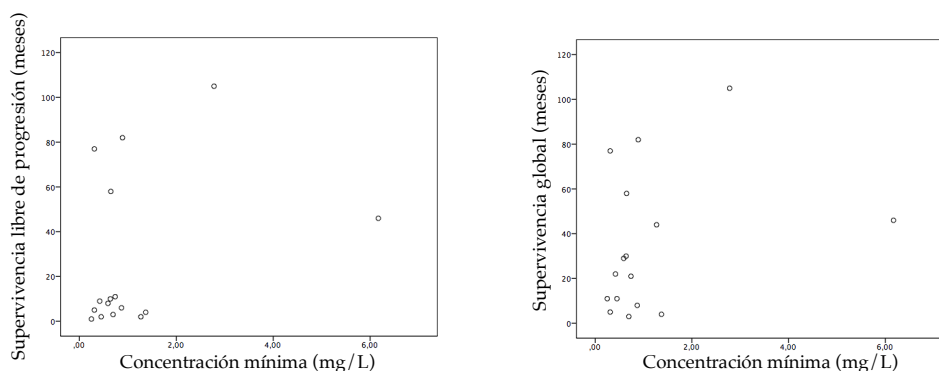
Variable	Mediana C_{\min}	Mediana C_{\min}	Estadístico de contraste	
	Varones (mg/mL)	Mujeres (mg/mL)	U	<i>p</i>
Sexo	0,5	0,7	41,0	0,089

p: p-valor, U: U de Mann-Whitney

5.3.2.4. Descripción exposición-eficacia

Con respecto a la SLP, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen sin progresar es de 8 meses, con un error típico de 3,0 y un IC95% (2,1-13,9), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (105 meses). Para la SG, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen vivos es de 46 meses, con un error típico de 18,9 y un IC95% (9-83), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (105 meses).

No existe relación estadísticamente significativa entre la SLP y la C_{\min} ($p=0,203$), ni entre la SG y la C_{\min} ($p=0,251$), como se observa en los diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 5.18.

**Figura 5.18.** Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para lapatinib.

5.3.2.5. Descripción exposición-toxicidad

En la Figura 5.19 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas, Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina. La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de

distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal excepto GOT ($z=1,4$; $p=0,039$), GTO ($z=1,5$; $p=0,023$) y Fosfatasa alcalina ($z=1,4$; $p=0,032$).

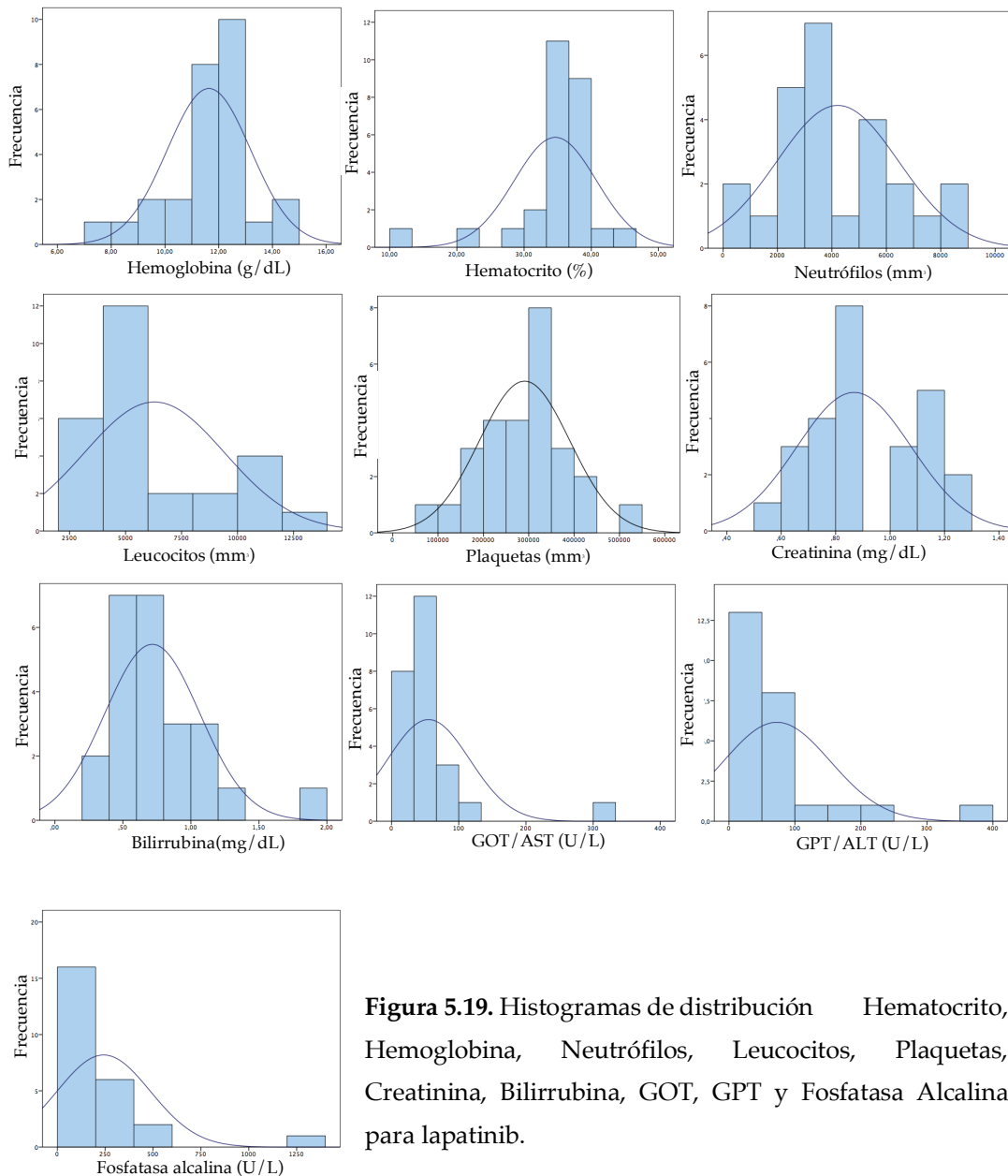


Figura 5.19. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina para lapatinib.

Como se observa en la Figura 5.19, las variables GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, no siguen una distribución normal cuando se analiza la totalidad de los valores recogidos para todos los pacientes en conjunto. Sin embargo, si se analiza la distribución de sus valores por ciclo monitorizado se observa que los valores en el primer ciclo y último ciclo monitorizados si que se ajustan a una distribución normal. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, del primer ciclo y el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.25 se detallan los resultados del análisis de comparación de medias para cada una de las variables evaluadas.

Tabla 5.25. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para lapatinib.

Parámetro	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	d	t (gl)	p
Hemoglobina (g/dL)	11,6 (2,1)	7,1-14,7	11,7 (1,5)	9,6-13,2	-0,1	-0,1 (15)	0,926
Hematocrito (%)	33,1 (8,3)	12,3-44,4	36,5 (4,4)	30,6-41,3	-3,3	-0,8 (15)	0,459
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4,1 (2,4)	0,8-8,7	4,9 (1,0)	2,5-8,9	-2,2	-1,5 (13)	0,153
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6,1 (3,3)	2,0-12,1	6,4 (2,7)	4,8-11,3	-3,1	-1,7 (15)	0,115
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	281,1 (78,8)	161-444	332 (155,4)	131-502	-50,8	-0,9 (15)	0,383
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,2)	0,7-1,3	0,9 (0,2)	0,7-1,2	-0,0	0,1 (14)	0,940
Bilirrubina (mg/dL)	0,7 (0,5)	0,3-1,9	0,5 (0,2)	0,3-0,7	0,2	1,0 (12)	0,324
GOT/AST (U/L)	67,2 (90,4)	10-327	64 (29,4)	37-98	3,2	0,1 (13)	0,947
GPT/ALT (U/L)	77,1 (103,4)	12-379	37,7 (28,2)	15-79	39,3	0,7 (13)	0,478
Fosfatasa alcalina (U/L)	237,1 (130,4)	62-569	476 (542,7)	156-1287	-239	-0,9 (3,1)	0,445

DE: desviación estándar, d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor

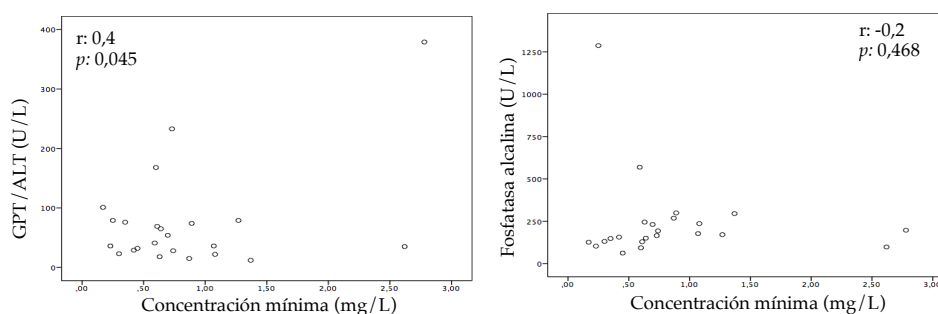
No se observaron diferencias significativas entre ninguna de las variables categóricas en el primer ciclo comparado con el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.26 se detallan los resultados de comparación de proporciones de las variables de toxicidad categóricas.

Tabla 5.26. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para lapatinib.

Toxicidades CTCAE	Primer ciclo			Último ciclo			Estadístico de contraste		
	%	n	IC (95%)	%	n	IC (95%)	χ^2	gl	p
Fatiga G1	0	0	-	14,3	1	0,01-0,65	2,390	1	0,304
Rash G1	6,2	1	0,01-0,38	0	0	-	0,457	1	0,696
Rash G3	6,2	1	0,01-0,38	0	0	-	0,457	1	0,696
Diarrea G1	12,5	2	0,03-0,42	0	0	-	0,958	1	0,474
Diarrea G2	6,2	1	0,01-0,38	0	0	-	0,457	1	0,696
Diarrea G3	6,2	1	0,01-0,38	0	0	-	0,457	1	0,696
Dolor abdominal G1	12,5	2	0,03-0,42	0	0	-	0,958	1	0,474
Hipertensión	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Mucositis G3	6,2	1	0,01-0,38	0	0	-	0,457	1	0,696
Anemia G1	18,7	3	0,05-0,48	0	0	-	1,509	1	0,316
Anemia G2	12,5	2	0,03-0,42	14,3	1	0,01-0,65	0,958	1	0,474
Anemia G3	6,2	1	0,01-0,38	0	0	-	-	-	-
Neutropenia G3	12,5	2	0,03-0,42	0	0	-	-	-	-
Plaquetopenia	0	0	-	0	0	-	-	-	-
IR G1	37,5	6	0,15-0,67	28,5	2	0,05-0,72	3,551	1	0,079
IR G2	12,5	2	0,03-0,42	14,3	1	0,01-0,65	0,958	1	0,474

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IC: intervalo de confianza, G: grado, gl: grados de libertad, p: p-valor, χ^2 : Chi-cuadrado.

En los diagramas de la Figura 5.20, se puede observar la relación entre las distintas variables continuas y la C_{\min} . Como se observa, no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina y Fosfatasa alcalina con la C_{\min} . Sin embargo, para GOT ($r=0,6$; $p=0,003$) y GPT ($r=0,4$; $p=0,045$), se evidencia asociación estadísticamente significativa, moderada y directamente proporcional con C_{\min} .

**Figura 5.20.** Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para lapatinib.

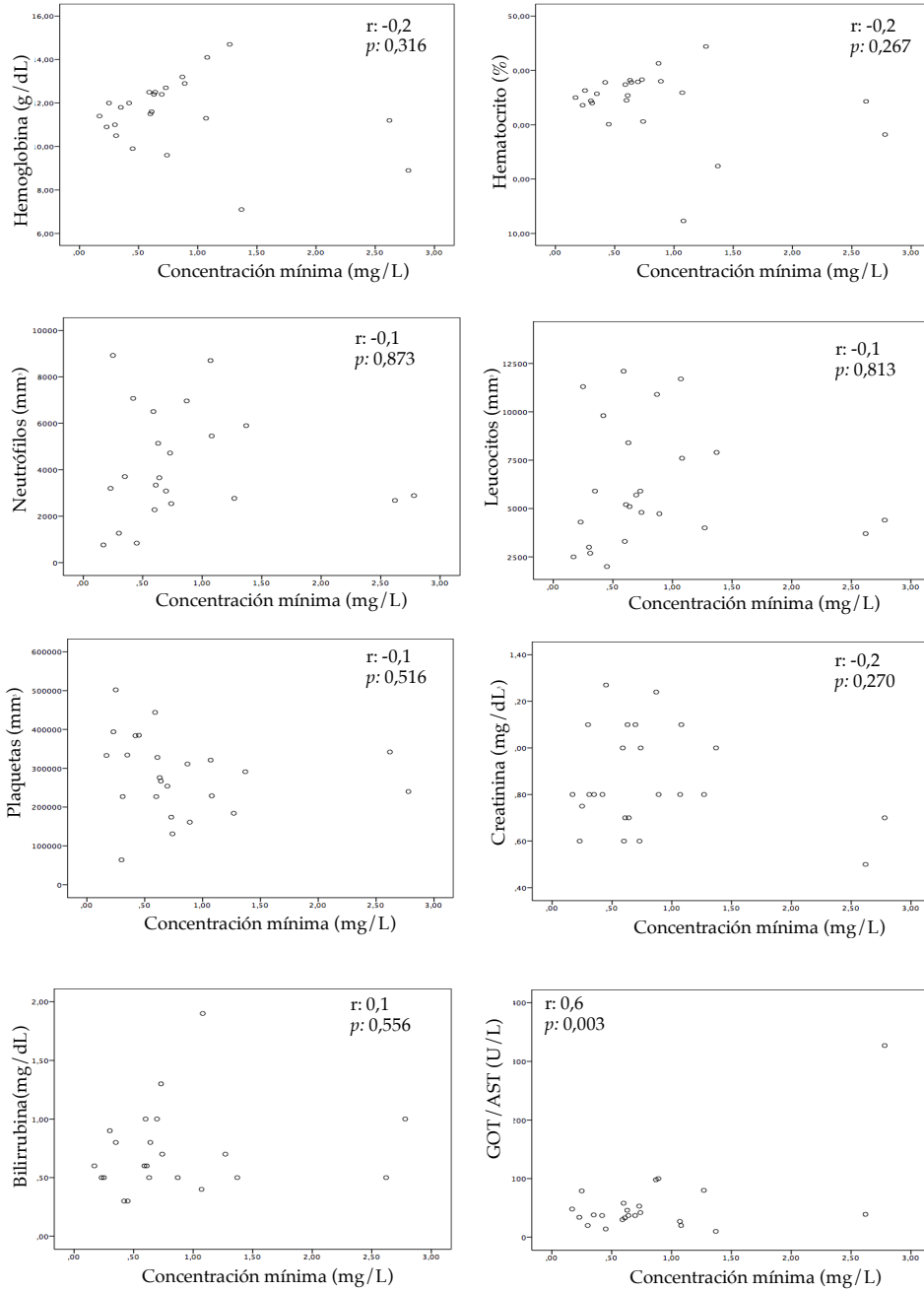


Figura 5.20 (continuación). Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para lapatinib.

Para las toxicidades definidas como variables categóricas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, plaquetopenia e IR), no se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{\min} en los pacientes que presentaban la toxicidad y los que no. Sin embargo, para anemia grado 1, se ha encontrado diferencia significativa. En la Tabla 5.27 se muestran los valores de significación para cada una de las variables.

Tabla 5.27. Comparación de las C_{\min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para lapatinib.

Toxicidades CTCAE	C_{\min} mediana pacientes sin toxicidad (mg/L)	C_{\min} mediana pacientes con toxicidad (mg/L)	Estadístico de contraste	
			U	<i>p</i>
Fatiga grado 1	0,6	0,7	12	0,737
Rash grado 1	0,6	0,6	15	0,843
Rash grado 3	0,6	1,4	5	0,263
Diarrea grado 1	0,6	0,7	37	0,738
Diarrea grado 2	0,6	0,7	26	0,285
Diarrea grado 3	0,6	0,2	0	0,093
Dolor abdominal grado 1	0,6	1,3	10	0,126
Hipertensión	0	0	-	-
Mucositis grado 3	0,6	1,4	5	0,263
Anemia G1	0,6	0,6	50,5	0,033
Anemia G2	0,6	0,6	33	0,548
Anemia G3	0,6	1,4	5	0,263
Neutropenia G3	0,6	0,4	8	0,434
Plaquetopenia	0	0	-	-
IR G1	0,6	0,6	80,5	0,604
IR G2	0,6	0,6	46	0,637

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, *p*: p-valor, U: U de Mann-Whitney.

5.3.2.6. Casos clínicos

En el presente apartado de la Memoria se muestran de forma detallada los 3 casos clínicos de pacientes en tratamiento con lapatinib incluidos en el estudio más relevantes. Los casos clínicos pertenecen a los pacientes nombrados en la base de datos como: individuo 32 (ID:32), individuo 37 (ID:37) y individuo 39 (ID:39).

➤ Caso clínico ID:32

Paciente mujer de 43 años, con diagnóstico de cáncer de mama que había recibido 2 líneas previas al tratamiento con lapatinib. En el momento de la prescripción de lapatinib, la paciente no recibía tratamiento concomitante domiciliario. Debido a que la paciente tenía una función hepática comprometida y presentaba diarrea de base, se inició con una dosis de lapatinib de 125 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizaron dos monitorizaciones consecutivas en las que se detectaron, que los niveles de C_{\min} de lapatinib, se encontraban por debajo del rango terapéutico descrito en la literatura científica (C_{\min} en estado estacionario para lapatinib se encuentra entre 0,3 y 0,6 mg/L) (175), por lo que se recomendó aumentar la dosis a 250 mg al día. Tras la monitorización con dosis de 250 mg/día, las concentraciones seguían sin ser las óptimas, la C_{\min} fue indetectable, por lo que se aumenta a 500 mg al día. Tras un año con esta dosis (8 controles), la paciente no monstro ninguna toxicidad y los niveles de C_{\min} alcanzaban valores terapéuticos ($C_{\min} > 0,94$ mg/L). Esta dosis se mantuvo hasta el éxitus de la paciente, 7 meses después de la última monitorización. En los gráficos adjuntos (Figura 5.21) que se muestran a continuación se observa un aumento del 82% de la C_{\min} entre el primer y último ciclo monitorizados a la paciente con diferentes dosis.

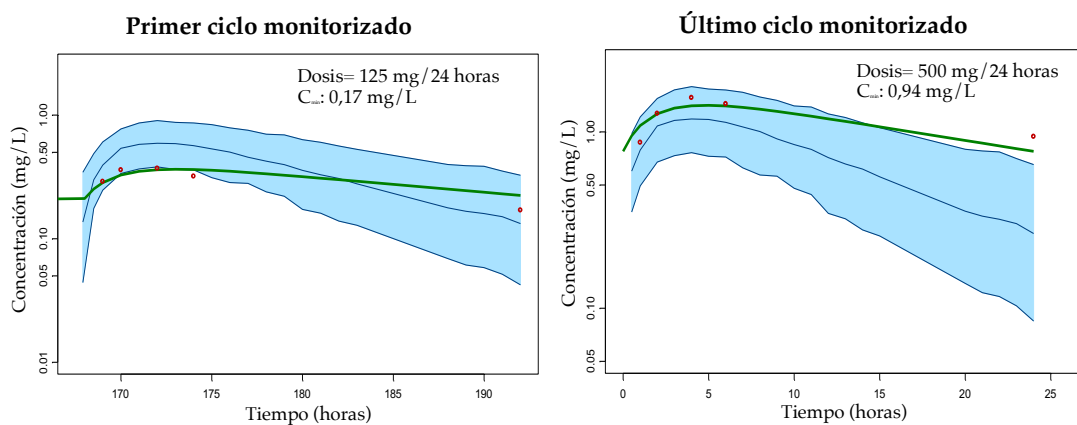


Figura 5.21. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 32.

Como se observa en este caso clínico, se han alcanzado niveles terapéuticos óptimos de lapatinib únicamente administrando a la paciente el 50% de la dosis

estándar descrita en Ficha Técnica para en cáncer de mama en combinación con trastuzumab (1000 mg/día).

La paciente no presentó, a las dosis administradas, ninguna toxicidad relevante limitante de dosis.

➤ **Caso clínico ID:37**

Paciente mujer de 85 años, con diagnóstico de cáncer de mama que había recibido cinco líneas previas al tratamiento con lapatinib. En el momento de la prescripción de lapatinib, la paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con enoxaparina, calcitonina y calcio, sin existir ninguna interacción con lapatinib. Inició lapatinib a dosis de 500 mg/día en combinación con tegafur. La dosis de lapatinib con la que inicio estaba reducida ya que se partía de una función hepática alterada y además de la edad avanzada de la paciente. Tras alcanzar el estado estacionario, se realizó una monitorización en la que se detectó una sobrexposición al fármaco ya que el valor de C_{\min} era de 1,08 mg/L un 44% superior al valor del rango terapéutico de lapatinib descrito en la literatura (C_{\min} en estado estacionario para lapatinib se encuentra entre 0,3 y 0,6 mg/L), por lo que se recomendó disminuir la dosis a 250 mg al día. Tras la monitorización con la reducción de dosis del 50% (250 mg/día), el valor de C_{\min} se redujo un 31% (C_{\min} de 0,74 mg/L). Esta dosis se mantuvo hasta el óxitus de la paciente, 4 meses después de la última monitorización.

Como se observa en este caso clínico, se han alcanzado niveles terapéuticos óptimos de lapatinib únicamente administrando a la paciente el 25% de la dosis estándar descrita en Ficha Técnica para en cáncer de mama en combinación con trastuzumab (1000 mg/día).

La paciente no presentó, a las dosis administradas, ninguna toxicidad relevante limitante de dosis.

➤ **Caso clínico ID:39**

Paciente mujer de 40 años, con diagnóstico de cáncer de mama que había recibido dos líneas previas al tratamiento con lapatinib. En el momento de la prescripción de lapatinib, la paciente recibía tratamiento concomitante domiciliario con dexketoprofeno, paracetamol, pregabalina y lorazepam, sin existir ninguna

interacción con lapatinib. Inició lapatinib a dosis estándar de 1000 mg/día. Tras alcanzar el estado estacionario, se realizó una monitorización en la que se detectó una sobreexposición al fármaco (C_{\min} de 2,94 mg/L), ya que los niveles plasmáticos de lapatinib, se encontraban por encima del rango terapéutico (C_{\min} en estado estacionario para lapatinib se encuentra entre 0,3 y 0,6 mg/L). Tras revisar la historia clínica de la paciente, se descartó de nuevo interacciones a nivel de metabolismo, que pudiera inhibir la eliminación de lapatinib. Se recomienda entonces disminuir la dosis de lapatinib a 500 mg en días alternos y la realización de un nuevo control farmacocinético tras 7 días desde el inicio de la nueva pauta posológica. Una vez realizada la segunda monitorización, la C_{\min} de lapatinib se encontraba dentro del rango terapéutico (C_{\min} de 0,59 mg/L), por lo que se recomendó seguir con la misma pauta. Esta dosis se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad 8 meses después del inicio de lapatinib. En los gráficos que se muestran a continuación (Figura 5.22) se observa como la C_{\min} de lapatinib se redujo un 80% tras la modificación de la dosis.

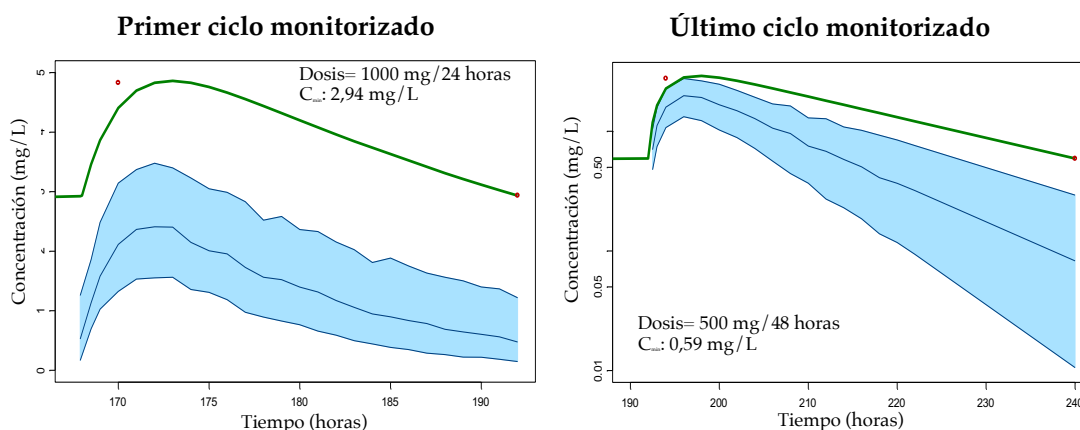


Figura 5.22. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 39.

Como se puede observar, con la dosis estándar de lapatinib en cáncer de mama en combinación con trastuzumab, descrita en Ficha Técnica (1000 mg/día), la exposición al fármaco fue un 390% superior al rango terapéutico. La monitorización farmacoterapéutica ha permitido reducir la exposición al fármaco, evitando así toxicidades y por consiguiente la retirada de esta línea de tratamiento.

5.4. PAZOPANIB

5.4.1. Muestra de estudio en tratamiento con pazopanib

Se han evaluado un total de 11 pacientes tratados con pazopanib, con una media de edad de 50,4 años (DE 13,8), de los cuales el 54,5% han sido varones y el resto mujeres (45,5%). Se han monitorizado 25 ciclos para la determinación de niveles plasmáticos de pazopanib, con una media de 2,3 ciclos por paciente (rango 1-5). Un resumen de todas las características basales de los pacientes en tratamiento con pazopanib se muestra en la Tabla 5.28.

En la Figura 5.23 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas (Edad, Peso, Talla y Superficie corporal). La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, las variables Edad y Talla siguen una distribución normal, por el contrario, las variables Peso y Superficie corporal no siguen una distribución normal.

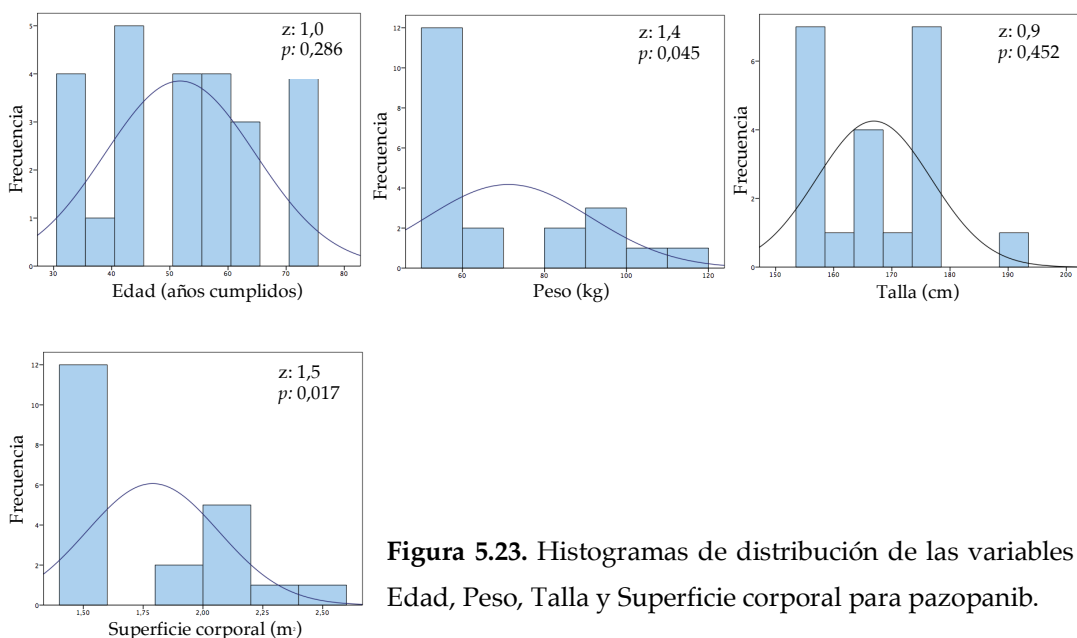


Figura 5.23. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para pazopanib.

Tabla 5.28. Características basales de la población en tratamiento con pazopanib.

Características basales		
Nº pacientes en tratamiento con pazopanib		11
Nº ciclos total monitorizados		25
Ciclos monitorizados por paciente (nº pacientes (%))		
	1 ciclo	4 (36,4)
	2 ciclos	4 (36,4)
	3 ciclos	2 (18,2)
	5 ciclos	1 (9,1)
Sexo (nº pacientes, %)		
	Varón	6 (54,5)
	Mujer	5 (45,5)
Edad (media (DE), años)		50,4 (13,8)
Peso (media (DE), Kg)		79 (23,7)
Talla (media (DE), cm)		170,2 (10,8)
Superficie corporal (media (DE), m ²)		1,89 (0,3)
Metástasis (nº pacientes, %)		9 (81,8)
Líneas previas de tratamiento recibidas (media, rango)		1,27 (0-3)
Tipo de tumor (nº pacientes, %)		
	C. Mama	1 (9,1)
	C. Testicular	2 (18,2)
	Sarcoma	2 (18,2)
	GIST	1 (9,1)
	Mesotelioma	1 (9,1)
	C. Tiroides	2 (18,2)
	C. Colon	1 (9,1)
	C. Renal	1 (9,1)
Esquema de dosificación en el total de ciclos monitorizados (nº ciclos, %)		
	400 mg/12h	1 (4)
	400 mg/24h	5 (20)
	400 mg/48h	1 (4)
	800 mg/24h	16 (76,2)
	800 mg/48h	1 (4)
	1200 mg/24h	1 (4)

DE: desviación estándar, C: carcinoma

Pazopanib se ha empleado como agente único o en combinación con otras terapias según el diagnóstico y el estadio en el que se encontrase la enfermedad. Se ha empleado como primera línea de tratamiento en 2 pacientes (18,2%), como segunda línea en 6 pacientes (54,5%) y como tercera línea en 3 pacientes (27,3%), respectivamente. En la Tabla 5.29 se resumen los pacientes en tratamiento con pazopanib incluidos en el estudio, clasificados con su número de identificación (ID), diagnóstico clínico y las distintas líneas terapéuticas previas administradas en cada caso.

Con respecto a la medicación concomitante administrada a los pacientes en tratamiento con pazopanib, 3 de los 11 pacientes de estudio (27,3%) no recibían ningún tratamiento concomitante, mientras que 7 de ellos (63,6%) estaban en tratamiento con otros fármacos. De estos 7 pacientes, 2 estaban en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (1 paciente en tratamiento con pantoprazol y 1 paciente con omeprazol) que se suspendió por interacción fármaco-fármaco al iniciar pazopanib. No se pudo disponer de la información sobre la medicación concomitante recibida en 1 de los 11 pacientes. En relación a tratamientos concomitantes oncológicos, se ha administrado de forma conjunta con pazopanib, en 1 paciente (ID:41) adriamicina pegilada (9,1%), en 1 paciente (ID:44) carboplatino (9,1%), en 1 paciente (ID:45) se asoció primero ciclofosfamida y después se suspendió esta y se asocia bevacizumab y cabazitaxel (9,1%) y en otro paciente (ID:46) se asoció a cisplatino e ifosfamida, posteriormente se suspendió y se asoció a gemcitabina (9,1%).

Tabla 5.29. Líneas previas de tratamiento administradas a pazopanib.

Línea	N	ID	Líneas previas recibidas	Diagnóstico
1 ^a	2	42	--	C. Mama
		71	--	C. Renal
2 ^a	6	41	Erlotinib	C. Testicular
		43	Sunitinib	C. Tiroides
		44	Permetrexel	Mesotelioma
		45	Sorafenib	Sarcoma
		47	Sorafenib	C. Tiroides
		48	Oxaliplatino-docetaxel-5FU	GIST
3 ^a	3	46	Paclitaxel albumina-ciclofosfamida, carboplatino-ifosfamida	C. Testicular
		72	Irinotecan-oxaliplatino-5FU, Nivolumab	C. Colon
		74	Ifosfamida-epirubicina, interferón-melfalan	Sarcoma

N: número de pacientes total, ID: número de identificación del paciente en la base de datos, C: carcinoma, 5FU: 5-fluorouracilo.

5.4.2. Monitorización terapéutica de pazopanib.

5.4.2.1. Exposición a pazopanib

Se ha realizado la monitorización terapéutica de pazopanib en 25 ciclos de tratamiento a través del bioanálisis de 167 muestras plasmáticas. En la Figura 5.24 se muestran los perfiles medios de concentración plasmática de pazopanib normalizada por la dosis frente al tiempo, para el primer y último ciclo monitorizado en la muestra de estudio. Además, en la Tabla 5.30 se detalla la variabilidad, medida como coeficiente de variación (CV, %), en las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada uno de los tiempos de muestreo.

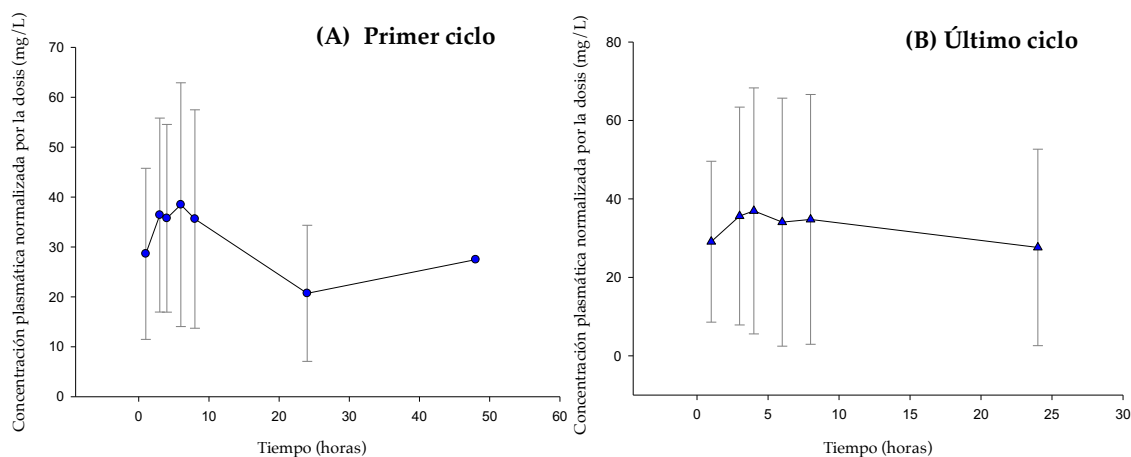


Figura 5.24. Perfiles medios de concentración plasmática de pazopanib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B).

Tabla 5.30. Variabilidad en la exposición a pazopanib.

Tiempo de muestreo	Cp Primer ciclo (mg/L)			Cp Último ciclo (mg/L)		
	Media (DE)	Rango	CV (%)	Media (DE)	Rango	CV (%)
1 hora	28,6 (17,1)	2,2-52,0	59,9	29,1 (20,5)	11,2-65,6	70,5
3 horas	36,4 (19,4)	2,5-60,0	53,4	35,6 (27,8)	11,7-82,3	77,9
4 horas	35,7 (18,8)	2,3-58,5	52,6	36,9 (31,4)	11,3-90,4	84,9
6 horas	38,5 (24,4)	1,9-86,3	63,4	34,1 (31,6)	10,0-88,5	92,8
8 horas	35,6 (21,9)	1,9-73,1	61,5	34,8 (31,8)	10,2-89,1	91,6
24 horas	20,7 (13,6)	1,0-46,5	65,8	27,6 (25,0)	5,9-62,3	90,6
48 horas	27,5	--	--	--	--	--

Cp: Concentración plasmática normalizada por la dosis. DE: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

Como se observa en la Tabla 5.30 y en la Figura 5.24, la variabilidad media de las concentraciones plasmáticas de pazopanib normalizadas por la dosis en el primer ciclo es menor que las observadas en el último ciclo. La variabilidad media en los diferentes tiempos de muestreo para el primer y último ciclo monitorizado es de un 59,3% y 84,7%, respectivamente.

5.4.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Mediante la monitorización terapéutica de pazopanib en 2 de los 11 pacientes incluidos en el estudio se ha realizado un aumento medio de la dosis del 50% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo. Mientras que se ha llevado a cabo una reducción de la dosis del 50% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo en 1 de los pacientes. En la Tabla 5.31, se muestra de forma detallada por paciente los porcentajes de modificación de la dosis en cada caso.

En cuanto a las recomendaciones de dosis realizadas en los informes farmacoterapéuticos de individualización posológica, en 20 de los ciclos monitorizados (80%), la recomendación posológica consistió en mantener la dosis actual ya que las concentraciones se encontraban dentro del intervalo terapéutico. En 2 de los ciclos monitorizados (8%) la recomendación fue aumentar la dosis prescrita ya que las concentraciones se encontraban por debajo del intervalo terapéutica, en 2 de los ciclos (8%) se recomendó suspender el fármaco ya que pese a las modificaciones no se alcanzaban niveles dentro del intervalo terapéutico. Además, en 1 de los ciclos monitorizados (4%) se recomendó realizar seguimiento en consulta.

De todas las recomendaciones basadas en las monitorizaciones realizadas, el equipo de oncología clínica ha aceptado el ajuste posológico propuesto en un 92% (23 ciclos) de ellas.

Tabla 5.31. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para pazopanib.

ID	Nº Ciclos	Primer ciclo (mg/día)	Último ciclo (mg/día)	Modificación Dosis (%)	Aceptación (%)
41	2	800	800	0	100
42	1	800	-	-	100
43	2	800	800	-	100
44	2	800	800	-	100
45	5	800	400	-50	100
46	4	400	800	50	100
47	1	800	-	-	100
48	4	800	1200	50	75
71	2	400	400	0	50
72	1	200	-	-	100
74	1	400	-	-	100

ID: número de identificación del paciente en la base de datos

5.4.2.3. Descripción exposición-características basales

En las siguientes tablas (Tabla 5.32 y 5.33) se muestran los valores de correlación entre el Peso, la Talla, Superficie corporal, Edad, Sexo y la C_{min} . Como se puede observar existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables peso, BSA y Edad con la C_{min} , sin embargo, no existe asociación entre la variable talla y la C_{min} .

Tabla 5.32. Relación características basales- C_{min} para pazopanib.

Variable	r	p
Peso (kg)	0,5	0,012
Talla (cm)	0,2	0,276
BSA (m ²)	0,5	0,027
Edad (años)	-0,5	0,012

r : Correlación de Pearson, p : p-valor

No se observó relación entre el Sexo y la C_{min} .

Tabla 5.33. Relación Sexo- C_{min} para pazopanib.

Variable	C_{min}		Estadístico de contraste		
	Varones (mg/L)	Mujeres (mg/L)	d	t (gl)	p
Sexo	15,2	11,3	3,9	1,3 (23)	0,217

d: diferencia de medias, t: estadístico t-Student, gl: grados de libertad, p : p-valor

5.4.2.4. Descripción exposición-eficacia

Con respecto a la SLP, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen sin progresar es 6 meses, con un error típico de 1,6 y un IC95% (2,8-9,2), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (66 meses). Para la SG, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen vivos no ha sido alcanzada en el periodo limitado de seguimiento (74 meses).

No existe relación significativamente estadística entre la SLP y la C_{\min} ($p=0,820$), ni entre la SG y la C_{\min} ($p=0,915$), como se observa en los diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 5.25.

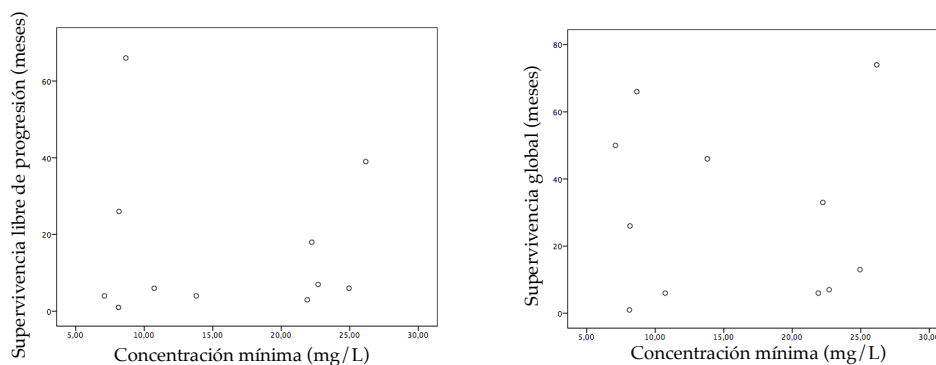


Figura 5.25. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para pazopanib.

5.4.2.5. Descripción exposición-toxicidad

En la Figura 5.26 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas, Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina. La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal.

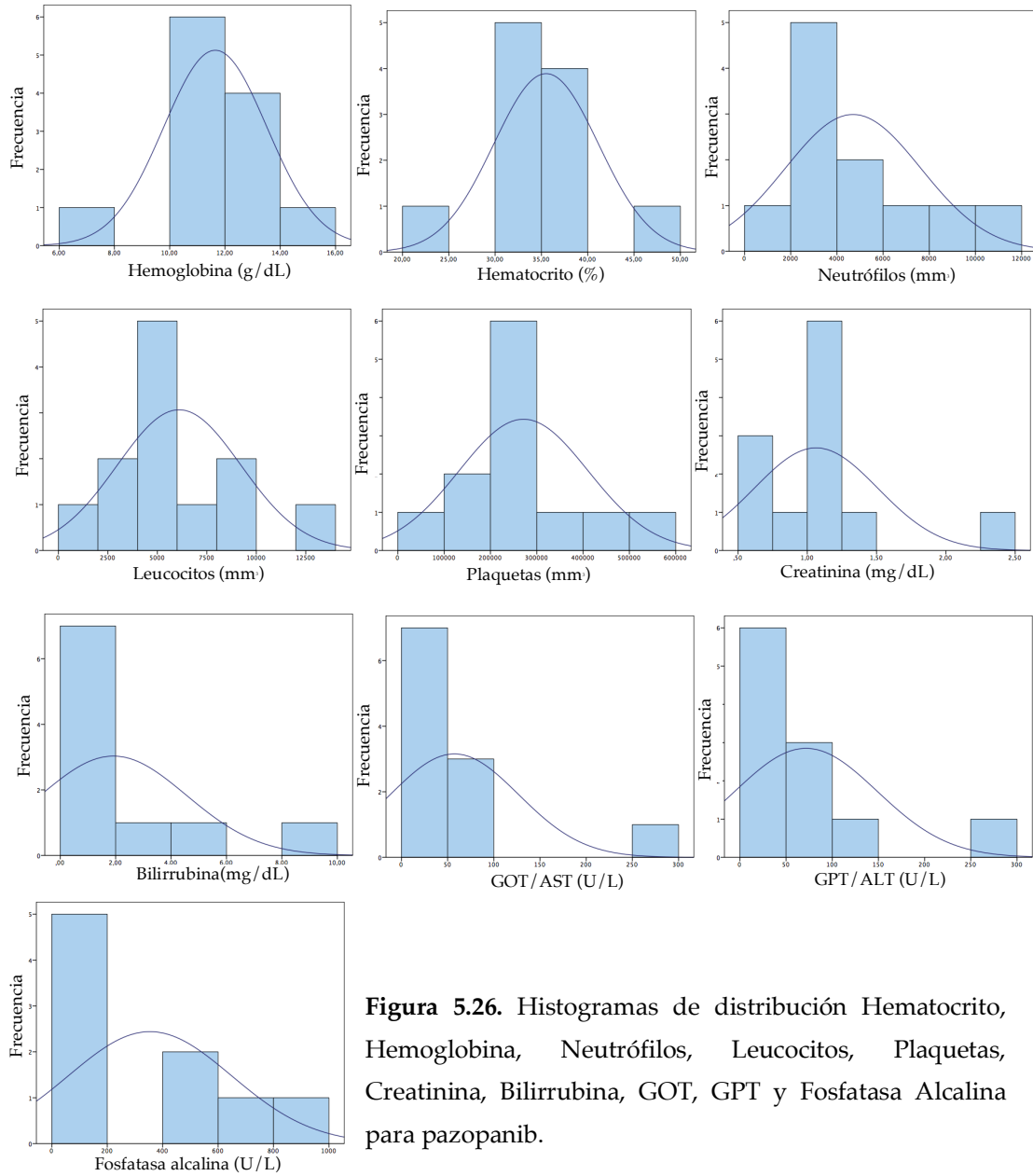


Figura 5.26. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina para pazopanib.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, del primer ciclo y el último ciclo

monitorizado. En la Tabla 5.34 se detallan los resultados del análisis de comparación de medias para cada una de las variables evaluadas.

Tabla 5.34. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para pazopanib.

Parámetro analítico	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	d	t (gl)	p
Hemoglobina (g/dL)	11,8 (2,2)	7,6-15,5	11,3 (0,9)	10,5-12,4	0,5	0,4 (10)	0,668
Hematocrito (%)	36,5 (6,4)	24,6-47,5	33,0 (1,9)	31-34,8	3,5	0,9 (9)	0,388
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4,8 (3,2)	0,9-10,1	4,5 (1,0)	2,0-8,7	3,0	0,1 (9)	0,666
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6,3 (3,4)	1,9-13,2	5,7 (2,8)	2,8-9,5	5,2	0,3 (10)	0,798
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	275,2 (91,8)	175-466	264 (227)	300-569	11,2	0,1 (10)	0,902
Creatinina (mg/dL)	1,1 (0,5)	0,6-2,3	0,9 (0,1)	0,7-1	0,2	0,7 (10)	0,482
Bilirrubina (mg/dL)	1,9 (2,9)	0,3-8,2	2 (2,5)	0,4-4,9	-0,2	-0,8 (8)	0,935
GOT/AST (U/L)	61,7 (80,6)	14-253	45,7 (33,8)	15-82	16,1	0,3 (9)	0,752
GPT/ALT (U/L)	81,9 (87,7)	16-287	44,3 (34,5)	21-84	37,5	0,70 (9)	0,501
Fosfatasa alcalina (U/L)	376,9 (318,1)	98-836	275 (264,4)	88-462	101,8	0,40 (7)	0,695

DE: desviación estándar, d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor

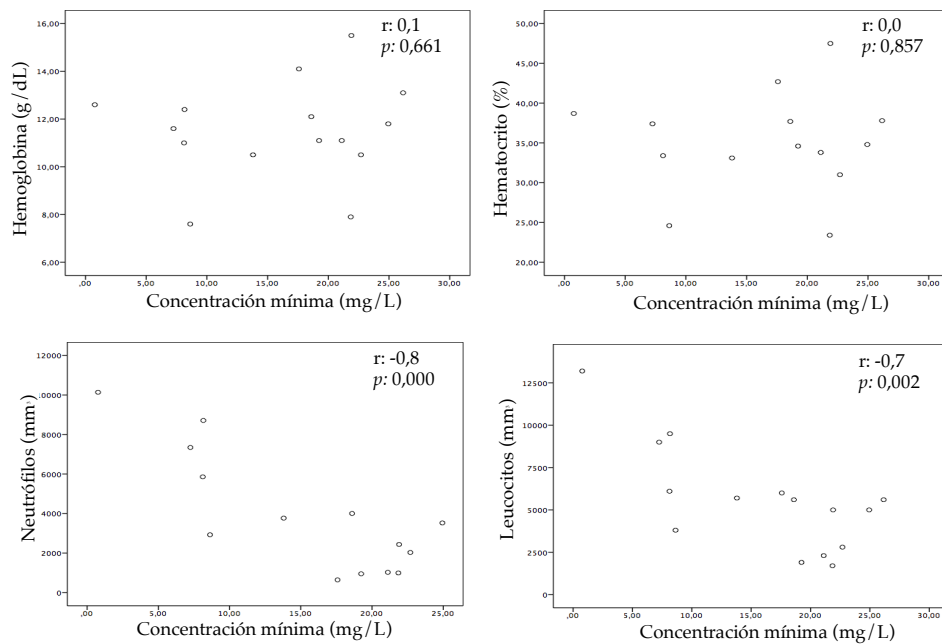
No se observaron diferencias significativas entre ninguna de las variables categóricas en el primer ciclo comparado con el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.35 se detallan los resultados de comparación de proporciones de las variables de toxicidad categóricas.

En los siguientes diagramas (Figura 5.27), se puede observar la relación entre las distintas variables continuas (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina) y la C_{\min} . Se resume en cada diagrama de la figura 5.27, la significación estadística para cada una de las variables. Como se puede interpretar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Hemoglobina, Hematocrito, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina con la C_{\min} . Sin embargo, para Neutrófilos ($r=-0,8$; $p=0,000$), Leucocitos ($r=-0,7$; $p=0,002$) y Plaquetas ($r=-0,6$; $p=0,025$), se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional con C_{\min} .

Tabla 5.35. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado

Toxicidades CTCAE	Primer ciclo			Último ciclo			Estadístico de contraste		
	%	n	IC (95%)	%	n	IC (95%)	χ^2	gl	p
Fatiga G1	9,1	1	0,0-0,5	28,6	2	0,1-0,7	1,169	1	0,326
Rash	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Diarrea G3	9,1	1	0,0-0,5	0	0	-	0,674	1	0,611
Dolor abdominal	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Hipertensión	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Mucositis	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Anemia G1	27,3	3	0,1-0,6	42,8	2	0,1-0,8	0,468	1	0,428
Anemia G3	9,1	1	0,0-0,5	0	0	-	0,674	1	0,611
Neutropenia G3	9,1	1	0,0-0,5	0	0	-	0,674	1	0,611
Plaquetopenia G3	0	0	-	14,3	1	0,0-0,7	1,664	1	0,389
IR G1	27,3	3	0,1-0,6	28,6	2	0,1-0,7	0,004	1	0,676
IR G2	9,1	1	0,0-0,5	0	0	-	0,674	1	0,611

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IC: intervalo de confianza, G: grado, gl: grados de libertad, p: p-valor, χ^2 : Chi-cuadrado.

**Figura 5.27.** Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para pazopanib.

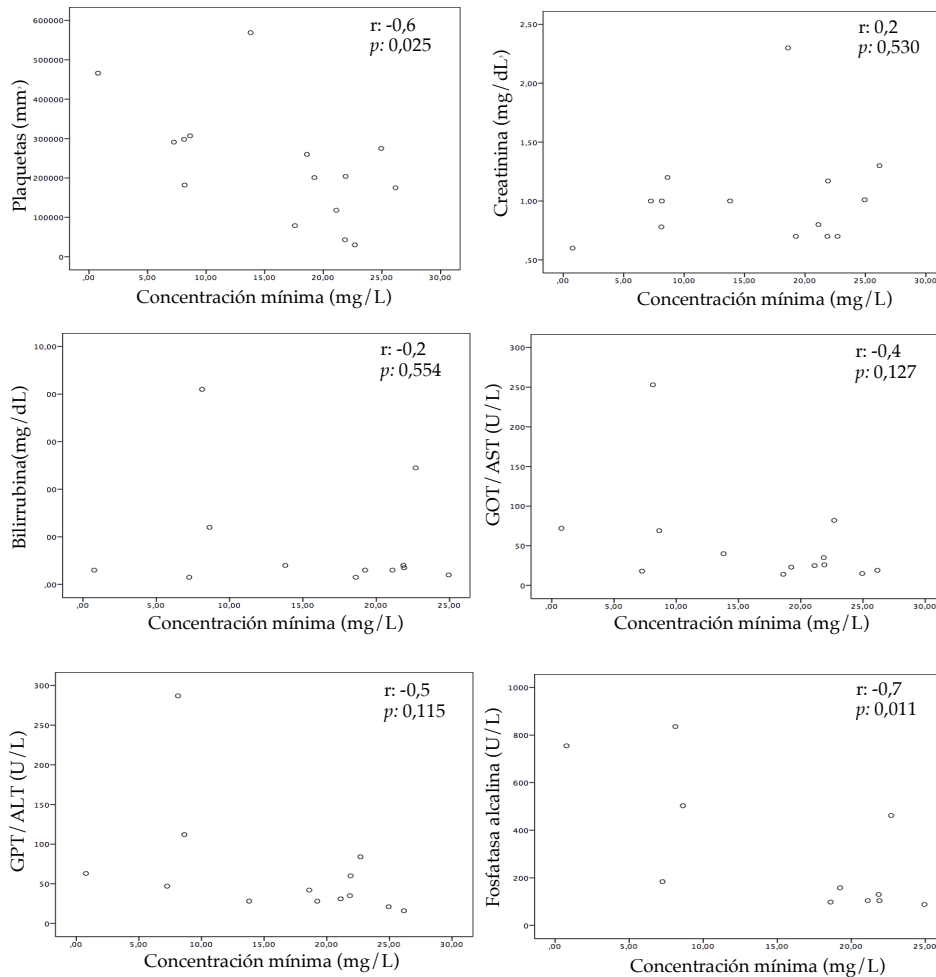


Figura 5.27 (continuación). Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para pazopanib.

Para las toxicidades definidas como variables categóricas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión y mucositis), no se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{\min} en los pacientes que presentaban la toxicidad y los que no. En la Tabla 5.36 se muestran los valores de significación para cada una de las variables.

Tabla 5.36. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para pazopanib.

Toxicidades CTCAE	C_{min} media pacientes sin toxicidad (mg/L)	C_{min} media pacientes con toxicidad (mg/L)	Estadístico de contraste		
			d	t (gl)	p
Fatiga grado 1	13	14,2	-1,1	-0,2 (23)	0,818
Rash	0	0	-	-	-
Diarrea grado 3	13,4	6,9	6,6	0,8 (23)	0,424
Dolor abdominal	0	0	-	-	-
Hipertensión	0	0	-	-	-
Mucositis	0	0	-	-	-
Anemia grado 1	11,8	16,7	-4,9	-1,4 (23)	0,165
Anemia grado 3	13,2	15,2	-2,2	-0,4 (23)	0,710
Neutropenia grado 3	12,3	19,5	-7,2	-1,5 (23)	0,138
Plaquetopenia grado 1	13	17,6	-4,6	-0,6 (23)	0,580
Plaquetopenia grado 3	12,4	22,3	-9,9	-1,8 (23)	0,089
IR grado 1	13,1	13,5	-0,3	-0,1 (23)	0,935
IR grado 2	13	18,6	-5,6	-0,7 (23)	0,495

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor

5.4.2.6. Casos clínicos

En el presente apartado de la Memoria se muestran de forma detallada los 2 casos clínicos de pacientes en tratamiento con pazopanib más relevantes incluidos en el estudio. Los casos clínicos pertenecen a los pacientes nombrados en la base de datos como: individuo 46 (ID: 46) y individuo 48 (ID: 48).

➤ Caso clínico ID:46

Paciente varón de 51 años, con diagnóstico de cáncer testicular, que había recibido tres líneas previas al tratamiento con pazopanib. Se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de pazopanib, por lo que se administró este fármaco. En el momento de la prescripción de pazopanib, no se conoce el tratamiento domiciliario del paciente. Inició pazopanib a dosis de 400 mg/día con zumo de pomelo. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó una monitorización en la que las concentraciones se encontraban dentro de rango terapéutico (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.28), ya que la C_{min} (18,60 mg/L), se encontraba en valores cercanos a 20 mg/L (40,197,198). Sin embargo, al mes se realizó otra monitorización en la que la C_{min} de pazopanib en estado estacionario fue de 14,61 mg/L, por lo que se encontraba por debajo de la C_{min} descrita en la bibliografía y se recomendó

aumentar la dosis a 800 mg cada 24 horas. En los 2 controles siguientes no se alcanzaron niveles con esta dosis ($C_{\min}=17,58$ y $C_{\min}=10,13$ mg/L), por lo que se recomendó mantener la dosis de 800 y administrarlo tras la toma de zumo de pomelo para que este actuara como inhibidor enzimático aumentando la exposición a pazopanib. Posteriormente no se realizó ninguna monitorización más, y el paciente fue éxitus 7 meses tras el inicio de pazopanib.

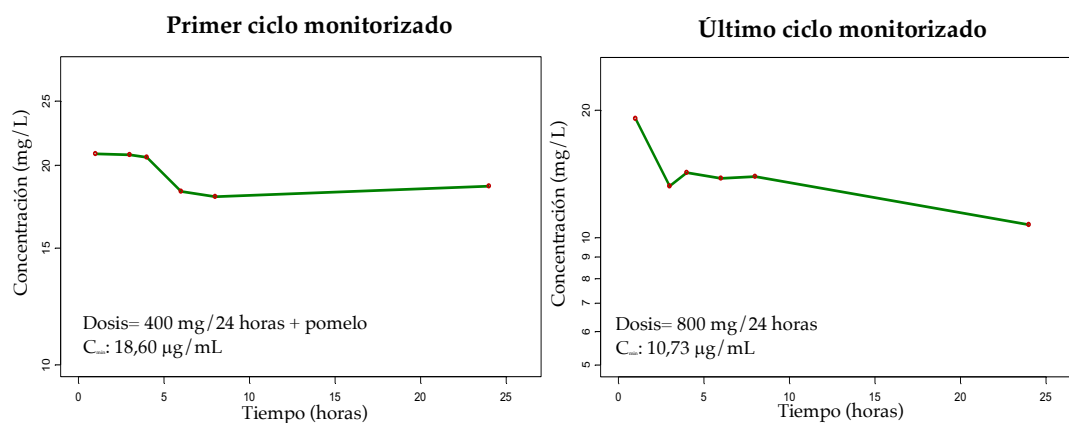


Figura 5.28. Perfiles de concentración plasmática frente al tiempo del primer y último ciclo monitorizado del individuo 46.

Como se puede observar, la dosis estándar de sorafenib (800 mg/día), no fue la adecuada para alcanzar niveles terapéuticos en el caso de esta paciente. Sin embargo, con dosis reducidas en un 50% (400 mg/día) asociada a zumo de pomelo se puede aumentar la exposición al fármaco.

➤ **Caso clínico ID:48**

Paciente mujer de 71 años, con diagnóstico de cáncer gástrico que había recibido una línea previa al tratamiento con pazopanib. Se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de pazopanib, por lo que se administró este fármaco. En el momento de la prescripción de pazopanib, la paciente recibía tratamiento con Ginkgo biloba, pantoprazol, estatina, y fesoterodina. Se suspende pantoprazol por interacción con pazopanib antes de iniciar el tratamiento con el TKI. En el momento del inicio no se registra ninguna otra interacción. Inició pazopanib a dosis estándar de 800 mg al día. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó una monitorización en la que

la paciente presenta una $C_{\min}=0,77$ mg/L, muy por debajo de la recomendada en la bibliografía ($C_{\min}=20$ mg/L). La recomendación es cambiar el tratamiento ya que el perfil de concentración plasmática-tiempo sugiere que la paciente no absorbe el fármaco. El clínico, sin embargo, decide continuar con el tratamiento de pazopanib 800 mg al día añadiendo la administración de zumo de pomelo como inhibidor enzimático para aumentar la exposición al fármaco. En la siguiente monitorización a dosis de 800 mg al día disolviendo el fármaco y asociado a zumo de pomelo, la paciente sigue presentando una C_{\min} en estado estacionario por debajo del rango terapéutico ($C_{\min}=1,02$ mg/L), sin embargo la ingesta de zumo de pomelo y la disolución de los comprimidos antes de administrar el fármaco, consiguió un aumento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib de un 35-40%, por lo que se decide continuar con la misma pauta posológica junto con la administración de zumo de pomelo y realizar un nuevo control en 10 días. En el siguiente control con pazopanib 800 mg disuelto asociado a la ingesta de zumo de pomelo, la paciente sigue presentando concentraciones por debajo del rango terapéutico ($C_{\min}=2,41$ mg/L), pero se puede observar un aumento de la concentración en más de un 70% desde el inicio del tratamiento con pazopanib. En esta ocasión, se recomienda aumentar la dosis a 1200 mg diarios disueltos y tras 30 minutos de la ingesta del zumo de pomelo. En la última monitorización realizada con dosis de pazopanib de 1200 mg al día asociado a la ingesta de zumo de pomelo, la paciente sigue presentando concentraciones plasmáticas de pazopanib en estado estacionario por debajo del rango terapéutico ($C_{\min}=7,10$ mg/L). Se recomienda seguir con el mismo régimen de dosificación hasta conocer los resultados del control por TAC. Los resultados muestran progresión de la enfermedad y se suspende el fármaco 3 meses tras el inicio del mismo. En la siguiente gráfica podemos observar, el perfil de las concentraciones de pazopanib en cada ciclo monitorizado a distintas dosis y asociado o no a zumo de pomelo. Se observa un aumento evidente de la exposición al fármaco, aunque no suficiente para alcanzar la C_{\min} de 20 mg/L.

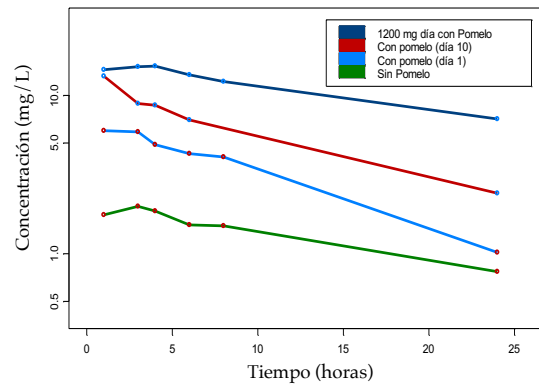


Figura 5.29. Perfiles de concentración plasmática frente al tiempo del individuo 48.

Como se puede observar, la dosis estándar de pazopanib 800 mg al día, no fue la adecuada para alcanzar concentraciones óptimas que mostraran una adecuada exposición al fármaco en el caso de esta paciente. Esta paciente no alcanzó niveles óptimos ni si quiera con dosis aumentadas de pazopanib. En esta ocasión se vuelve a evidenciar el papel como inhibidor enzimático del zumo de pomelo, que lo convierte en una herramienta útil para alcanzar una adecuada exposición a pazopanib. Sin monitorización farmacoterapéutica, no podríamos haber detectado la no absorción de pazopanib en esta paciente.

5.5. SORAFENIB

5.5.1. Muestra de estudio en tratamiento con sorafenib

Se han evaluado un total de 11 pacientes tratados con sorafenib, con una media de edad de 57,1 años (DE 15,6), de los cuales el 63,6% han sido mujeres y el resto varones (36,4%). Se han monitorizado 29 ciclos para la determinación de niveles plasmáticos de sorafenib, con una media de 2,5 ciclos por paciente (rango 1-10). Un resumen de todas las características basales de los pacientes en tratamiento con sorafenib se muestra en la Tabla 5.37.

En la Figura 5.30 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas (Edad, Peso, Talla y Superficie corporal). La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, las variables edad y peso, no siguen una distribución normal, sin embargo, talla y superficie corporal, si siguen una distribución normal.

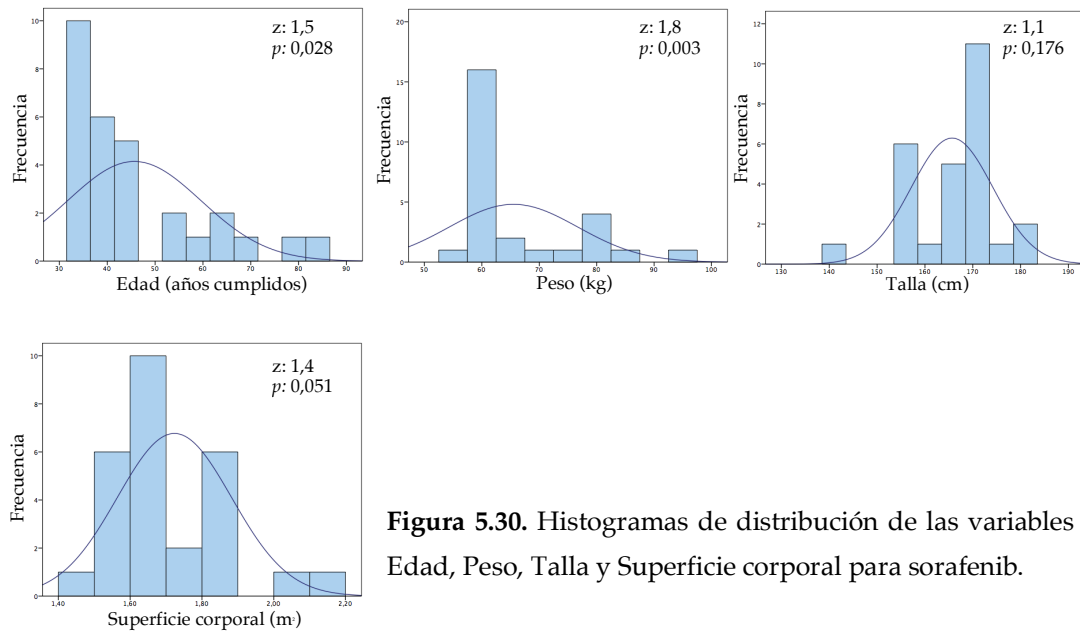


Figura 5.30. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para sorafenib.

Tabla 5.37. Características basales de la población en tratamiento con sorafenib.

Características basales	
Nº pacientes en tratamiento con sorafenib	11
Nº ciclos total monitorizados	29
Ciclos monitorizados por paciente (nº pacientes (%))	
1 ciclo	7 (63,6)
2 ciclos	1 (9,1)
4 ciclos	1 (9,1)
6 ciclos	1 (9,1)
10 ciclos	1 (9,1)
Sexo (nº pacientes, %)	
Varón	4 (36,4)
Mujer	7 (63,6)
Edad (media (DE), años)	57,1 (15,6)
Peso (media (DE), Kg)	71,2 (13,3)
Talla (media (DE), cm)	166,6 (12,2)
Superficie corporal (media (DE), m ²)	1,8 (0,2)
Metástasis (nº pacientes, %)	9 (81,8)
Líneas previas de tratamiento recibidas (media, rango)	1,91 (0-5)
Tipo de tumor (nº pacientes, %)	
C. Mama	2 (18,2)
Sarcoma	1 (9,1)
C. Ovario	1 (9,1)
C. Cavidad oral	2 (18,2)
C. Hepático	3 (27,3)
Mesotelioma	1 (9,1)
C. Renal	1 (9,1)
Esquema de dosificación en el total de ciclos monitorizados (nº ciclos, %)	
200 mg/12h	5 (17,2)
200 mg/24h	12 (41,4)
400 mg/12h	5 (17,2)
400 mg/24h	2 (6,9)
400 mg/8h	2 (6,9)
600 mg/12h	1 (3,4)
600 mg/8h	2 (6,9)

DE: desviación estándar, C: carcinoma

Sorafenib se ha empleado como agente único o en combinación con otras terapias según el diagnóstico y es estadio en el que se encontrase la enfermedad. Se ha empleado como primera línea de tratamiento en 3 pacientes (27,3%), como segunda línea en 2 pacientes (18,2%), como tercera línea en 3 pacientes (27,3%), como cuarta línea en 1 paciente (9,1%), y como sexta línea de tratamiento en 2 pacientes (18,2%), respectivamente. En la Tabla 5.38 se resumen los pacientes en tratamiento con sorafenib incluidos en el estudio, clasificados con su número de identificación (ID), diagnóstico clínico y las distintas líneas terapéuticas previas administradas en cada caso.

Con respecto a la medicación concomitante administrada a los pacientes en tratamiento con sorafenib, 2 de los 11 pacientes de estudio (18,2%) no recibían ningún tratamiento concomitante, mientras que 7 de ellos (63,6%) estaban en tratamiento con otros fármacos. 1 de estos 7 pacientes, estaba en tratamiento con paracetamol, que se desaconsejó su uso de forma pautada, por interacción fármaco-fármaco con sorafenib, ya que este puede aumentar los niveles plasmáticos de paracetamol y con ello su toxicidad. No se pudo disponer de la información sobre la medicación concomitante recibida en 2 de los pacientes. En relación a tratamientos concomitantes oncológicos, se ha administrado de forma conjunta con pazopanib, en 1 paciente (ID:49) carboplatino (9,1%), y en 1 paciente (ID:56) irinotecan.

Tabla 5.38. Líneas previas de tratamiento administradas a sorafenib.

Línea	N	ID	Líneas previas recibidas	Diagnóstico
1 ^a	3	50, 57, 75	Sin tratamiento previo administrado	C. Hepático
2 ^a	2	51 55	Ifosfamida-adriamicina-BEV Ciclofosfamida-fludarabina	Sarcoma C. Renal
3 ^a	3	49 52 54	Permetrexed, Carboplatino Docetaxel-adriamicina-ciclofosfamida, docetaxel-capecitabina-cisplatino Cisplatino, 5-FU	Mesotelioma C. Mama C. Oral
4 ^a	1	67	Cisplatino, cetuximab, tegafur	C. Oral
6 ^a	2	53 56	Ciclofosfamida-MTX-5-FU, docetaxel-adriamicina-ciclofosfamida, eribulina, paclitaxel-gemcitabina, sunitinib Docetaxel-carboplatino, pazopanib, ciclofosfamida-BEV, doxorubicina-gemcitabina-oxaliplatino, irinotecan-BEV	C. Mama C. Ovario

N: número de pacientes total, ID: número de identificación del paciente en la base de datos, C: carcinoma, 5FU: 5-fluorouracilo, BEV: bevacizumab, MTX: metotrexato.

5.5.2. Monitorización terapéutica de sorafenib

5.5.2.1. Exposición a sorafenib

Se ha realizado la monitorización terapéutica de sorafenib en 29 ciclos de tratamiento a través del bioanálisis de 152 muestras plasmáticas. En la Figura 5.31 se muestran los perfiles medios de concentración plasmática de sorafenib normalizada por la dosis frente al tiempo, para el primer y último ciclo monitorizado en la muestra de estudio. Además, en la Tabla 5.39 se detalla la variabilidad, medida como coeficiente de variación (CV, %), en las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada uno de los tiempos de muestreo.

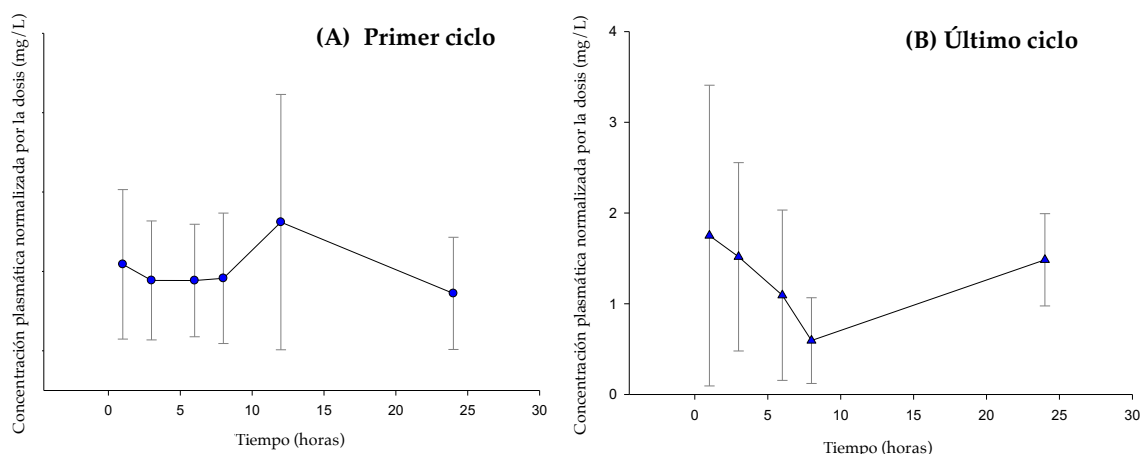


Figura 5.31. Perfiles medios de concentración plasmática de sorafenib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B).

Tabla 5.39. Variabilidad en la exposición a sorafenib.

Tiempo de muestreo	Cp Primer ciclo (mg/L)			Cp Último ciclo (mg/L)		
	Media (DE)	Rango	CV (%)	Media (DE)	Rango	CV (%)
1 hora	2,2 (1,9)	0,1-5,9	86,5	1,7 (1,7)	0,3-3,6	94,6
3 horas	1,8 (1,5)	0,4-5,2	84,5	1,5 (1,0)	0,4-2,9	68,4
6 horas	1,8 (1,4)	0,4-4,9	80,0	1,1 (0,9)	0,3-2,1	85,8
8 horas	1,8 (1,6)	0,3-5,8	89,9	0,6 (0,5)	0,3-0,9	79,5
12 horas	3,2 (3,2)	0,7-6,9	99,2			
24 horas	1,4 (1,4)	0,3-4,4	97,8	1,5 (0,5)	1,1-2,1	34,3

Cp: Concentración plasmática normalizada por la dosis, DE: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

Como se observa en la Tabla 5.39 y en la Figura 5.31, la variabilidad media de las concentraciones plasmáticas de sorafenib normalizadas por la dosis en el primer ciclo es mayor que las observadas en el último ciclo. La variabilidad media en los diferentes tiempos de muestreo para el primer y último ciclo monitorizado es de un 89,7% y 72,5%, respectivamente.

5.5.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Mediante la monitorización terapéutica de sorafenib en 2 de los 11 pacientes incluidos en el estudio se ha realizado un aumento medio de la dosis del 200% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo. Mientras que se ha llevado a cabo una reducción de la dosis del 50% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo en 1 de los pacientes. En la Tabla 5.40, se muestra de forma detallada por paciente los porcentajes de modificación de la dosis en cada caso.

En cuanto a las recomendaciones de dosis realizadas en los informes farmacoterapéuticos de individualización posológica, en 21 de los ciclos monitorizados (72,4%), la recomendación posológica consistió en mantener la dosis actual ya que las concentraciones se encontraban dentro del intervalo terapéutico. En 5 de los ciclos monitorizados (17,2%) la recomendación fue aumentar la dosis prescrita ya que las concentraciones se encontraban por debajo del intervalo terapéutico y en 2 de los ciclos (6,9%) se recomendó disminuir la dosis inicial ya que las concentraciones se encontraban por encima del intervalo terapéutico. Además, en 1 de los ciclos monitorizados (3,4%) se recomendó suspender la administración del fármaco y realizar seguimiento en consulta.

De todas las recomendaciones basadas en las monitorizaciones realizadas, el equipo de oncología clínica ha aceptado el ajuste posológico propuesto en un 96,6 % (28 ciclos) de ellas.

Tabla 5.40. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para sorafenib.

ID	Nº Ciclos	Primer ciclo (mg/día)	Último ciclo (mg/día)	Modificación dosis (%)	Aceptación (%)
49	1	400	-	-	100
50	2	200	200	-	100
51	6	400	1800	350	100
52	1	400	-	-	100
53	1	200	-	-	100
54	1	400	-	-	100
55	10	400	200	-50	100
56	4	800	1200	50	75
57	1	800	-	-	100
67	1	400	-	-	100
75	1	400	-	-	100

ID: número de identificación del paciente en la base de datos

5.5.2.3. Descripción exposición-características basales

En las siguientes tablas (Tabla 5.41 y 5.42) se muestran los valores de correlación entre el Peso, la Talla, Superficie corporal, Edad, Sexo y la C_{min} . Como se puede observar existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Talla y BSA con la C_{min} , sin embargo, no existe asociación entre las variables peso y edad con la C_{min} .

Tabla 5.41. Relación características basales- C_{min} para sorafenib.

Variable	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso (kg)	-0,3	0,077
Talla (cm)	-0,4	0,021
BSA (m ²)	-0,4	0,022
Edad (años)	0,2	0,280

r: Correlación de Pearson, *p*: p-valor

No se observó relación entre el sexo y la C_{min} .

Tabla 5.42. Relación Sexo- C_{min} para sorafenib.

Variable	C_{min}		Estadístico de contraste		
	Varones (mg/L)	Mujeres (mg/L)	d	t (gl)	<i>p</i>
Sexo	3,3	3,9	-0,6	-0,3 (27)	0,762

d: diferencia de medias, t: estadístico t-Student, gl: grados de libertad, *p*: p-valor

5.5.2.4. Descripción exposición-eficacia

Con respecto a la SLP, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen sin progresar es de 9 meses, con un error típico de 3,4 y un IC95% (2,3-15,6), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (61 meses). Para la SG, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen vivos es de 9 meses, con un error típico de 5,1 y un IC95% (0-19,1), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (62 meses).

No existe relación significativamente estadística entre la SLP y la C_{\min} ($p=0,940$), ni entre la SG y la C_{\min} ($p=0,909$), como se observa en los diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 5.32.

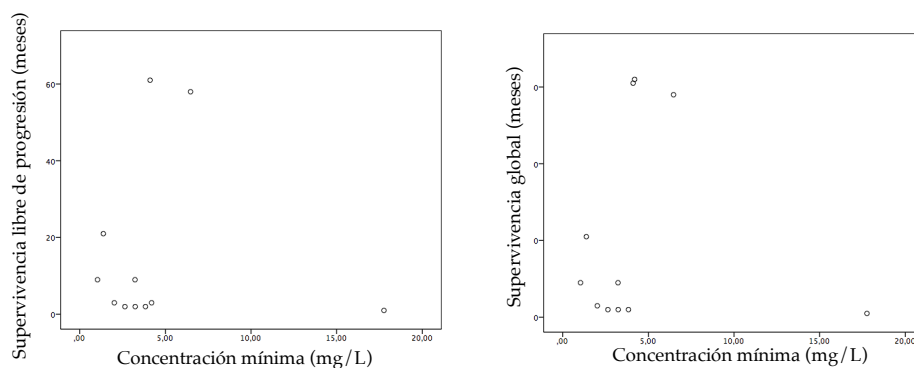


Figura 5.32. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para sorafenib.

5.5.2.5. Descripción exposición-toxicidad

En la Figura 5.33 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas, Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina. La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal excepto Leucocitos ($z=1,5$; $p=0,025$), Bilirrubina ($z=1,8$; $p=0,003$) y GOT ($z=1,8$; $p=0,003$).

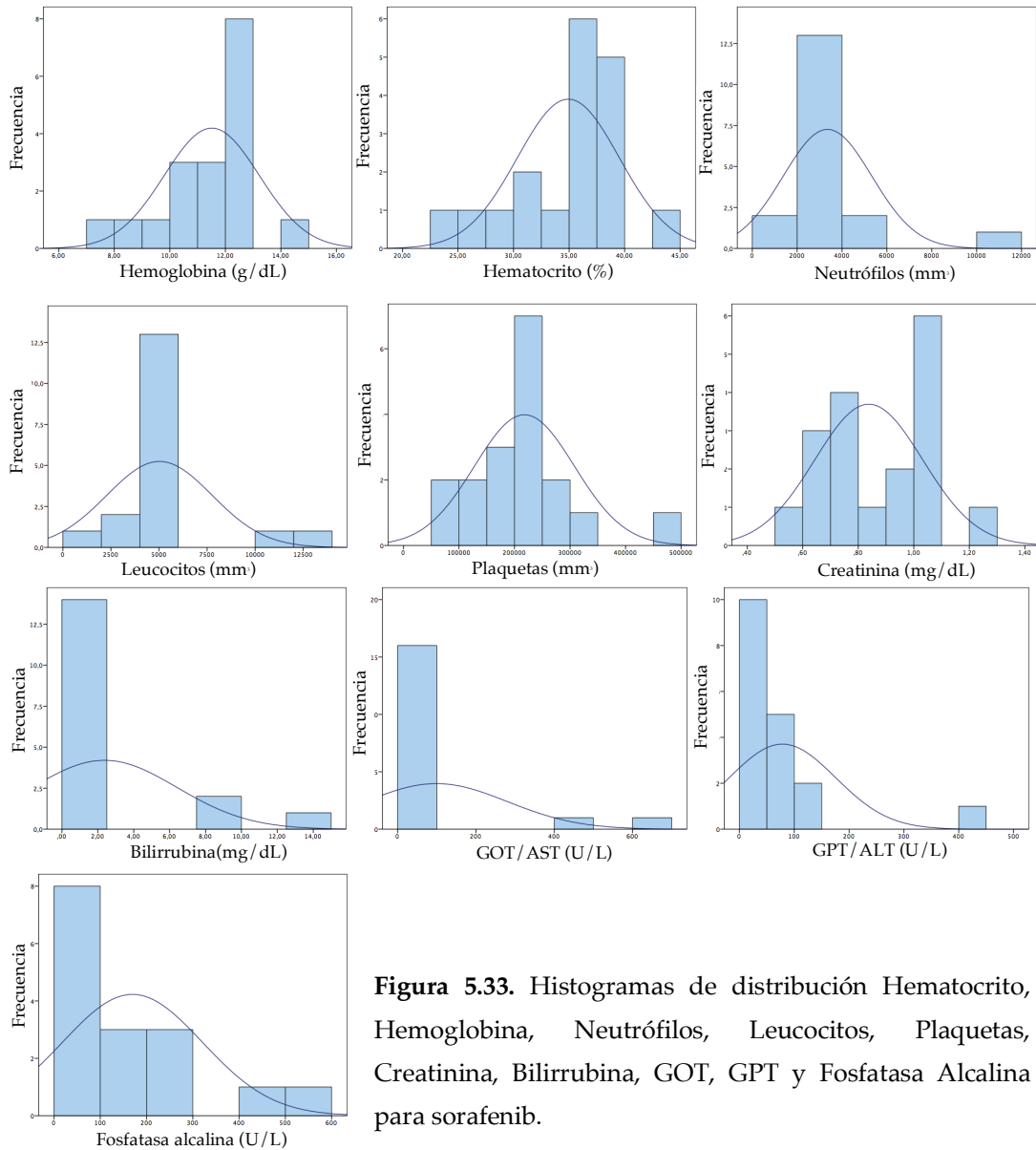


Figura 5.33. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina para sorafenib.

Como se observa en la Figura 5.33, las variables Leucocitos, Bilirrubina y GOT, no siguen una distribución normal cuando se analiza la totalidad de los valores recogidos para todos los pacientes en conjunto. Sin embargo, si se analiza la distribución de sus valores por ciclo monitorizado se observa que los valores en

el primer ciclo y último ciclo monitorizados si que se ajustan a una distribución normal.

Se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina ($d=4,0$; $gl=6$, $p=0,031$) y Hematocrito ($d=10,5$; $gl=6$, $p=0,031$) del primer ciclo y el último ciclo monitorizado. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, del primer ciclo y el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.43 se detallan los resultados del análisis de comparación de medias para cada una de las variables evaluadas.

Tabla 5.43. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sorafenib.

Parámetro analítico	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	d	t (gl)	p
Hemoglobina (g/dL)	11,9 (1,9)	9,5-14,8	7,9 (0,7)	7,4-8,4	4,0	2,8 (6)	0,031
Hematocrito (%)	35,9 (5,0)	29,5-43,2	25,3 (1,3)	24,4-26,3	10,5	2,8 (6)	0,031
Neutrófilos ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	3,5 (1,1)	2,4-5,5	2,2 (2,1)	0,7-3,6	1,3	1,2 (6)	0,263
Leucocitos ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	5,6 (2,5)	4-10,7	2,9 (2,9)	0,9-5,0	2,7	1,3 (6)	0,247
Plaquetas ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	208 (92,9)	91-335	139,5 (98,3)	70-209	68,5	0,9 (6)	0,406
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,3)	0,5-1,2	0,7 (0,1)	0,7-0,8	0,0	0,2 (6)	0,873
Bilirrubina (mg/dL)	4,1 (5,9)	0,3-14,6	4,8 (5,2)	1,2-8,5	-0,7	-0,1 (6)	0,882
GOT/AST (U/L)	114,2 (186,5)	18-492	380 (422,8)	81-679	-265,8	-1,3 (6)	0,228
GPT/ALT (U/L)	123 (161,7)	22-439	77,5 (12)	69-86	45,5	0,4 (6)	0,719
Fosfatasa alcalina (U/L)	246,67 (171,56)	83-554	--	--	--	--	--

DE: desviación estándar, d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor

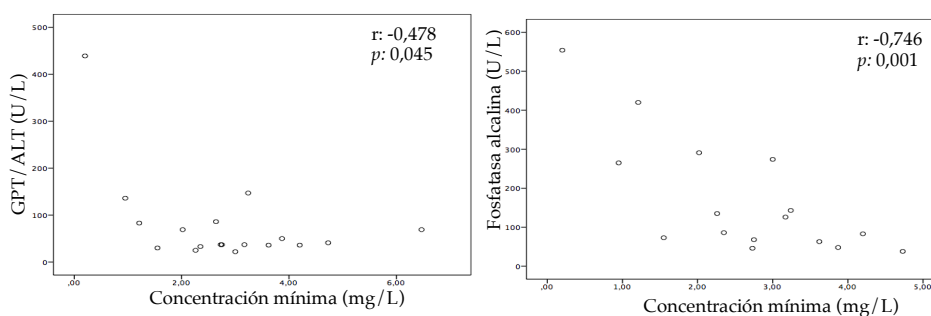
No se observaron diferencias significativas entre ninguna de las variables categóricas en el primer ciclo comparado con el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.44 se detallan los resultados de comparación de proporciones de las variables de toxicidad categóricas.

Tabla 5.44. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sorafenib.

Toxicidades CTCAE	Primer ciclo			Último ciclo			Estadístico de contraste		
	%	n	IC (95%)	%	n	IC (95%)	χ^2	gl	p
Fatiga G2	0	0	-	25	1	0,0-0,8	2,946	1	0,267
Rash	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Diarrea G2	9,1	1	0,0-0,5	25	1	0,0-0,8	0,642	1	0,476
Dolor abdominal G1	18,2	2	0,0-0,6	0	0	-	0,839	1	0,524
Dolor abdominal G2	0	0	-	25	1	0,0-0,8	2,946	1	0,267
Hipertensión	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Mucositis	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Anemia G1	18,2	2	0,0-0,6	0	0	-	0,839	1	0,524
Anemia G2	9,1	1	0,0-0,5	0	0	-	0,390	1	0,733
Anemia G3	0	0	-	50	2	0,1-0,9	6,346	1	0,057
Neutropenia G3	0	0	-	25	1	0,0-0,8	2,946	1	0,267
Plaquetopenia G1	9,1	1	0,0-0,5	25	1	0,0-0,8	0,642	1	0,476
IR G1	18,2	2	0,0-0,6	0	0	-	0,839	1	0,524

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IC: intervalo de confianza, G: grado, gl: grados de libertad, p: p-valor, χ^2 : Chi-cuadrado.

En los siguientes diagramas (Figura 5.34), se puede observar la relación entre las distintas variables continuas (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina) y la C_{\min} . Se resume en cada diagrama de la figura 5.34, la significación estadística para cada una de las variables. Como se puede interpretar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Creatinina, Bilirrubina y GOT con la C_{\min} . Sin embargo, para Plaquetas ($r=-0,5$; $p=0,043$), GPT ($r=-0,5$; $p=0,045$) y Fosfatasa alcalina ($r=-0,7$; $p=0,001$), se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional con C_{\min} .

**Figura 5.34.** Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para sorafenib.

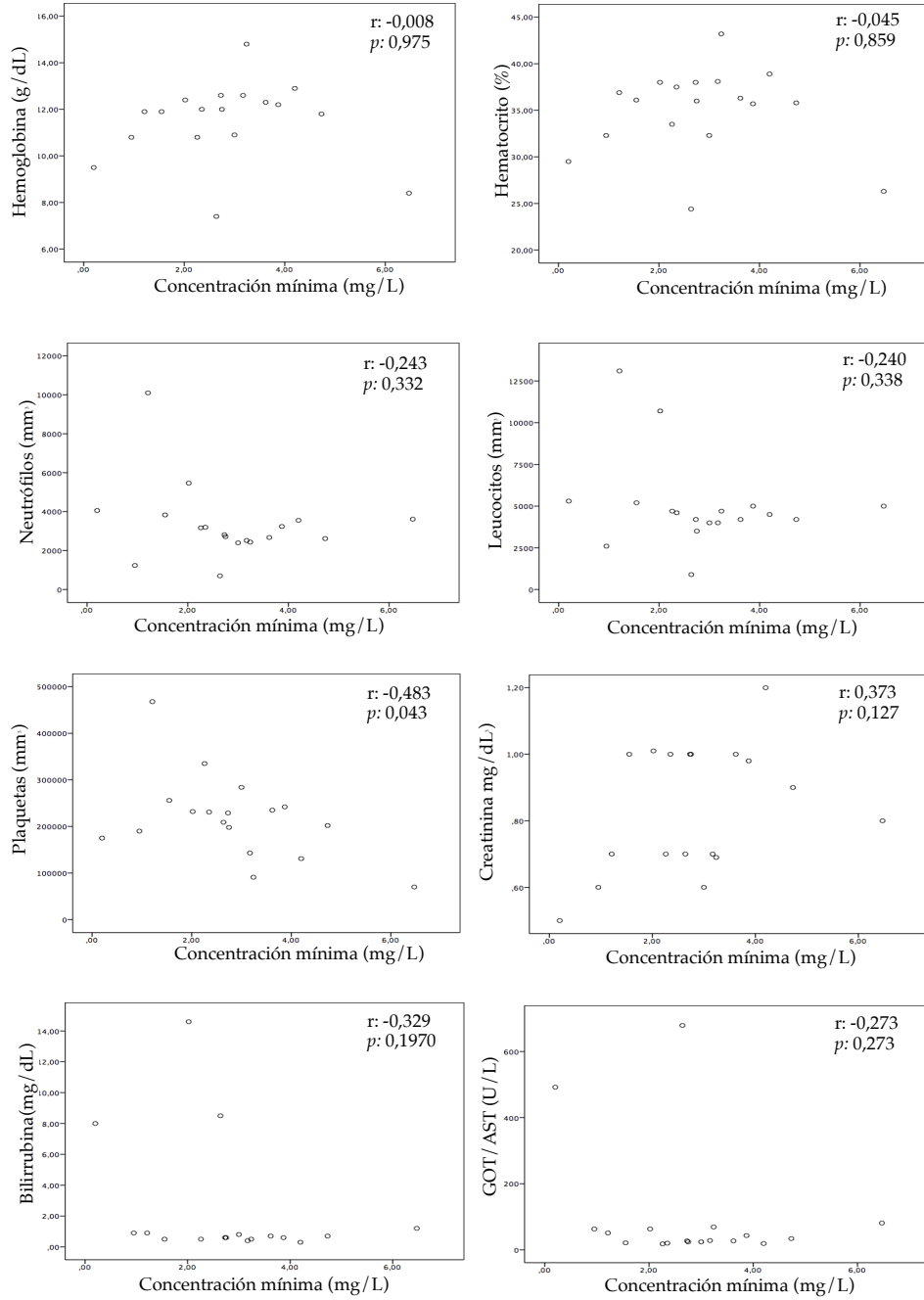


Figura 5.34 (continuación). Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para sorafenib.

Para las toxicidades definidas como variables categóricas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión y mucositis), no se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{min} en los pacientes que presentaban la toxicidad y los que no. En la Tabla 5.45 se muestran los valores de significación para cada una de las variables.

Tabla 5.45. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para sorafenib.

Toxicidades CTCAE	C_{min} mediana pacientes sin toxicidad (mg/L)	C_{min} mediana pacientes con toxicidad (mg/L)	Estadístico de contraste	
			U	p
Fatiga grado 2	3,1	2,7	37	0,886
Rash	0	0	-	-
Diarrea grado 1	2,7	4,6	32	0,255
Diarrea grado 2	3	4,4	21	0,606
Dolor abdominal grado 1	2,9	3,2	57	0,308
Dolor abdominal grado 2	2,7	6,5	2	0,151
Hipertensión	0	0	-	-
Mucositis	0	0	-	-
Anemia G1	3,2	1,5	41	0,132
Anemia G2	2,9	3,3	2	0,863
Anemia G3	3	2,6	11	0,720
Neutropenia G3	3	2,6	11	0,720
Plaquetopenia G1	2,7	3,2	12	0,197
IR G1	2,8	3,2	86	0,850

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, p: p-valor, U: U de Mann-Whitney.

5.5.2.6. Casos clínicos

En el presente apartado de la Memoria se muestran de forma detallada 3 casos clínicos de pacientes en tratamiento con sorafenib incluidos en el estudio. Los casos clínicos pertenecen a los pacientes nombrados en la base de datos como: individuo 51 (ID: 51), individuo 55 (ID: 55) y individuo 56 (ID: 56).

➤ **Caso clínico ID:51**

Paciente mujer de 51 años, con diagnóstico de sarcoma que había recibido una línea previa al tratamiento con sorafenib. Se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas sorafenib, por lo que se administró este fármaco. En el momento de la prescripción de sorafenib, la paciente recibía tratamiento con ibuprofeno y lorazepam, sin existir

ninguna interacción con sorafenib. Inició sorafenib a dosis reducida de 200 mg/12 horas, ya que la paciente presentaba diarrea grado 2.

Tras alcanzar el estado estacionario con la dosis de 200mg/12 horas se realizó una monitorización. Como se muestra en los gráficos adjuntos (primer ciclo monitorizado) (Figura 5.35), las concentraciones plasmáticas de sorafenib se encontraban por debajo del intervalo de predicción poblacional de 50%, por lo que se recomendó aumentar la dosis a 400 mg cada 12 horas y realizar una nueva monitorización.

En el siguiente ciclo monitorizado con la dosis de 400 mg/12 horas, las concentraciones plasmáticas de sorafenib se encontraron dentro del intervalo de predicción poblacional de 50%, sin embargo, en la siguiente monitorización con esta misma dosis, se observó una reducción de las concentraciones plasmáticas y se recomendó aumentar a 600 mg/12 horas (no se muestran los ajustados farmacocinéticos con las dosis de 400 mg/12 horas). El aumento de dosis no se reflejó en un aumento de los niveles plasmáticos, probablemente debido a una saturación de la absorción del fármaco y se descartó cualquier tipo de interacción a nivel de absorción y/o eliminación. Se recomendó disminuir el intervalo de dosificación a 8 horas en lugar de 12 horas manteniendo la dosis de 600 mg.

Los dos controles siguientes con la dosis de 600 mg/8 horas mostraron un perfil de concentraciones plasmáticas dentro del intervalo de predicción poblacional del 50% (último ciclo monitorizado en el gráfico adjunto).

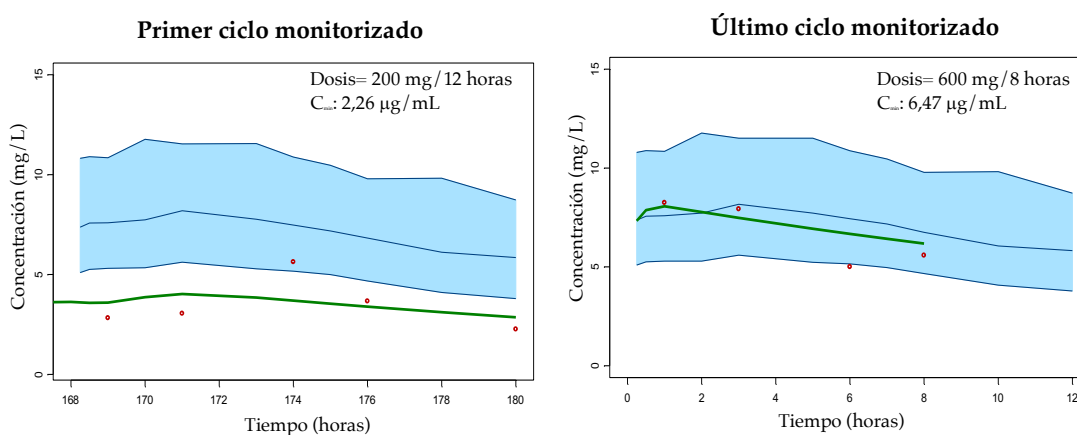


Figura 5.35. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 51.

Como se observa, la dosis estándar de pazopanib de 800 mg/día, no fue la adecuada para alcanzar niveles terapéuticos. Con un aumento de dosis del 350%,

la paciente mostró una exposición al fármaco adecuada y toxicidades (fatiga grado 2, diarrea grado 2 y dolor abdominal grado 2) que fueron controladas.

➤ **Caso clínico ID:55**

Paciente mujer de 34 años, con diagnóstico de cáncer renal que había recibido una línea previa al tratamiento con sorafenib. En el momento del inicio del tratamiento con no se dispone de datos del tratamiento concomitante.

Se inició tratamiento con sorafenib a dosis reducida de 200 mg/12 horas, ya que la paciente presentaba dolor abdominal grado 1. Tras alcanzar el estado estacionario, se realizó una primera monitorización (primer ciclo monitorizado en las gráficas adjuntas) (Figura 5.36) en la que se detectaron concentraciones plasmáticas de sorafenib por encima del intervalo de predicción poblacional del 50%, por lo que se recomendó disminuir la dosis a 200 mg al día.

Con la dosis de 200 mg/día se realizaron 9 monitorizaciones durante 24 meses y en todas ellas la paciente presentó valores de C_{min} de dentro del intervalo de predicción poblacional del 50% (2,25 mg/L, 1,55 mg/L, 2,75 mg/L, 3,62 mg/L, 1,01 mg/L, 2,73 mg/L, 4,73 mg/L, 3,87 mg/L y 4,11 mg/L, respectivamente).

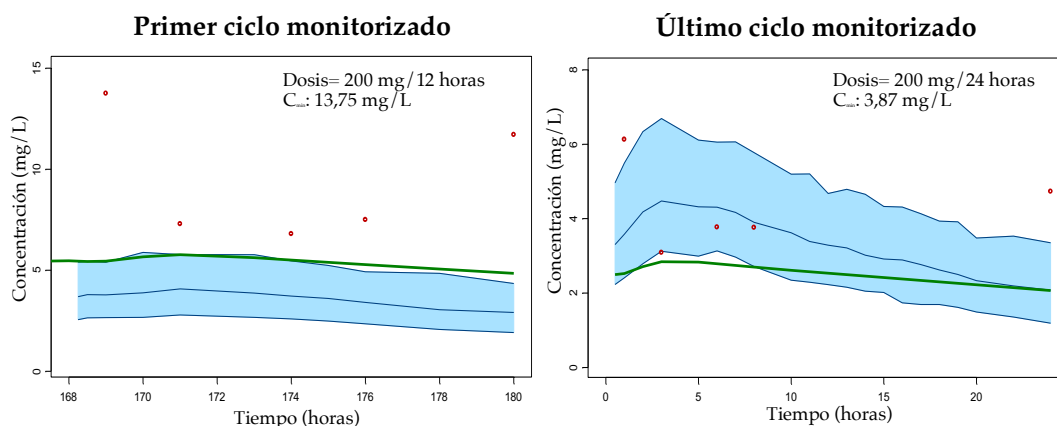


Figura 5.36. Ajuste individual del primer y último ciclo monitorizado del individuo 55.

Como se puede observar, si en la paciente hubiese recibido la dosis estándar de sorafenib en cáncer renal (400 mg/12 horas), se hubiera encontrado sobredosificada con el consiguiente riesgo de presentar toxicidades y cambio de línea de tratamiento. Sin embargo, gracias a la TDM, se evidenció la sobreexposición al

fármaco y se pudo realizar una personalización de la pauta posológica que permitió obtener una exposición óptima.

➤ **Caso clínico ID:56**

Paciente mujer de 44 años, con diagnóstico de cáncer de ovario que había recibido 5 líneas previas al tratamiento con sorafenib. Se realizó el estudio genético del tumor por microarrays, detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de sorafenib, por lo que se administró este fármaco. En el momento de la prescripción de sorafenib, la paciente recibía tratamiento con ranitidina, sin encontrarse ninguna interacción. Inició sorafenib a dosis estándar de 400 mg/12 horas. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó una monitorización en la que se detectaron concentraciones plasmáticas de sorafenib dentro del ámbito terapéutico ($C_{min}=3,0 \mu\text{g/mL}$). Tras 4 meses de tratamiento, se realiza otra monitorización de control con la misma dosis de 400 mg/12 horas y se observó que las concentraciones plasmáticas habían disminuido por debajo del ámbito terapéutico. Ya que no se alcanzan las concentraciones deseadas se realizó un cambio en la posología a 400 mg/8 horas, sin embargo, no se consigue un aumento esperado en la exposición al fármaco, encontrándose las concentraciones todavía por debajo del intervalo de predicción poblacional. Por los niveles encontrados, cabe esperar que, el fármaco pudiera no estar absorbiéndose correctamente. Se recomienda por todo esto, tomar la misma dosis (400 mg/8 horas) disolviendo los comprimidos en 200 ml de agua para facilitar la absorción y realizar un nuevo control. Al disolver los comprimidos la C_{min} alcanza el valor de $3,9 \mu\text{g/mL}$ y todas las concentraciones se encontraban en niveles inferiores al intervalo de predicción poblacional del 50%. Por lo tanto, se confirma que la paciente no absorbe correctamente el fármaco y los niveles alcanzados y por lo tanto la exposición al fármaco, no son suficientes. Se suspende el tratamiento con sorafenib y se recomienda administrar algún tratamiento por vía intravenosa. Así, el uso de la TDM sorafenib ha permitido detectar una situación de no absorción del fármaco que permitió un cambio de terapia.

5.6. SUNITINIB

5.6.1. Muestra de estudio en tratamiento con sunitinib

Se han evaluado un total de 5 pacientes tratados con sunitinib, con una media de edad de 59,6 años (DE 14,5), de los cuales el 100% han sido mujeres. Se han monitorizado 17 ciclos para la determinación de niveles plasmáticos de sunitinib, con una media de 3,4 ciclos por paciente (rango 1-9). Un resumen de todas las características basales de los pacientes en tratamiento con sunitinib se muestra en la Tabla 5.46.

En la Figura 5.37 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas (Edad, Peso, Talla y Superficie corporal). La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, las variables edad y peso, no siguen una distribución normal, sin embargo, talla y superficie corporal, si siguen una distribución normal.

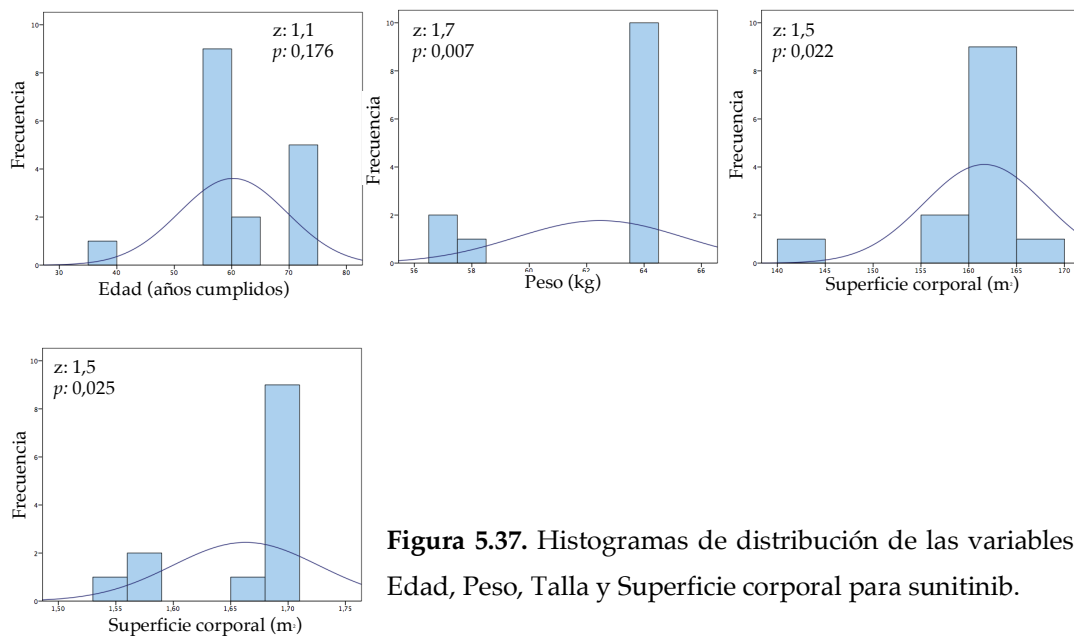


Figura 5.37. Histogramas de distribución de las variables Edad, Peso, Talla y Superficie corporal para sunitinib.

Tabla 5.46. Características basales de la población en tratamiento con sunitinib.

Características basales	
Nº pacientes en tratamiento con sorafenib	5
Nº ciclos total monitorizados	17
Ciclos monitorizados por paciente (nº pacientes (%))	
1 ciclo	2 (40)
2 ciclos	1 (20)
4 ciclos	1 (20)
9 ciclos	1 (20)
Sexo (nº pacientes, %)	
Varón	0 (0,0)
Mujer	5 (100)
Edad (media (DE), años)	59,6 (14,5)
Peso (media (DE), Kg)	60,7 (3,7)
Talla (media (DE), cm)	158,2 (10,9)
Superficie corporal (media (DE), m²)	1,6 (0,1)
Metástasis (nº pacientes, %)	5 (100)
Líneas previas de tratamiento recibidas (media, rango)	2,20 (1-4)
Tipo de tumor (nº pacientes, %)	
C. Mama	1 (20)
C. Colon	1 (20)
GIST	1 (20)
C. Tiroides	1 (20)
C. Páncreas	1 (20)
Esquema de dosificación en el total de ciclos monitorizados (nº ciclos, %)	
12,5 mg/24h	3 (17,6)
25 mg/24h	7 (41,2)
25 mg/48h	3 (17,6)
37,5 mg/24h	1 (5,9)
37,5 mg/48h	1 (5,9)
50 mg/24h	2 (11,8)

DE: desviación estándar, C: carcinoma

Sunitinib se ha empleado como agente único o en combinación con otras terapias según el diagnóstico y el estadio en el que se encontrase la enfermedad. No se ha empleado como primera línea de tratamiento en ningún paciente, como segunda línea en 1 pacientes (20%), como tercera línea en 3 pacientes (60%) y como quinta línea en 1 paciente (10%), respectivamente. En la Tabla 5.47 se resumen los pacientes en tratamiento con sunitinib incluidos en el estudio, clasificados con su número de identificación (ID), diagnóstico clínico y las distintas líneas terapéuticas previas administradas en cada caso.

Con respecto a la medicación concomitante administrada a los pacientes en tratamiento con sunitinib, 1 de los 5 pacientes de estudio (20%) no recibían ningún tratamiento concomitante, mientras que 3 de ellos (60%) estaban en tratamiento con otros fármacos. Se analizaron las interacciones de sunitinib y todos los fármacos concomitantes en cada uno de los pacientes y no se encontró ninguna interacción clínicamente significativa. No se pudo disponer de la información sobre la medicación concomitante recibida en 1 de los pacientes. En relación a tratamientos concomitantes oncológicos, se ha administrado de forma conjunta con sunitinib, en 1 paciente (ID: 59) gemcitabina-irinotecan (20%) y en otro (ID: 68) paciente (20%) bevacizumab.

Tabla 5.47. Líneas previas de tratamiento administradas a sunitinib.

Línea	N	ID	Líneas previas recibidas	Diagnóstico
2 ^a	1	58	5FU-temozolomida	C. Colon
3 ^a	3	59	Adriamicina-oxaliplatino-capecitabina, irinotecan-oxaliplatino-5FU	GIST
		60	Sunitinib, pazopanib	C. Tiroides
		68	Oxaliplatino-irinotecan, paclitaxel-albumina-lapatinib	C. Pancreas
5 ^a	1	61	Ciclofosfamida-MTX-5FU, docetaxel-adriamicina-ciclofosfamida, eribulina, paclitaxel-gemcitabina	C. Mama

N: número de pacientes total, ID: número de identificación del paciente en la base de datos, C: carcinoma, 5FU: 5-fluorouracilo, MTX: metotrexato.

5.6.2. Monitorización terapéutica de sunitinib

5.6.2.1. Exposición a sunitinib

Se ha realizado la monitorización terapéutica de sunitinib en 17 ciclos de tratamiento a través del bioanálisis de 103 muestras plasmáticas. En la Figura 5.38 se muestran los perfiles medios de concentración plasmática de sunitinib normalizada por la dosis frente al tiempo, para el primer y último ciclo monitorizado en la muestra de estudio. Además, en la Tabla 5.48 se detalla la variabilidad, medida como coeficiente de variación (CV, %), en las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada uno de los tiempos de muestreo.

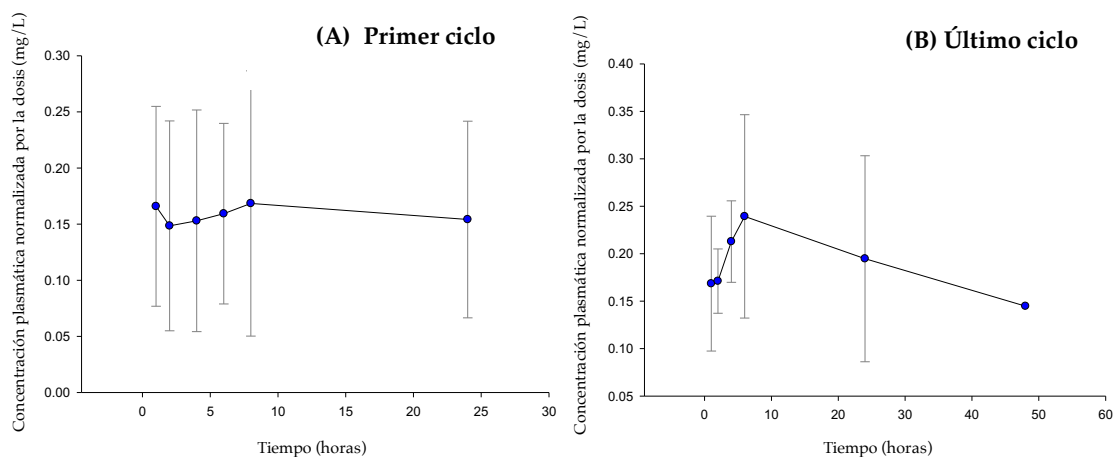


Figura 5.38. Perfiles medios de concentración plasmática de sunitinib frente al tiempo para primer ciclo (A) y último ciclo monitorizado (B).

Tabla 5.48. Variabilidad en la exposición a sunitinib.

Tiempo de muestreo	Cp Primer ciclo (mg/L)			Cp Último ciclo (mg/L)		
	Media (DE)	Rango	CV (%)	Media (DE)	Rango	CV (%)
1 hora	0,2 (0,1)	0,1-0,2	53,7	0,2 (0,1)	0,1-0,2	42,2
2 horas	0,1 (0,1)	0,1-0,3	63	0,2 (0,0)	0,1-0,2	19,8
4 horas	0,1 (0,1)	0,1-0,3	64,5	0,2 (0,0)	0,2-0,3	20,2
6 horas	0,2 (0,1)	0,1-0,3	50,5	0,2 (0,1)	0,1-0,3	44,7
8 horas	0,2 (0,1)	0,1-0,2	70,1	--	--	--
24 horas	0,1 (0,1)	0,1-0,3	56,8	0,2 (0,1)	0,1-0,3	55,7
48 horas	--	--	--	0,1	--	--

Cp: Concentración plasmática normalizada por la dosis. DE: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

Como se observa en la Tabla 5.48 y en la Figura 5.38, la variabilidad media de las concentraciones plasmáticas de sunitinib normalizadas por la dosis en el primer ciclo es mayor que las observadas en el último ciclo. La variabilidad media en los diferentes tiempos de muestreo para el primer y último ciclo monitorizado es de un 59,8% y 36,5%, respectivamente.

5.6.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Mediante la monitorización terapéutica de sunitinib no se ha llevado a cabo ningún aumento de la dosis administrada en el primer ciclo con respecto a la administrada en el último ciclo. Mientras que sí se ha realizado una reducción de la dosis del 62,5% de la dosis administrada en el último ciclo monitorizado respecto a la dosis administrada en el primer ciclo en 2 de los pacientes. En la Tabla 5.49, se muestra de forma detallada por paciente los porcentajes de modificación de la dosis en cada caso.

En cuanto a las recomendaciones de dosis realizadas en los informes farmacoterapéuticos de individualización posológica, en 12 de los ciclos monitorizados (70,6%), la recomendación posológica consistió en mantener la dosis actual ya que las concentraciones se encontraban dentro del intervalo terapéutico. En 2 de los ciclos monitorizados (11,8%) la recomendación fue aumentar la dosis prescrita ya que las concentraciones se encontraban por debajo del intervalo terapéutico y en 3 de los ciclos (17,6%) se recomendó disminuir la dosis inicial ya que las concentraciones se encontraban por encima del intervalo terapéutico.

De todas las recomendaciones basadas en las monitorizaciones realizadas, el equipo de oncología clínica ha aceptado el ajuste posológico propuesto en un 94,1 % (16 ciclos) de ellas.

Tabla 5.49. Modificaciones de dosis y aceptación de recomendaciones para sunitinib.

ID	Nº Ciclos	Primer ciclo (mg/día)	Último ciclo (mg/día)	Modificación dosis (%)	Aceptación (%)
58	4	25	12,5	-50	100
59	1	50	--	--	100
60	2	37,5	37,5	0	100
61	9	50	12,5	-75	88,8
68	1	25	--	--	100

ID: número de identificación del paciente en la base de datos

5.6.2.3. Descripción exposición-características basales

En las siguientes tablas se muestran los valores de correlación entre el Peso, la Talla, Superficie corporal, Edad, Sexo y la C_{min} . Como se puede observar no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables evaluadas con la C_{min} .

Tabla 5.50. Relación características basales- C_{min} para sunitinib.

Variable	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso (kg)	0,2	0,474
Talla (cm)	0,2	0,474
BSA (m ²)	0,3	0,392
Edad (años)	-0,2	0,538

r: Correlación de Pearson, *p*: p-valor

Con respecto al Sexo, todas las pacientes incluidas fueron mujeres.

5.6.2.4. Descripción exposición-eficacia

Con respecto a la SLP, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen sin progresar es de 13 meses, con un error típico de 2,2 y un IC95% (8,7-17,3), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (18 meses). Para la SG, la mediana de tiempo en el que el 50% de los pacientes siguen vivos es de 13 meses, con un error típico de 2,2 y un IC95% (8,7-17,3), el estudio está limitado por el periodo máximo de seguimiento (39 meses).

Existe relación significativamente estadística entre la SLP y la C_{\min} ($p=0,023$), sin embargo, no existe relación significativamente estadística entre la SG y la C_{\min} ($p=0,218$), como se observa en los diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 5.39.

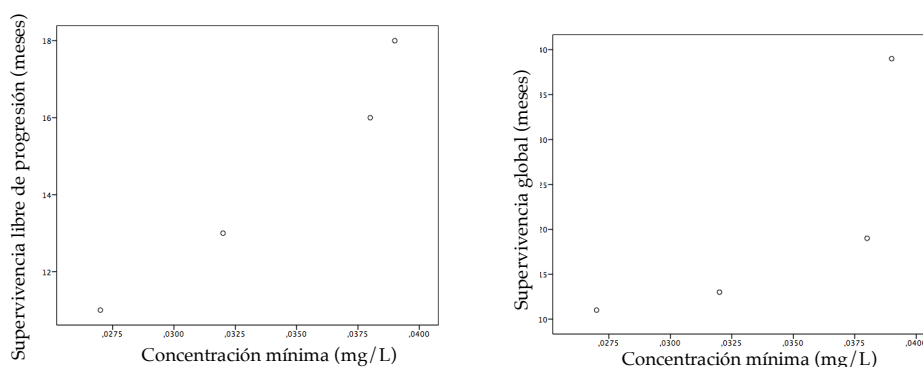


Figura 5.39. Correlaciones SLP y SG con la C_{\min} para sunitinib.

5.6.2.5. Descripción exposición-toxicidad

En la Figura 5.40 se muestran los histogramas de la distribución de cada una de las variables continuas evaluadas, Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina. La altura de las bandas celestes representa la frecuencia de que la variable adquiera un valor determinado y la línea azul oscuro representa la línea de tendencia de distribución de la variable. Como se puede observar, todas las variables siguen una distribución normal.

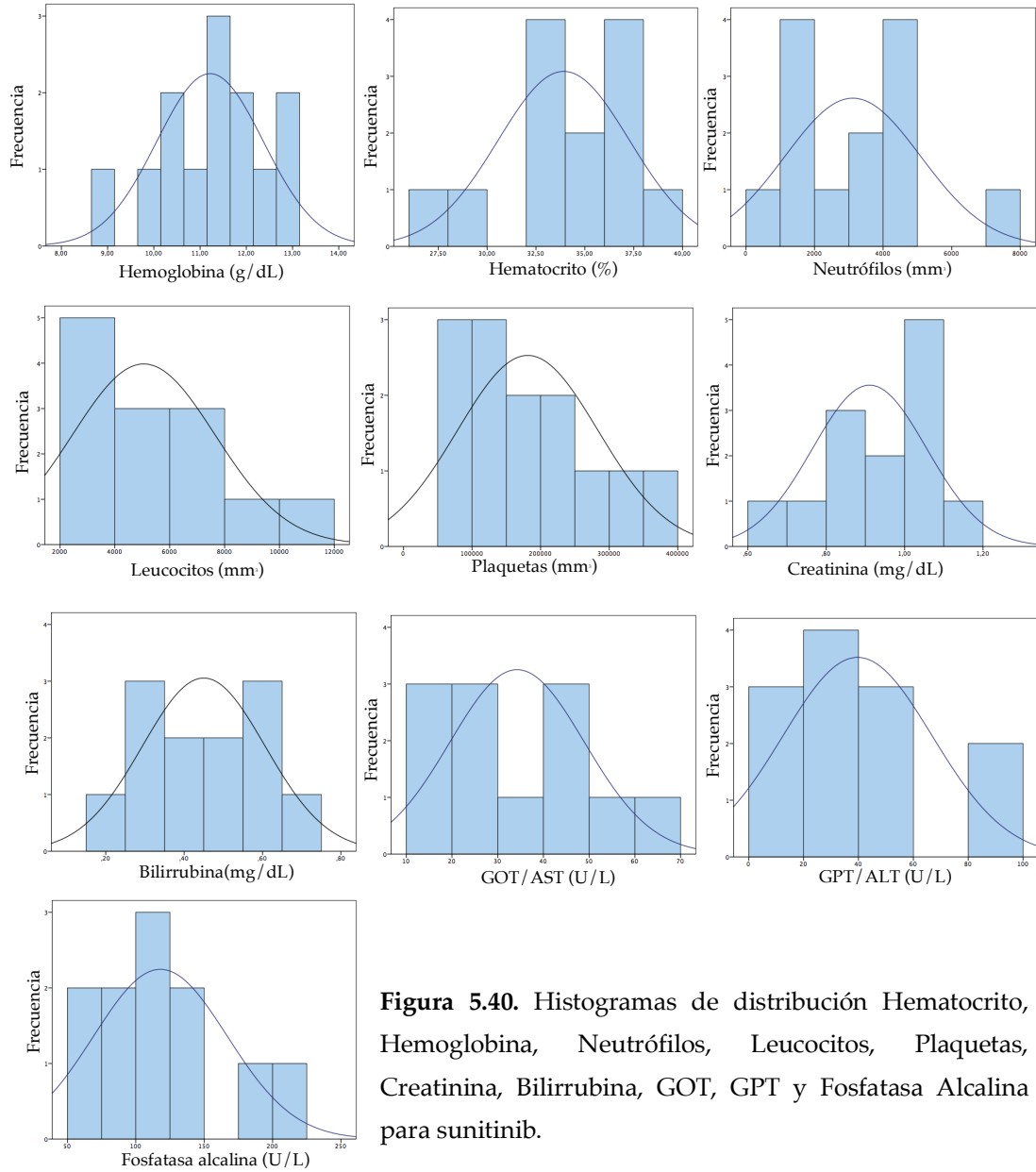


Figura 5.40. Histogramas de distribución Hematocrito, Hemoglobina, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina para sunitinib.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina, del primer ciclo y el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.51 se detallan los resultados del análisis de comparación de medias para cada una de las variables evaluadas.

Tabla 5.51. Comparación de los parámetros analíticos en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sunitinib.

Parámetro analítico	Primer ciclo		Último ciclo		Estadístico de contraste		
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	d	t (gl)	p
Hemoglobina (g/dL)	10,9 (0,6)	10,3-11,7	11,2 (0,1)	11,2-11,3	-0,3	-0,7 (5)	0,497
Hematocrito (%)	34,1 (2,1)	32,0-36,6	33,2 (1,6)	32,1-34,4	0,9	0,5 (5)	0,621
Neutrófilos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,3 (2,1)	1,9-7,6	2,3 (1,5)	1,3-3,3	2	1,2 (5)	0,292
Leucocitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6,4 (2,4)	4-10	4,2 (2,9)	2,2-6,3	2,1	1 (5)	0,353
Plaquetas ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	263 (107,3)	107-392	137,5 (71,4)	87-188	125,5	1,48 (5)	0,198
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,2)	0,6-1,0	1 (0,2)	0,8-1,1	-0,1	-0,8 (5)	0,473
Bilirrubina (mg/dL)	0,4 (0,2)	0,2-0,7	0,4 (0,2)	0,3-0,6	-0,1	-0,4 (5)	0,688
GOT/AST (U/L)	25 (10,3)	15-40	44,5 (23,3)	28-61	-18,9	-1,6 (5)	0,166
GPT/ALT (U/L)	37,6 (30,1)	10-89	29 (19,8)	15-43	8,6	0,4 (5)	0,732
Fosfatasa alcalina (U/L)	151 (65,4)	69-224	130,5 (19,1)	117-144	20,5	0,41 (4)	0,702

d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*, gl: grados de libertad, p: p-valor.

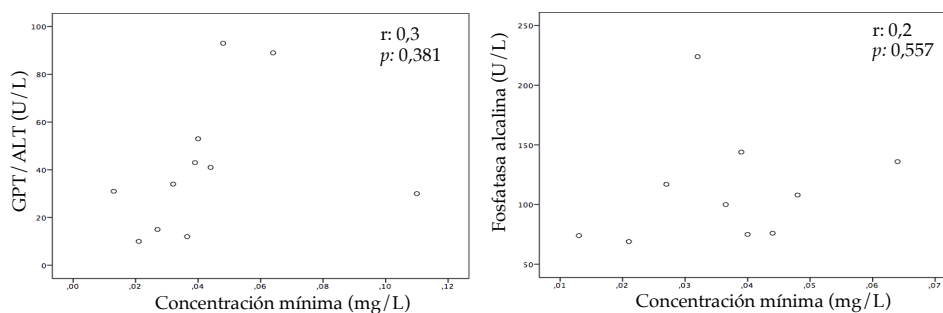
No se observaron diferencias significativas entre ninguna de las variables categóricas en el primer ciclo comparado con el último ciclo monitorizado. En la Tabla 5.52 se detallan los resultados de comparación de proporciones de las variables de toxicidad categóricas.

Tabla 5.52. Comparación del porcentaje de toxicidades en primer ciclo frente al último ciclo monitorizado para sunitinib.

Toxicidades CTCAE	Primer ciclo			Último ciclo			Estadístico de contraste		
	%	n	IC (95%)	%	n	IC (95%)	χ^2	gl	p
Fatiga 1G	0	0	-	33,3	1	0,1-0,9	1,905	1	0,375
Fatiga G2	20	1	0,0-0,8	0	0	-	0,686	1	0,625
Rash	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Diarrea G1	20	1	0,0-0,8	33,3	1	0,1-0,9	0,178	1	0,643
Diarrea G2	20	1	0,0-0,8	0	0	-	0,686	1	0,625
Dolor abdominal G1	20	1	0,0-0,8	0	0	-	0,686	1	0,625
Dolor abdominal G2	20	1	0,0-0,8	0	0	-	0,686	1	0,625
Hipertensión	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Mucositis	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Anemia G1	100	5	-	66,6	2	0,1-1	1,905	1	0,375
Neutropenia	0	0	-	0	0	-	-	-	-
Plaquetopenia G1	20	1	0,0-0,8	33,3	1	0,1-0,9	0,178	1	0,643
IR G1	60	3	0,1-0,9	33,3	1	0,1-0,9	0,533	1	0,500
IR G2	20	1	0,0-0,8	33,3	1	0,1-0,9	0,178	1	0,643

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IC: intervalo de confianza, G: grado, gl: grados de libertad, p: p-valor, χ^2 : Chi-cuadrado.

En los siguientes diagramas (Figura 5.41), se puede observar la relación entre las distintas variables continuas (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina) y la C_{min} . Se muestra de forma resumida en cada diagrama de la Figura 5.41, la significación estadística para cada una de las variables. Como se puede interpretar, no existe una asociación lineal estadísticamente significativa, entre las variables Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina con la C_{min} .

**Figura 5.41.** Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{min} para sunitinib

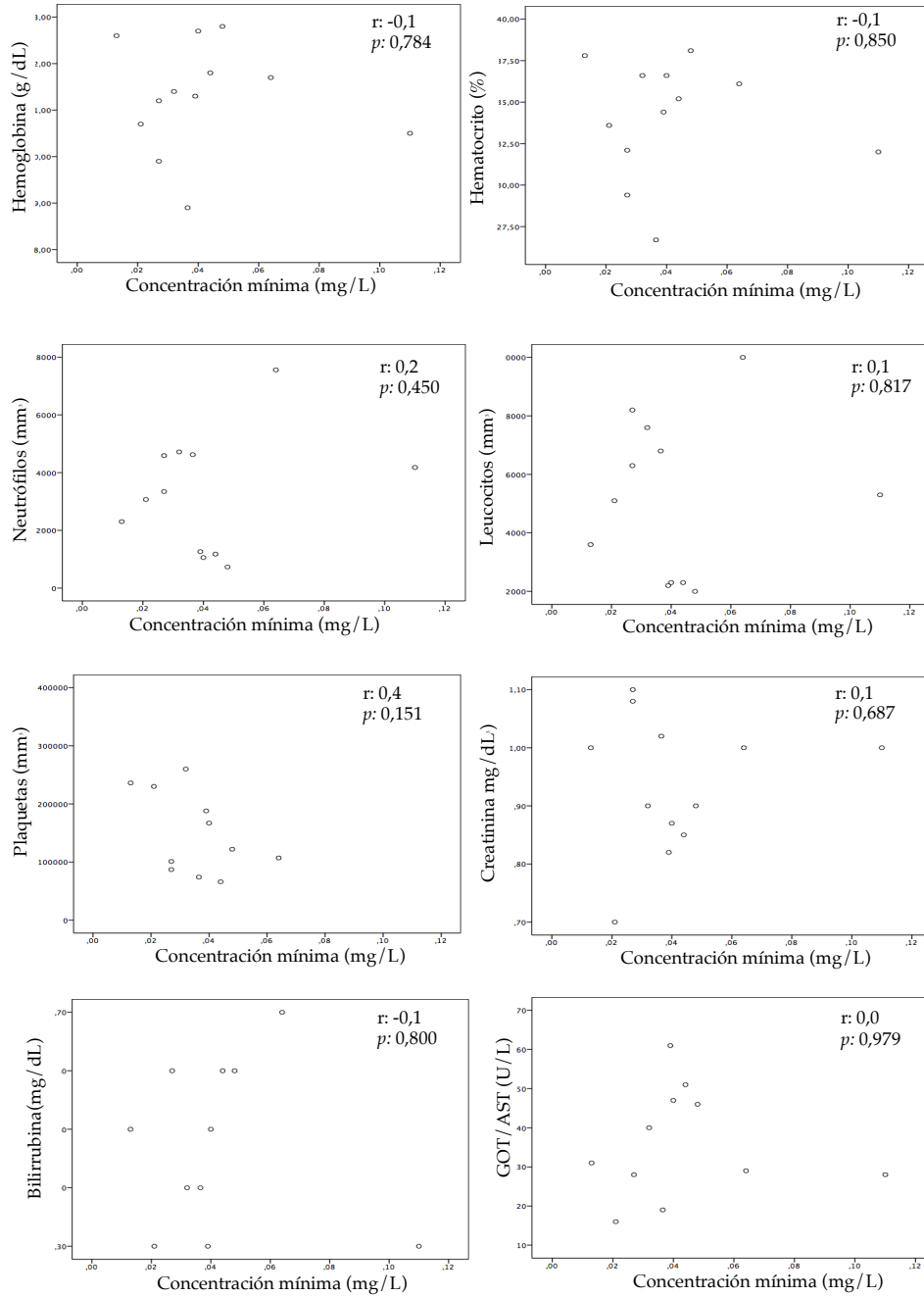


Figura 5.41. (continuación). Diagramas de dispersión parámetros analíticos y C_{\min} para sunitinib.

Para las toxicidades definidas como variables categóricas (fatiga grado 1, rash, diarrea, dolor abdominal grado 2, hipertensión y mucositis), no se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{min} en los pacientes que presentaban la toxicidad y los que no, mediante *t de student*. Sin embargo, para las variables categóricas fatiga grado 2 ($d=0,01$; $g=14$; $p=0,011$) y dolor abdominal grado 1 ($d=-0,01$; $g=14$; $p=0,011$), se han encontrado diferencias significativas entre la media de C_{min} . En la Tabla 5.53 se muestran los valores de significación para cada una de las variables.

Tabla 5.53. Comparación de las C_{min} en los pacientes con y sin cada una de las toxicidades para sunitinib.

Toxicidades CTCAE	C_{min} media pacientes sin toxicidad (mg/L)	C_{min} media pacientes con toxicidad (mg/L)	Estadístico de contraste		
			d	t (gl)	p
Fatiga grado 1	0,04	0,04	0,01	0,69 (14)	0,498
Fatiga grado 2	0,03	0,07	-0,04	-2,92 (14)	0,011
Rash	0	0	-	-	-
Diarrea grado 1	0,04	0,05	-0,01	-0,85 (14)	0,407
Diarrea grado 2	0,04	*	-	-	-
Dolor abdominal grado 1	0,03	0,07	-0,04	-2,92 (14)	0,011
Dolor abdominal grado 2	0,04	*	-	-	-
Hipertensión	0	0	-	-	-
Mucositis grado 2	0,04	0,04	-0,00	-0,16 (14)	0,876
Anemia grado 1	0,03	0,05	-0,01	-1,25 (14)	0,231
Anemia grado 2	0,04	0,03	0,01	0,59 (14)	0,562
Neutropenia	0	0	-	-	-
Plaquetopenia grado 1	0,04	0,04	-0,00	-0,10 (14)	0,923
Plaquetopenia grado 2	0,04	0,04	0,00	0,02 (14)	0,985
IR grado 1	0,04	0,04	-0,01	-0,51 (14)	0,620
IR grado 2	0,04	0,04	0,00	0,19 (14)	0,848

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events d: diferencia de medias, t: estadístico *t-Student*,

gl:grados de libertad, p: p-valor

*El valor de C_{min} indetectable.

5.6.2.6. Casos clínicos

En el presente apartado de la Memoria se muestran de forma detallada 2 casos clínicos de pacientes en tratamiento con sunitinib incluidos en el estudio. Los casos clínicos pertenecen a los pacientes nombrados en la base de datos como: individuo 58 (ID:58) e individuo 61 (ID:61).

➤ **Caso clínico ID:58**

Paciente mujer de 72 años, con diagnóstico de cáncer de colon que había recibido una línea previa al tratamiento con sunitinib. Se realizó el estudio genético del tumor por microarrays detectándose la expresión de genes para dianas terapéuticas de sunitinib, por lo que se administró este fármaco. En el momento de la prescripción de sunitinib, no se tenían datos del tratamiento domiciliario del paciente. Inició sunitinib a dosis reducida de 25 mg/24 horas ya que la paciente presentaba diarrea grado 1 en el momento del inicio. Tras alcanzar el estado estacionario se realizó una monitorización, como se observa en el gráfico de primer ciclo monitorizado (Figura 5.42), la paciente presentó valores de AUC un 114% superior a los valores del AUC diana (0,7 mg h/L) (270), , por lo que se recomendó disminuir la dosis diaria a la mitad o bien mantener los 25 mg pero ampliando el intervalo posológico a 48 horas. Posteriormente se realizaron 3 monitorizaciones con la dosis de 25 mg/48 horas y en todos ellos el valor de AUC estuvo cercano al AUC diana descrito en la literatura. En el último ciclo monitorizado, como podemos observar en el gráfico el valor del AUC fue de 0,93 mg^{*}h/L. Esta dosis se mantuvo hasta el éxitus de la paciente tres meses después de la última monitorización.

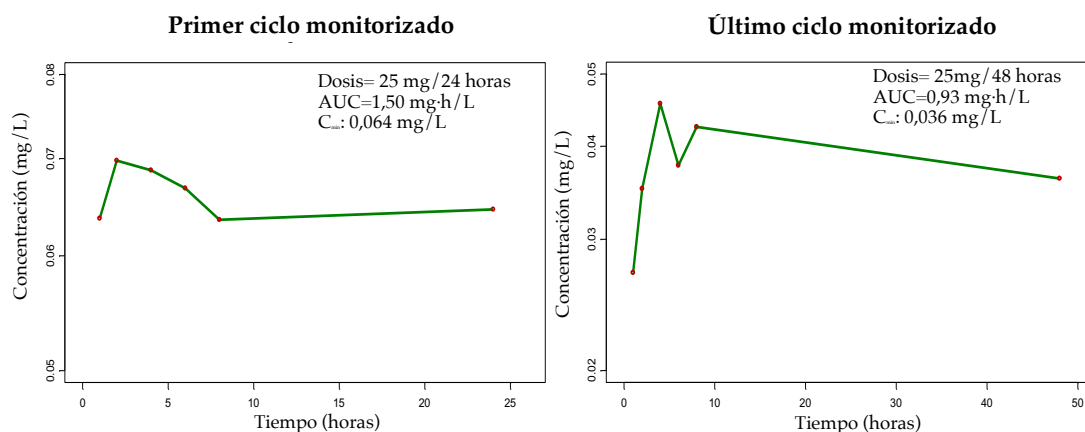


Figura 5.42. Perfil de concentraciones plasmáticas de sunitinib frente al tiempo en primer y último ciclo monitorizado del individuo 58.

➤ **Caso clínico ID:61**

Paciente mujer de 56 años, con diagnóstico de cáncer de mama que había recibido 4 líneas previas al tratamiento con sunitinib. Tras realizarse el estudio genético del tumor por microarrays se detectó la expresión de genes para dianas terapéuticas de sunitinib, por lo que se administró este fármaco. En el momento de la prescripción de sunitinib, la paciente no tomaba ningún tratamiento domiciliario. Inició sunitinib a dosis de 50 mg al día. Tras alcanzar el estado estacionario con sunitinib 50 mg al día, se realizó una monitorización en la que se detectaron concentraciones plasmáticas de sunitinib por encima del AUC diana (0,7 mg h/L). Como se puede observar en el gráfico primer ciclo monitorizado de la Figura 5.43, el AUC fue un 277%, superior al valor diana, por lo que se recomendó disminuir la dosis diaria a la mitad (12,5 mg/día) y volver a realizar un control. Tras 2 monitorizaciones con dosis de 12,5 mg/día de sunitinib, el AUC se encontró por debajo del valor diana (AUC=0,41 mg·h/L), por lo que se recomendó aumentar la dosis a 25 mg diarios y volver a controlar. Con la dosis de 25 mg/día y tras dos monitorizaciones en las que se alcanzaron valores adecuados de AUC (1,05 mg·h/L y 1,18 mg·h/L, respectivamente), la paciente presentó toxicidades, fatiga grado 2 y diarrea grado 1. Con motivo de estas toxicidades, y con el objetivo de aumentar la absorción de sunitinib y con ello la exposición al fármaco, se decide asociar zumo de pomelo para poder disminuir la dosis del fármaco a 12,5 y así reducir la toxicidad. Con la dosis de 25 mg al día y la ingesta de zumo de pomelo se consiguió un aumento la absorción y se pudo bajar la dosis de sunitinib a 12,5 al día combinado con la ingesta de zumo de pomelo obteniendo un AUC con un valor adecuado (AUC=0,94 mg·h/L). Se mantuvo esta dosis hasta progresión un mes tras la última monitorización.

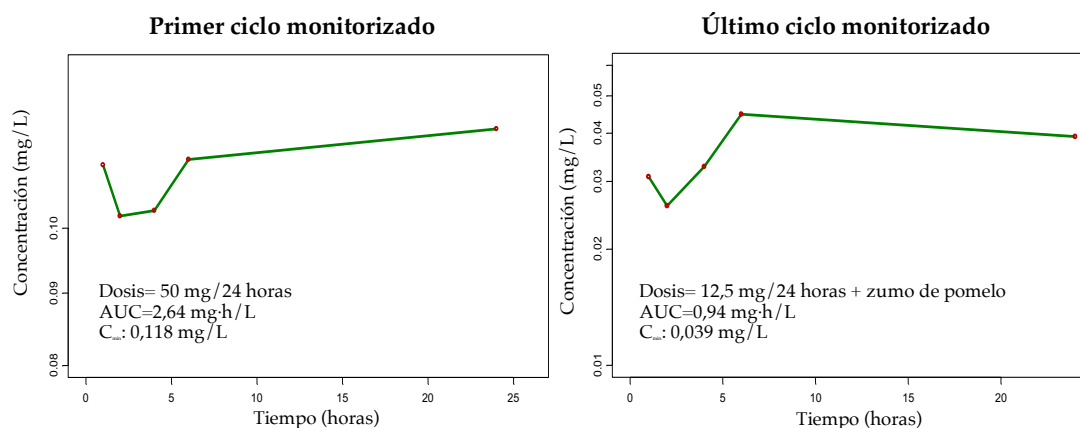


Figura 5.43. Perfil de concentraciones plasmáticas de sunitinib frente al tiempo en primer y último ciclo monitorizado del individuo 61.

Como se puede observar, la dosis de 50 mg/día de sunitinib, no fue la adecuada para esta paciente, ya que se encontraba sobredosificada. Además, la monitorización ha permitido el uso de zumo de pomelo como estrategia para alcanzar niveles óptimos del fármaco y disminuir la dosis de sunitinib para controlar las toxicidades.

5.7. SUBGRUPOS TOXICIDADES TKIs

Para cada uno de los fármacos, se ha realizado el estudio comparativo de la presencia o no de toxicidades dependiendo de si los niveles de exposición al fármaco superaban o no a los valores diana descritos en la literatura científica. En la Figura 5.44, se muestran el número de pacientes de cada TKI, divididos en 4 grupos dependiendo de si la C_{min} se encontraba por encima de la concentración diana y si presentaban toxicidades o no. Las concentraciones diana utilizadas son las reflejadas en la bibliografía, para erlotinib 500 mg/L, imatinib 1000 mg/L, lapatinib 0,3 mg/L, pazopanib 20 mg/L, sorafenib 4,78 mg/L y sunitinib 50 mg/L, respectivamente (90,295). Como se observa en la Figura 5.44, los pacientes han sido divididos en 4 grupos, tanto en el primer ciclo monitorizado como en el último ciclo monitorizado, y dentro de cada grupo se dividen según el tratamiento con los diferentes TKIs.

En el grupo 3, donde las concentraciones se encuentran por encima de valor establecido como diana en la bibliografía y sin toxicidad, los pacientes tendrán más probabilidad de alcanzar una respuesta óptima al tratamiento. Para los pacientes del grupo 1, donde las concentraciones de fármaco están por debajo del objetivo y no presentan toxicidad, los pacientes se podrían beneficiar de aumentos de dosis guiados por la TDM. En el grupo 2, donde las concentraciones están por debajo del nivel objetivo y aun así presentan toxicidades, también podrían beneficiarse de los ajustes de dosis, aunque probablemente la TDM no sería muy eficaz ya que las toxicidades pueden limitarnos para realizar aumentos de dosis. Y para los pacientes del grupo 4, donde las concentraciones están por encima del objetivo y además presentan toxicidades, existe un gran riesgo de discontinuación del tratamiento debido a las toxicidades, por lo que la TDM puede ser de gran ayuda para guiar disminuciones de dosis, pero sin llegar a disminuir la concentración por debajo del valor objetivo. Por lo tanto, los pacientes que más se beneficiarían de la TDM serían aquellos con concentraciones por debajo de niveles terapéuticos y que no presentan toxicidades y aquellos con niveles por encima de intervalo terapéutico y que presentan toxicidades (grupos 1 y 4). En los pacientes del estudio, el % medio tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado que pertenecerían a los grupos 1 y 4, y que por tanto se podrían beneficiar de la TDM, sería 55,8%, 69,3%, 52,1%, 46,9%, 43,2% y 36,6% para erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib, respectivamente.

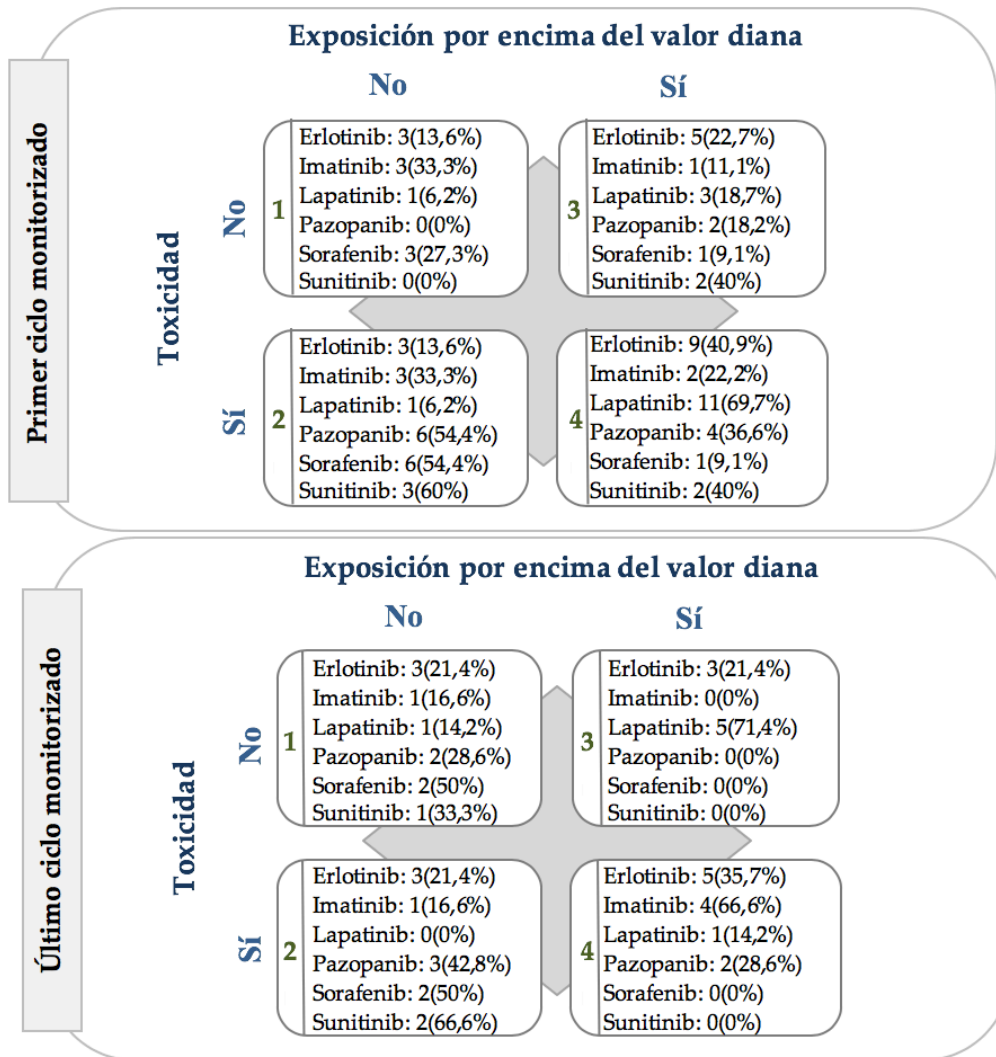


Figura 5.44. Distribución de pacientes con o sin toxicidad según la exposición al fármaco.

VI - DISCUSIÓN

VI – DISCUSIÓN

La TDM tiene como principal objetivo maximizar la efectividad terapéutica de los tratamientos reduciendo a su vez la toxicidad iatrogénica producida por estos. La evidencia científica de la TDM en el caso de las terapias dirigidas va siendo cada vez más numerosa ya que son fármacos de elevado coste y toxicidad y que, además, se administran a dosis fijas. A pesar de que para la mayor parte de los agentes de quimioterapia clásica es conocida la relación entre la toxicidad y la eficacia con la exposición al fármaco, para los nuevos fármacos oncológicos orales no existe tanta evidencia. A pesar de que los TKIs presentan una elevada variabilidad en su farmacocinética, que se traduce en una elevada variabilidad inter e intraindividual en la exposición al fármaco (90,91), se administra la dosis estándar descrita en las Fichas Técnicas de los fármacos a todos los pacientes. Esta elevada variabilidad depende, entre otros factores, de la variabilidad en la biodisponibilidad (dependiente de la absorción gastrointestinal y del efecto del primer paso hepático en algunos casos) y de los complejos procesos de metabolismo que pueden verse afectados por diversos factores genéticos, interacciones fármaco-fármaco, interacciones fármaco-alimento o incluso hábitos como el tabaco o el alcohol. Por otro lado, alguno de los TKIs, son sustratos de transportadores como bombas de eflujo y transportadores de membrana, que pueden inhibir su propio metabolismo de fase I y fase II (302), haciendo impredecible conocer sus concentraciones plasmáticas reales (43). En los ensayos clínicos no se identificaron todos estos escenarios que se observan en la vida real, ya que pacientes con dietas específicas, intervalos de dosificación variables o pacientes con medicación concomitante son excluidos de los mismos. Con respecto a la toxicidad, muchas han sido detectadas recientemente por los estudios post-comercialización. Estas toxicidades por si mismas tienen morbilidades que puede reducir la eficacia de estos fármacos, por incumplimiento y disminución de adherencia a los tratamientos, por lo que podemos predecir las toxicidades mediante la TDM y así mejorar la adherencia al tratamiento (303).

Es necesario destacar que en el presente estudio se han incluido casos de pacientes de vida real. Estos son pacientes con una elevada variabilidad en cuanto

al tipo de tumor, estadios de enfermedad, pretratamientos, duración de tratamiento, etc. En este tipo de población, la variabilidad en la exposición al fármaco, puede ser mucho mayor que en los ensayos clínicos y por lo tanto la respuesta al tratamiento, tanto en términos de eficacia como de toxicidad, puede mostrar una variabilidad mucho más amplia. Por lo tanto, a través de estudios observacionales de TDM en casos de vida real, como es el caso del presente estudio, se puede detectar la influencia de los diferentes factores sobre la exposición y toxicidad de los tratamientos con TKIs. Además de evidenciar el valor añadido de la TDM de este grupo terapéutico en la práctica clínica rutinaria.

6.1. ERLOTINIB

6.1.1. Muestra de estudio en tratamiento con erlotinib

La población incluida en el presente estudio, incluye a 22 pacientes en tratamiento con erlotinib (63,6 % de hombres y 36,4% de mujeres) que presentan una media de edad de 63 años. Estos pacientes fueron pretratados, en su mayoría, con líneas previas de tratamiento (55,5%). El tipo de tumor principal es el carcinoma de pulmón (72,7%), seguido de carcinoma de cérvix, páncreas o esófago, entre otros. Debido a las variables características de la población las pautas posológicas en los ciclos de tratamiento monitorizado han variado desde por ejemplo la toma de 100 mg/día en unos pacientes hasta 350 mg/48 horas en otros casos. Dicha variabilidad en la población contrasta con la población del estudio realizado por Lankheet y col. (295), cuya población incluye un total de 41 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón y que recibieron la dosis de erlotinib desde 25 mg/día hasta 150 mg/día. En este estudio solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, a diferencia del presente estudio donde se incluyeron todos los pacientes tratados con erlotinib con TDM.

6.1.2. Monitorización terapéutica de erlotinib

6.1.2.1. Exposición a erlotinib

Tras la monitorización de un total de 55 ciclos se ha observado que las concentraciones plasmáticas normalizadas por la dosis en los distintos tiempos de

muestreo, tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado, muestran una gran variabilidad (CV medio primer ciclo: 46,2% vs CV medio último ciclo: 43,9%). Esto puede explicarse por las características propias de los TKIs, ya que erlotinib se administra por vía oral y su absorción depende de si se administra o no de forma conjunta con alimentos, de la administración concomitante de fármacos que modifican el pH, del metabolismo presistémico a nivel intestinal, de los transportadores de membrana, de la unión a proteínas plasmáticas, del metabolismo hepático a través del citocromo CYP3A4 principalmente y de la excreción biliar mediada por transportadores. Además de todo esto, el cumplimiento terapéutico puede variar entre los pacientes o incluso en un mismo paciente (2,3,43,302).

La variabilidad en la exposición a erlotinib entre pacientes encontrada en la bibliografía, muestra datos para C_{min} , AUC y para Cl oral aparente de 36-76%, 18-156% y 10-129%, respectivamente (58,67,79,80,94,96,98,100,304-320). En el análisis realizado por Lankheet y col., se muestra un CV entre las C_{min} de los pacientes de un 40,1% para erlotinib, dato muy similar al CV medio que del presente estudio tanto para el primer ciclo como para el último ciclo monitorizado (46,2% y 43,9%, respectivamente) (295). Además, en el Informe de Evaluación Pública (EPAR) de erlotinib, detalla un CV del AUC que va desde el 16% al 24% en personas sanas. Por lo tanto, los pacientes incluidos en el presente estudio muestran una variabilidad en la exposición al fármaco comparable a la observada en otros estudios. Dicha variabilidad puede estar influenciada por la adherencia del paciente al tratamiento, la medicación concomitante o las líneas previas de tratamiento recibidas, entre otros factores (295).

6.1.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Las modificaciones de dosis de erlotinib que se han realizado en el presente estudio mediante TDM han sido tanto al alza (en el 38,2% de los ciclos monitorizados) como a la baja (en el 3,6% de los ciclos monitorizados), dependiendo de la exposición del paciente al fármaco y de los niveles alcanzados respecto al intervalo de predicción poblacional del 50% estimado. En el 38,2% de los ciclos monitorizados las concentraciones plasmáticas se encontraban por debajo

del intervalo de predicción poblacional del 50% definido para erlotinib. La modificación de la dosis en estos pacientes ha supuesto un aumento medio del 46,6% de la misma en el último ciclo monitorizado respecto al primero.

Los datos sobre pacientes infradosificados del presente estudio que se acaban de mostrar difieren de los obtenidos por Lankheet y col (295). En este caso los autores emplearon la concentración en sangre de erlotinib de 500 mg/L como concentración diana (58). De las 99 concentraciones medidas para los pacientes en tratamiento con erlotinib, solo 11 (11,1%) se encontraron por debajo de la concentración plasmática diana, mientras que 88 (88,9%) se encontraban por encima, por lo que el porcentaje de pacientes infradosificados en este estudio fue menor que en nuestro caso. En este estudio, todos los pacientes incluidos tuvieron diagnóstico de cáncer de pulmón, por lo que esto podría justificar este porcentaje menor de pacientes infradosificados.

Por otro lado, las recomendaciones de modificación de dosis de los informes de monitorización farmacoterapéuticos emitidos, fueron valoradas junto al clínico en la consulta de oncología para evaluar si las condiciones del paciente eran favorables para realizar el aumento o la disminución de dosis propuesta en base a la exposición a erlotinib y a la posible toxicidad desarrollada. Fueron aceptadas las recomendaciones de modificación de dosis en el 98,1% de los ciclos monitorizados.

Tal y como detalla la Ficha Técnica de erlotinib (57), la dosis recomendada para pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico, es de 150 mg/día y para cáncer de páncreas, de 100 mg/día. En el presente estudio los pacientes iniciaron con las dosis estándar, pero en el último ciclo, 5 de ellos, recibían dosis por encima de las recomendadas ya que con las dosis estándar no podían alcanzar niveles terapéuticos dentro del rango óptimo. Desde un punto de vista farmacocinético, el ajuste de dosis de erlotinib solo es recomendado en Ficha Técnica, cuando se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP3A4, inhibidores del CYP1A2 o en pacientes fumadores. Así, se puede observar en el presente estudio que son necesarios ajustes de dosis basados en TDM en diversas situaciones en las que no se alcanzan niveles terapéuticos óptimos, siempre y cuando el estado del paciente lo permita y no solo en aquellas situaciones descritas en Ficha Técnica.

6.1.2.3 Descripción exposición-características basales

Aunque en el presente estudio los pacientes mostraban peso, talla y BSA variable, todos los pacientes fueron tratados con las dosis estándar de erlotinib. Sin embargo, no se observó efecto de las variables Peso, Talla o la BSA sobre la C_{\min} plasmática observada en los pacientes en estudio. Tampoco se observó influencia de la edad y el sexo en dichas concentraciones.

En los pacientes estudiados por Lankheet y col. tampoco se encontró influencia de estas variables sobre las concentraciones plasmáticas de los pacientes (295). Esto también coincide con otros estudios poblacionales, donde no se encontraron influencias significativas. Estos estudios incluyeron 1859 pacientes con CPNM (68), 291 pacientes con CPNM (57), 204 pacientes con cáncer de páncreas (57) y por último otro con 80 pacientes con CPNM (73).

6.1.2.4 Descripción exposición-eficacia

En los estudios publicados en la literatura científica no se evidencia de forma unánime una correlación clara entre la exposición a erlotinib y la respuesta clínica observada (91). Mientras que hay autores que describen en sus trabajos una correlación estadísticamente significativa entre la eficacia del tratamiento con erlotinib y la exposición al fármaco (86,87), hay otros que únicamente apuntan una tendencia o relación no significativa estadísticamente entre ambos parámetros (87,89).

El estudio preclínico llevado a cabo por Hidalgo y col. (58) sugirió que una C_{\min} diana superior a 500 mg/L en humanos sería adecuada para la inhibición de los receptores EGFR, con lo que esta concentración diana ha sido empleada posteriormente en otros estudios como concentración diana de eficacia clínica.

Los parámetros de eficacia determinados en el presente estudio, SLP y SG, han presentado valores similares en cuanto a SLP y mayores en cuanto a SG a los publicados por otros autores en la literatura científica. Así, mientras que la mediana de los parámetros SLP y SG descritos en los pacientes es de 8 meses y 32 meses, respectivamente, en otros estudios como el de Soulieres y col. realizado en 115 pacientes de CECyC, se determinó una SLP y una SG de 9,6 meses y 6 meses (89). Motoshima y col. describen en 26 pacientes de CPNM una SLP y SG de 6,3 meses

y 16,9 meses respectivamente (87). Estas diferencias pueden ser debidas al menor número de pacientes reclutados en el presente estudio para erlotinib, a la complejidad y patogenia de base de los mismos y al tiempo de seguimiento.

En análisis realizado en el presente estudio no ha mostrado relación estadísticamente significativa entre los valores de C_{min} normalizados por la dosis con la SLP ($p=0,630$) o entre los valores de C_{min} normalizados por la dosis con la SG ($p=0,593$). De la misma forma, Tiseo y col. en su estudio de 56 pacientes con CPNM, no encontraron relación significativa entre presentar un valor de C_{min} de erlotinib igual o superior a 4,6 nmol/ml o mostrar una mayor toxicidad cutánea (los pacientes con una mayor toxicidad cutánea, tuvieron mejores resultados de tratamiento) con una mejora de la SG ($p=0,351$) o de la SLP ($p=0,127$) (86). En otro estudio de fase II para 16 pacientes de CPNM, las C_{min} se midieron el día 2 y 8 de tratamiento. El cociente entre la C_{min} día 8 y la C_{min} día 2, representaba la acumulación de erlotinib a lo largo del tiempo. Un cociente alto, se relaciono con un bajo metabolismo de erlotinib y por lo tanto con una mayor exposición. En el análisis demostraron relación entre un alto cociente C_{min} día 8/ C_{min} día 2 y una mayor SLP ($p=0,004$). Sin embargo, no pudieron demostrar esta relación con la SG (87). Otro estudio de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, evaluaron tres rangos de muestras dependiendo del tiempo transcurrido la ingesta de la dosis del fármaco, en 42 pacientes la C_{min} entre las 20 y las 25 horas tras la dosis, en 77 pacientes la C_{max} entre las 2 y las 5 horas tras la dosis o en 47 pacientes, la concentración entre las 5 a las 10 horas tras la dosis. La mediana de la concentración entre las 5 y las 10 horas tras la dosis para erlotinib, predijo una mejor SG ($p=0,021$) (89).

Por otro lado, un parámetro que está relacionado con la exposición al fármaco y el beneficio clínico en erlotinib es el desarrollo o no de toxicidad cutánea (rash). Por ejemplo, en el estudio presentado por Soulieres y col. (89) se evidenció una mayor SG en pacientes que presentaron un rash cutáneo con grado ≥ 2 ($p=0,045$, $n=115$). Además, la C_{min} en este grupo de pacientes que desarrolló toxicidad (grado ≥ 2) fue superior, aunque no estadísticamente significativa) a la C_{min} de los pacientes con un grado de rash inferior a 2 (1097-1126 mg/L frente a 803 mg/L, $p=0,49$).

6.1.2.5 Descripción exposición-toxicidad

No se encontraron diferencias significativas en los principales parámetros analíticos relacionados con toxicidad (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina), en el primer ciclo monitorizado con respecto al último, al igual que con las propias toxicidades definidas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, neutropenia, plaquetopenia e IR). Con respecto a la gravedad de las toxicidades, aquellas más graves, grado 3, fueron mayoritarias en el primer ciclo monitorizado (rash, mucositis y plaquetopenia), antes de realizar la TDM y ajuste de dosis, con respecto al último ciclo monitorizado (13,6% frente a 7,1%, 4,5% vs 0% y 4,5% frente a 0%, respectivamente). El rash cutáneo grado 2, fue la única toxicidad grave observada en un mayor porcentaje de pacientes en el último ciclo monitorizado (13,6% en el primer ciclo monitorizado frente a 14,3 en el último ciclo monitorizado). Esto puede ser debido, como se muestra en diversos estudios, a la relación entre el rash cutáneo producido por erlotinib y la respuesta tumoral, por lo que el rash es un marcador potencial de actividad (70,93,321,322).

Con respecto a la relación del rash cutáneo con la C_{min} , en el presente estudio, no se encontró relación significativa entre los distintos grados de rash cutáneo y la C_{min} (rash G1 $p=0,870$, rash G2 $p=0,746$ y rash G3 $p=0,374$), sin embargo, en la bibliografía podemos encontrar estudios que si muestran una relación entre ambos parámetros. En un estudio fase II de 57 pacientes con CPNM, la SG de pacientes con rash grado 2 fue de 19,6 meses, mientras que para rash grado 1 la SG fue de 8,5 meses y para los pacientes que no presentaron rash la SG fue de 1,5 meses (92). En diversos trabajos se muestran resultados similares (65,86,88,89,93–99). Aunque los estudios muestran relación entre los parámetros farmacocinéticos y la eficacia, y entre la toxicidad y la eficacia del tratamiento, no en todos los casos se relacionó los parámetros farmacocinéticos con la toxicidad (86–89). Esto nos indica que el rash cutáneo no es simplemente un reflejo de la exposición a erlotinib, en concordancia a los resultados obtenidos en el presente trabajo. El mayor estudio para determinar esta relación se hizo en 339 pacientes de CPNM, demostrando relación entre la AUC_{0-24} y C_{max} con la aparición de rash. Sin embargo, no se consideró relevante la correlación ya que existía una gran superposición de AUC_{0-24} y C_{max} entre los pacientes con y sin toxicidad (68).

Se ha analizado la relación entre la C_{\min} y los distintos parámetros analíticos relacionados con las toxicidades, así como con el resto de las toxicidades definidas con sus distintos grados. No existe correlación significativa entre los parámetros analíticos recogidos y la C_{\min} , excepto para la Fosfatasa alcalina ($p=0,025$). En este caso la relación observada es inversamente proporcional, a mayores valores de C_{\min} , menores valores de Fosfatasa alcalina.

Respecto al resto de variables de función hepática, GOT y GPT, no se relacionaron con una mayor C_{\min} , al igual que en el trabajo realizado por Lankheet y col. quienes definen una tendencia de concentraciones plasmáticas más altas de erlotinib relacionadas con el incremento de la actividad en suero de GOT y GPT, pero no existen diferencias estadísticamente significativas (295).

Existen otros estudios que muestran la relación entre parámetros farmacocinéticos del erlotinib y la función hepática, aunque en ninguno de ellos lo relaciona con concentraciones plasmáticas. En un estudio de pacientes con tumores sólidos, tratados con erlotinib, se diferenciaron tres cohortes diferentes: $n=3$ (GOT > 3 veces los límites normales), $n=30$ (bilirrubina directa entre 1-7 mg/dL), y $n=3$ (albumina < 2,5 gr/dL). Esto se comparó con sujetos sin signos de disfunción hepática, pero con niveles aumentados de creatinina. En las tres cohortes de pacientes con disfunción hepática, se encontró aumentado el $t_{1/2}$ y el aclaramiento oral aparente para erlotinib, comparado con los pacientes con la creatinina aumentada pero sin disfunción hepática (80). De acuerdo con estos resultados, otro estudio farmacocinético identificó los niveles de bilirrubina total como un cofactor de alto impacto en la variabilidad interindividual del aclaramiento oral aparente y el volumen de distribución oral aparente de erlotinib (68). Estos resultados, llevaron a la recomendación de ajuste de dosis de erlotinib en insuficiencia hepática.

No se han encontrado diferencias significativas entre las toxicidades recogidas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia y plaquetopenia, $p>0,013$) con la C_{\min} . Sin embargo, si existe una relación significativa de los pacientes que presentan C_{\min} más altas con aquellos que presentan IR grado 1. En la bibliografía, no hemos encontrado estudios que relacionen estos parámetros (IR y C_{\min}), aunque parece lógico pensar que, ya que solo el 9% de una dosis única se elimina por la orina (72), que no exista relación entre la función renal y los parámetros farmacocinéticos de erlotinib. En un estudio

se comparo el $t_{1/2}$ y el aclaramiento oral aparente de erlotinib en pacientes con disfunción renal y en pacientes con función renal normal y el resultado fue similar en ambos grupos de pacientes, no encontrándose diferencias significativas entre el valor de creatinina y el valor de aclaramiento renal con el aclaramiento oral aparente del fármaco (80). En los pacientes analizados en el presente estudio, aunque encontramos asociación significativamente estadística, no parece muy relevante clínicamente, ya que de los 10 pacientes que presentaron IR grado 1, los 10 pacientes ya la presentaban al inicio del estudio, es decir en el primer ciclo monitorizado.

6.2. IMATINIB

6.2.1. Muestra de estudio en tratamiento con imatinib.

La población incluida en el presente estudio, incluye a 9 pacientes en tratamiento con imatinib (33,3 % de hombres y 66,7% de mujeres) que presentan una media de edad de 50,8 años. Estos pacientes fueron tratados, en su mayoría, con imatinib como primera línea de tratamiento (55,5%). El tipo de tumor principal es el GIST (44,4%), seguido de sarcoma, parótidas o cérvix. Debido a las variables características de la población, las pautas posológicas en los ciclos de tratamiento monitorizado han variado desde la toma de 200 mg/día en unos pacientes hasta 400 mg/8 horas en otros casos. Dicha variabilidad en la población contrasta con la población del estudio realizado por Lankheet y col. (295), cuya población incluye un total de 36 pacientes, 35 con diagnóstico de GIST y 1 con diagnóstico de LLC que recibieron la dosis de imatinib de 200 mg/día hasta 400 mg/12h. En este estudio solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de GIST y LLC, a diferencia del presente estudio donde se incluyeron todos los pacientes tratados con imatinib con TDM.

6.2.2. Monitorización terapéutica de imatinib.

6.2.2.1. Exposición a imatinib.

Tras la monitorización de un total de 55 ciclos se ha observado que las concentraciones plasmáticas normalizadas por la dosis en los distintos tiempos de

muestreo, tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado, muestran una gran variabilidad (CV medio primer ciclo: 48,91% vs CV medio último ciclo: 50,84%). Al igual que para otros TKIs, esta variación puede explicarse ya que imatinib se administra de forma oral, su absorción depende de si se administra o no junto a alimentos, del metabolismo presistémico a nivel intestinal, de los transportadores de membrana, de la unión a proteínas plasmáticas, del metabolismo hepático a través del citocromo CYP3A4 y CYP3A5 principalmente. Además de todo esto, el cumplimiento terapéutico puede variar entre los pacientes o incluso en un mismo paciente (2,3,43,302).

La variabilidad en la exposición a imatinib entre pacientes encontrada en la bibliografía, muestra datos para C_{min} y AUC de 25-64% y 21-66%, respectivamente (42,112,115-117,121,122,144,145,149,157,323-329). Cuatro de estos estudios muestran una variabilidad de C_{min} intrapacientes en un rango que va desde el 19% al 27%, mientras que la variabilidad de C_{min} interpaciente va desde el 37% al 47% (42,328-330). Otro estudio mostró una AUC con un rango de variabilidad desde 11,6% al 12,4% (331). En distintas poblaciones, el análisis farmacocinético, reveló que, el peso, la edad, el sexo, diagnóstico, AGP, albúmina, granulocitos, serie blanca, hemoglobina o gastrectomía, pueden ser factores que expliquen la variabilidad entre pacientes, pero no se han considerado necesarios ajustes en las dosis basados en estos parámetros (42,44,49,111,123,141-143,146,332,332). En el análisis realizado por Lankheet y col., se muestra un CV entre las C_{min} de los pacientes de 39,1% para imatinib, dato ligeramente inferior al CV medio encontrado en el presente estudio tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado en el presente estudio (48,91% y 50,84%) (295). Por lo tanto, los pacientes incluidos en el presente estudio, muestran una variabilidad en la exposición al fármaco comparable a la observada en otros estudios. Dicha variabilidad puede estar influenciada por la adherencia del paciente al tratamiento, la medicación concomitante o las líneas previas de tratamiento recibidas, entre otros factores como se puede extraer de otros trabajos como el de Lankheet y col.

6.2.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Las modificaciones de dosis de imatinib que se han realizado en el presente estudio mediante TDM han sido todas al alza. En el 31,8% de los ciclos monitorizados, las concentraciones plasmáticas se encontraban por debajo del intervalo de predicción poblacional del 50% establecido para imatinib. La modificación de la dosis en estos pacientes ha supuesto un aumento medio del 77,7% de la misma en el último ciclo monitorizado respecto al primero.

Los datos sobre pacientes infradosificados del presente estudio que se acaban de mostrar difieren de los obtenidos por Lankheet y col (295). En este caso los autores emplearon la concentración en sangre de imatinib de 1110 mg/L como concentración diana (58). De las 112 concentraciones medidas para los pacientes en tratamiento con imatinib a dosis que iban desde 200 mg/día a 400 mg/12 horas, 82 (73,2%) se encontraron por debajo de la concentración plasmática diana, mientras que solo 30 (26,8%) se encontraban por encima, por lo que el porcentaje de pacientes infradosificados en este estudio fue mayor (73,2% frente al 31,8% del presente estudio), lo que puede ser debido a que los pacientes incluidos en el estudio de Lankheet y col. eran pacientes que llevaban varios años en tratamiento con imatinib, y según el estudio de Eechoute y col. (158), tras 8 meses en tratamiento con imatinib, disminuye la exposición a imatinib debido a la inducción de las enzimas hepáticas. En el presente estudio, aunque entre las variables recogidas no se encuentra la fecha de fin del tratamiento con imatinib, si que podemos saber, que al menos 4 de los 9 pacientes monitorizados, fueron éxitos en el siguiente año de inicio del tratamiento por lo que el periodo de tratamiento y por tanto de seguimiento con imatinib fue menor que en estudios publicados previamente.

Por otro lado, las recomendaciones de modificación de dosis de los informes de monitorización farmacoterapéuticos emitidos, fueron valoradas junto al clínico en la consulta de oncología para evaluar si las condiciones del paciente eran favorables para realizar el aumento de dosis propuesta en base a la exposición a imatinib y a la posible toxicidad desarrollada. Fueron aceptadas las recomendaciones de modificación de dosis en el 100% de los ciclos monitorizados.

Tal y como detalla la Ficha Técnica de imatinib (107), la dosis recomendada pacientes adultos dependiendo de la indicación, va desde 100 a 800 mg/día. En el

presente estudio los pacientes iniciaron con las dosis estándar de imatinib, en el último ciclo todos recibían dosis dentro del rango recomendado en Ficha Técnica, aunque, 3 de ellos que recibían dosis mayores a las del primer ciclo ya que con las dosis iniciales no podían alcanzar niveles terapéuticos dentro del rango óptimo (ID: 24, ID: 28 e ID: 64). Desde un punto de vista farmacocinético, el ajuste de dosis de imatinib solo es recomendado en Ficha Técnica, cuando se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP3A4, pacientes con disfunción hepática o en IR (107). Como se ha evidenciado en el presente estudio, son necesarios ajustes de dosis basados en TDM en diversas situaciones en las que no se alcanzan niveles terapéuticos óptimos, siempre y cuando el estado del paciente lo permita y no solo en aquellas situaciones descritas en Ficha Técnica.

6.2.2.3. Descripción exposición-características basales.

A pesar de presentar una alta variabilidad en las variables Peso, Talla y BSA, todos los pacientes incluidos en el presente estudio fueron tratados con las dosis estándar de imatinib en el primer ciclo de monitorización realizado. El análisis de correlación de la variable Peso, Talla y BSA con la variable C_{min} plasmática no evidenció ninguna relación en los pacientes en estudio. Tampoco se observó influencia de la variable Edad y Sexo en dichas concentraciones.

Al igual que en el presente estudio, en el estudio realizado por Lankheet y col., las variables Peso, Talla o Edad no mostraron influencia sobre las concentraciones plasmáticas de los pacientes (295). Otros estudios, con respecto a la edad, mostraron un pequeño efecto de esta variable sobre la farmacocinética de imatinib, pero esto no existen datos suficientes, para dosificar el imatinib de forma diferente según el grupo de edad (49,106,111,141,142,145). Las dosis recomendadas en niños son comparables con las dosis en adultos (147). Igualmente en ancianos, pueden administrarse las dosis estándar de imatinib (141).

En el caso de la variable Peso, algunos estudios, consideran dicha variable como un importante co-factor para el aumento del aclaramiento oral aparente y el volumen de distribución oral aparente de imatinib (44,49,141–143). En pacientes con diagnóstico de GIST, el peso no influyó significativamente en el aclaramiento oral aparente, sin embargo, pacientes con LMC mostró incremento del aclaramiento oral aparente (12%) y del volumen de distribución oral aparente

(32%) conforme se duplicaba el peso del individuo. Aunque el peso podría explicar en parte la variabilidad interindividual de la exposición a imatinib, no hay suficientes datos para recomendar un ajuste de dosis de imatinib en función del peso corporal (49,148).

Lankheet y col., observaron un aumento de las concentraciones plasmáticas en el sexo femenino (+39%, $p > 0,05$). La influencia del sexo femenino en las concentraciones de imatinib, también está recogido en otros estudios (49,157). En el estudio de Widmer y col. el CI de imatinib se encontraba un 6% disminuido en mujeres con respecto a los hombres (49). Sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias significativas del sexo sobre parámetros de distribución (CI y Vd) de imatinib (44,111,141–143). En el presente estudio, como hemos mencionado, no se encontraron diferencias significativas en la C_{min} de imatinib normalizada por la dosis en ambos sexos, aunque el porcentaje de diferencia entre las C_{min} encontradas (0,74 mg/L varones frente a 1,11 mg/L mujeres) fue del 50%.

6.2.2.4. Descripción exposición-eficacia.

En el presente estudio, no se observó una relación significativa entre la C_{min} plasmática normalizada por la dosis en cada ciclo y la SLP y SG. Sin embargo, Demetri y col. (157), en un ensayo fase II de 73 pacientes con GIST, observaron que los pacientes con $C_{min} < 1100$ mg/L después de 29 días de tratamiento, presentaron un tiempo hasta progresión menor (11,3 meses) que los pacientes con C_{min} por encima de este nivel (> 30 meses, $p = 0,002$). Los pacientes con menor exposición a imatinib, mostraron una tasa global de beneficio (respuesta completa + respuesta parcial + progresión) más baja. Estos datos sugieren que es necesario alcanzar una C_{min} de imatinib para poder mantener la respuesta en pacientes con GIST. Otro estudio farmacocinético prospectivo, en el que se midieron C_{min} de imatinib, demostró una disminución de aproximadamente el 30% después de 3 meses de tratamiento (158). Por lo que sería aconsejable, repetir la monitorización farmacoterapéutica tras 3 meses de tratamiento. Widmer y col. demostraron la importancia de alcanzar niveles adecuados de imatinib para mantener las respuestas terapéuticas en un estudio de 38 pacientes con GIST (48). Sin embargo, este trabajo, sugirió que una exposición mantenida de imatinib, se asocia a una mejor respuesta, más que la exposición total a dicho fármaco.

A pesar de que la mayoría de resultados publicados, demuestran la relación entre las concentraciones plasmáticas alcanzadas de imatinib y la respuesta al fármaco, en el presente estudio no se ha evidenciado relación entre los valores de la C_{\min} de imatinib alcanzada y la SLP o SG debido posiblemente al bajo número de pacientes reclutado en tratamiento con imatinib.

6.2.2.5. Descripción exposición-toxicidad.

No se encontraron diferencias significativas en los principales parámetros analíticos relacionados con toxicidad (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina), en el primer ciclo monitorizado con respecto al último, al igual que con las propias toxicidades definidas (Fatiga, Rash, Diarrea, Dolor abdominal, Hipertensión, Mucositis, Anemia, Neutropenia, Plaquetopenia e IR). Con respecto a la gravedad de las toxicidades, aquellas más graves (grado 2), en concreto la anemia grado 2, fue mayoritaria en el primer ciclo, es decir antes de realizar la TDM y ajuste de dosis, con respecto al último ciclo monitorizado (22,2% en el primer ciclo monitorizado versus 16,7 en el ultimo ciclo monitorizado). La IR grado 2, fue la única toxicidad grave observada en un mayor porcentaje de pacientes en el último ciclo monitorizado (11,1% vs 33,3%), aunque debemos tener en cuenta, que, la IR crónica, esta descrita en Ficha Técnica como reacción adversa de frecuencia no conocida para imatinib (107).

Se ha explorado la relación entre la C_{\min} y los distintos parámetros analíticos relacionado con las toxicidades, así como con las toxicidades definidas con sus distintos grados. No existe correlación significativa entre los parámetros analíticos recogidos y la C_{\min} , excepto para la Hemoglobina y Hematocrito que encontramos una relación significativa e inversamente proporcional con la C_{\min} , es decir, a mayor C_{\min} menor valor de Hemoglobina y menor Hematocrito. Estos datos están en consonancia con los encontrados en la bibliografía. Un estudio mostró que niveles altos de C_{\min} (>3180 mg/L), se asociaron con mayor frecuencia de neutropenias, anemias y leucopenias en los primeros 3 meses de tratamiento y en menor grado a trombopenia (166). Un ensayo clínico fase III, en pacientes con GIST, mostro la relación entre la toxicidad hematológica, en concreto una disminución del % de neutrófilos y plaquetas relacionado con una mayor exposición de imatinib (AUC_{0-24})

(111). En otro trabajo, observaron que la tasa de discontinuación del tratamiento con imatinib relacionado con toxicidades tales como retención de fluidos, rash, mialgias y anemia, fue mayor en pacientes con altas C_{\min} (>1170 mg/L) de imatinib, en comparación con pacientes con niveles más bajos de imatinib (160).

No se han evidenciado diferencias significativas entre las toxicidades recogidas (fatiga, rash, diarrea, hipertensión, mucositis, anemia, neutropenia, plaquetopenia, o IR, $p>0,067$) con la C_{\min} . Sin embargo, si existe una relación significativa de los pacientes que presentan C_{\min} más altas con aquellos que presentan dolor abdominal grado 1. En el trabajo de Guilthor y col. encontramos que en toxicidades no hematológicas, se asociaron niveles más elevados de C_{\min} , con mayor frecuencia de todos los grados de rash, edema, nauseas, diarreas, vómitos, artralgias, mialgias y dolor en extremidades dentro de los tres primeros meses, por lo que el dolor abdominal relacionado con una mayor C_{\min} encontrado en los pacientes del presente estudio, se puede englobar en este mismo escenario (166).

6.3. LAPATINIB

6.3.1. Muestra de estudio en tratamiento con lapatinib

La población del presente estudio, ha incluido a 16 pacientes en tratamiento con lapatinib (25 % de hombres y 75% de mujeres) que presentan una media de edad de 54,5 años. Estos pacientes fueron pretratados, en todos los casos, con líneas previas de tratamiento (100%). El tipo de tumor principal es el cáncer de mama (62,5%), seguido GIST, páncreas, colon o esófago, entre otros. Debido a las variables características de la población las pautas posológicas en los ciclos de tratamiento monitorizado han variado desde por ejemplo la toma de 125 mg/día en unos pacientes hasta 1250 mg/día en otros casos. No existe en la literatura ningún trabajo en el que se incluya una población real similar a la que se le realiza TDM para lapatinib, con el que podamos comparar.

6.3.2. Monitorización terapéutica de lapatinib

6.3.2.1. Exposición a lapatinib

Tras la monitorización de un total de 35 ciclos, se ha observado que las concentraciones plasmáticas normalizadas por la dosis en los distintos tiempos de muestreo, tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado, muestran una gran variabilidad (CV medio primer ciclo: 60,7% vs CV medio último ciclo: 56,0%). Como ya se ha comentado en la presente Memoria para otros TKIs, debido a las propias características de este grupo de fármacos; administración oral, absorción condicionada por alimentos, metabolismo presistémico a nivel intestinal, transporte a través de membranas, alta unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático través del CYP3A4 y CYP3A5 principalmente y de la excreción biliar mediada por transportadores, se puede explicar la gran variabilidad observada para lapatinib (2,3,43,302).

La variabilidad en la exposición a lapatinib interpacientes encontrada en la bibliografía, muestra datos para C_{min} y AUC de 55-97% y 42-117%, respectivamente (33,170,173,175,180,333–342). Estos datos están en consonancia con los obtenidos en el presente estudio. Respecto a la variabilidad en la exposición intrapaciente, los datos del EPAR de lapatinib, muestran un CV del AUC entre el 30% y el 36% de media en personas sanas. No existen otros estudios en los que se haya medido la variabilidad. Por lo tanto, los pacientes incluidos en el presente estudio muestran una variabilidad interpaciente en la exposición al fármaco comparable a los escasos estudios disponibles en la bibliografía. Como han evidenciado otros autores para otros TKIs, esta variabilidad puede estar influenciada por la adherencia del paciente al tratamiento, la medicación concomitante o las líneas previas de tratamiento recibidas, entre otros factores (295).

6.3.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Las modificaciones de dosis de lapatinib que se han realizado en el presente estudio mediante TDM han sido tanto al alza (en el 14,3% de los ciclos monitorizados) como a la baja (en el 8,6% de los ciclos monitorizados), dependiendo de la exposición del paciente al fármaco y de los niveles alcanzados

respecto al intervalo de predicción poblacional del 50% estimado. En el 14,3% de los ciclos monitorizados las concentraciones plasmáticas se encontraban por debajo del intervalo de predicción poblacional del 50% definido para lapatinib. La modificación de la dosis en estos pacientes ha supuesto un aumento medio del 175% de la misma en el último ciclo monitorizado respecto al primero.

Por otro lado, las recomendaciones de modificación de dosis de los informes de monitorización farmacoterapéuticos emitidos, fueron valoradas junto al clínico en la consulta de oncología para evaluar si las condiciones del paciente eran favorables para realizar el aumento o la disminución de dosis propuesta en base a la exposición a lapatinib y a la posible toxicidad desarrollada. Fueron aceptadas las recomendaciones de modificación de dosis en el 97,1% de los ciclos monitorizados.

Tal y como detalla la Ficha Técnica de lapatinib (170), la dosis recomendada para lapatinib en pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, es de 750 a 1500 mg/día, dependiendo de la medicación concomitante que se administre y/o la reducción aplicada y el ajuste de dosis de lapatinib solo es recomendado, cuando se presenten acontecimiento cardiacos, diarrea u otras toxicidades grado 2. En el caso de insuficiencia hepática grave, se recomienda suspender el tratamiento y no volverlo a iniciar. En el presente estudio, 7 de los 16 pacientes en tratamiento con lapatinib, comenzaron el tratamiento a dosis reducida, por debajo de la dosis estándar, por precaución, ya que en todos los casos la función hepática estaba alterada y la recomendación en estos casos, es administrar con precaución ya que pueden estar aumentados los niveles de lapatinib en sangre. Solo en 2 de los pacientes que iniciaron a dosis reducida (ID:32, ID:69), fue necesario aumentar la dosis por no presentar niveles plasmáticos de lapatinib dentro del intervalo farmacoterapéutico, aun así, en 1 de ellos no se llevo a administrar la dosis estándar (ID:32). En el resto de pacientes con dosis reducida (5 pacientes) con respecto a la estándar, estas dosis fueron suficientes para alcanzar niveles óptimos dentro del intervalo de predicción poblacional del 50%. Es decir, que en el 71% de los pacientes que iniciaron con dosis reducidas, no fue necesario la dosis estándar para alcanzar el ámbito terapéutico óptimo. En estos pacientes con función hepática alterada, la TDM ha supuesto un valor añadido al tratamiento al paciente ya que ha permitido cuantificar la exposición al fármaco y realizar ajuste de dosis en esta población en la que no hay datos clínicos.

Podemos observar en el presente estudio que son necesarios ajustes de dosis basados en TDM en diversas situaciones en las que no se alcanzan niveles terapéuticos óptimos o cuando se alcanzan con dosis inferiores a los estándares, siempre y cuando el estado del paciente lo permita y no solo en aquellas situaciones descritas en Ficha Técnica. Aun así, con los datos disponibles en la bibliografía, la individualización de dosis de lapatinib con TDM basándose únicamente en una dosis diana, no está recomendada debido a que son estudios realizados en una población muy limitada y heterogénea (90,91).

6.1.2.6 Descripción exposición-características basales

El 62,5% de los pacientes incorporados en el presente estudio fueron tratados con dosis estándar de lapatinib a pesar de presentar una elevada variabilidad en las variables Peso, Talla y BSA. En el análisis de correlación de la C_{\min} plasmática de lapatinib observada frente a las variables antropométricas (Peso, Talla o BSA), no se evidenció ninguna tendencia ni correlación significativa. De la misma forma, tampoco se observó influencia de la variable Edad o el Sexo sobre la variable C_{\min} plasmática de lapatinib. Debido a que no existen estudios publicados previamente en la literatura sobre la influencia de la edad, sexo, peso o BSA sobre los parámetros farmacocinéticos de lapatinib no es posible realizar la comparación con el presente estudio.

6.1.2.7 Descripción exposición-eficacia

En el presente estudio, no se observó una relación significativa entre la C_{\min} plasmática normalizada por la dosis en cada ciclo monitorizado y la SLP o la SG.

No se ha identificado en la bibliografía una clara relación exposición-eficacia para lapatinib. Se observó, que lapatinib era bien tolerado en dosis que iban de 175 a 1800 mg una vez al día o de 500 a 900 mg dos veces al día (175,343). En un ensayo fase I, se comprobó que la mayoría de los pacientes que respondían a lapatinib, mostraban una C_{\min} que iba desde 300 a 600 mg/L (n=67 pacientes con tumor sólido metastático) (175). Sin embargo, los resultados son difíciles de interpretar ya que los datos de respuesta son limitados y la población es muy heterogénea.

6.1.2.8 Descripción exposición-toxicidad

No se encontraron diferencias significativas en los principales parámetros analíticos relacionados con toxicidad (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina), en el primer ciclo monitorizado con respecto al último, al igual que con las propias toxicidades definidas (Fatiga, Rash, Diarrea, Dolor abdominal, Hipertensión, Mucositis, Anemia, Neutropenia, Plaquetopenia e IR). Con respecto a la gravedad de las toxicidades, aquellas más graves, grado 2 y grado 3, fueron mayoritarias en el primer ciclo (rash, diarrea, mucositis, anemia y neutropenia), es decir antes de realizar la TDM y ajuste de dosis, con respecto al último ciclo monitorizado. Es de destacar en el caso del lapatinib, que mientras que en el primer ciclo monitorizado en 25 ocasiones se detectaron toxicidades, mientras que tras realizar la TDM, solo encontramos toxicidades en 5 de las ocasiones. La TDM de lapatinib ha permitido reducir en un 80% los eventos de toxicidad presentados por la población de estudio.

Tras el análisis de la relación entre la C_{min} y los distintos parámetros analíticos relacionado con las toxicidades, así como con las toxicidades definidas con sus distintos grados, no se evidenció correlación significativa entre los parámetros analíticos recogidos y la C_{min} , excepto para la GOT y GPT. Esta relación es directamente proporcional, es decir que a mayores valores de C_{min} , encontramos mayores valores de GOT y GPT. Estos datos, van en consonancia, con los encontrados en la bibliografía, ya que se ha observado una mayor exposición sistémica a lapatinib, en pacientes con insuficiencia hepática grave, donde el AUC medio de lapatinib aumento en más del 60%, y el $t_{1/2}$ fue 3 veces mayor al observado en pacientes con función hepática normal (170,172). En la Ficha Técnica de lapatinib, se recomienda la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave para lograr una exposición terapéutica sin toxicidad. Se debe suspender lapatinib, si existen reacciones adversas hepáticas (170).

En cuanto al resto de toxicidades evaluadas en el presente estudio para lapatinib (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, y plaquetopenia, $p>0,093$) no se ha evidenciado relación entre dichas toxicidades y la C_{min} defármaco. Estos resultados son coherentes con los encontrados en otro estudio, en el que la diarrea se relacionó directamente y de forma positiva con la dosis ($p<0,03$) pero no con la C_{min} . El hecho de que la diarrea se relacione con la dosis y no

con la C_{min} , sugiere que la diarrea esta relacionada con un efecto local del fármaco en el epitelio intestinal (175). Este mismo hallazgo se observó en otro estudio fase I posterior realizado por el mismo autor , en el cual se observo la misma relación evidenciándose el efecto local del lapatinib relacionado con la diarrea (343).

Si se encontró diferencia significativa ($p>0,033$) para anemia grado 1 entre la C_{min} de los pacientes que la presentaron y los que no.

6.4. PAZOPANIB

6.4.1. Muestra de estudio en tratamiento con pazopanib

La población incluida en el presente estudio, incluye a 11 pacientes en tratamiento con pazopanib (54,5 % de hombres y 45,5% de mujeres) que presentan una media de edad de 79 años. Estos pacientes fueron pretratados, en su mayoría (81,8%), con líneas previas de tratamiento. Los tipos de tumores principales fueron sarcoma, cáncer testicular y cáncer de tiroides (18,2% respectivamente). Debido a las variables características de la población las pautas posológicas en los ciclos de tratamiento monitorizado han variado desde 400 mg / 12 horas en unos pacientes hasta 1200 mg / 24 horas en otros casos. No existe en la literatura ningún trabajo que incluya una población real similar a la que se le aplique TDM para pazopanib para comparar con la población incluida en el estudio.

6.4.2. Monitorización terapéutica de pazopanib

6.4.2.1. Exposición a pazopanib

Tras la monitorización de un total de 25 ciclos se ha observado que las concentraciones plasmáticas normalizadas por la dosis en los distintos tiempos de muestreo, tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado, muestran una gran variabilidad (CV medio primer ciclo: 59,3% vs CV medio último ciclo: 84,7%). Esta variabilidad al igual que la de otros TKIs, puede explicarse por las propias características de este grupo de fármacos (administración de forma oral, absorción dependiente de la administración con o sin alimentos, del metabolismo presistémico a nivel intestinal, de los transportadores de membrana, de la unión a

proteínas plasmáticas y del metabolismo hepático a través del citocromo CYP3A4 principalmente). Con respecto a la administración de pazopanib con antiácidos, en el momento de obtención de los resultados del presente trabajo, ya que esomeprazol disminuyó la biodisponibilidad de pazopanib en un 40% (AUC y C_{max}), las recomendaciones en Ficha Técnica, en caso de tener que administrar un antiácido, eran administrar por la noche en ayunas junto con el pazopanib, para los inhibidores de la bomba de protones y separar de la toma. En el caso de los anti-H2, pazopanib se administrará 2 horas antes o 10 horas después de haber tomado el antiácido. Sin embargo, un estudio publicado recientemente en el que se estudia el efecto de la administración de antiácidos junto con pazopanib para observar la eficacia en términos de SG y SLP en pacientes con CCR, mostró que la administración de ambos fármacos conjuntamente no se traduce en una disminución de SG ni de SLP (344). En el presente estudio, siguiendo las recomendaciones existentes en ese momento, se suspendió el antiácido en los pacientes que lo llevaban. Serán necesarios futuros estudios para concretar la práctica clínica habitual, en el caso que sea necesario el uso de ambos fármacos. Además de todo esto, como en la mayoría de los fármacos orales de administración continua, el cumplimiento terapéutico puede variar entre los pacientes o incluso en un mismo paciente (2,3,43,302).

La variabilidad en la exposición a pazopanib entre pacientes encontrada en la bibliografía, muestra datos para C_{min} y AUC del 11-67% y 19-76%, respectivamente (35,40,197,201,340,345,346).

6.4.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Las modificaciones de dosis de pazopanib que se han realizado en el presente estudio mediante TDM han sido tanto al alza (en el 8% de los ciclos monitorizados) como a la baja (en el 8% de los ciclos monitorizados), dependiendo de la exposición del paciente al fármaco y de los niveles alcanzados respecto a la concentración diana (20 mg/L). En el 8% de los ciclos monitorizados las concentraciones plasmáticas se encontraban por debajo de la concentración diana para pazopanib. La modificación de la dosis en estos pacientes ha supuesto un aumento medio del 50% de la misma en el último ciclo monitorizado respecto al primero.

Los datos sobre pacientes infradosificados del presente estudio que se acaban de mostrar, difieren de los obtenidos en el trabajo realizado por Verhenijen y col. (347). En este estudio los autores también utilizan la concentración en sangre de pazopanib de 20 mg/L como concentración diana. De los 30 pacientes monitorizados en tratamiento con pazopanib, 17 (56,6%), tenían una C_{min} menor a 20 mg/L y 13 pacientes (43,3%) tenían C_{min} por encima de 20 mg/L (347). En el presente trabajo, solo 2 pacientes (18,2%) de 11 mostraron una C_{min} menor a 20 mg/L, mientras que el resto (9 pacientes, 81,8%) presentaron concentraciones por encima de este valor.

Por otro lado, las recomendaciones de modificación de dosis de los informes de monitorización farmacoterapéuticos emitidos, fueron valoradas junto al clínico en la consulta de oncología y aceptadas en el 92% de los ciclos monitorizados.

Aunque en la Ficha Técnica de pazopanib (182), se detalla que la dosis recomendada para pacientes adultos tanto con carcinoma de células renales como en STB es de 800 mg una vez al día, en el presente estudio se han administrado diferentes pautas posológicas dependiendo de las características de cada paciente. Así, 7 de los 11 pacientes en tratamiento con pazopanib incluidos en el estudio iniciaron con las dosis estándar de 800 mg/día, 3 pacientes iniciaron con dosis de 400 mg/día y 1 paciente inició con 200 mg/día ya que presentaba una insuficiencia hepática moderada.

En cuanto a los pacientes que iniciaron con dosis reducida, únicamente en el 14% de los casos (1 paciente, ID:46) se requirió aumento de dosis. El 86% restante alcanzaron niveles terapéuticos adecuados y no fue necesario realizar modificación de dosis.

Por otro lado, en los pacientes que iniciaron con la dosis estándar de 800 mg/día el 71,4% presentó niveles terapéuticos en el primer ciclo monitorizado y no requirieron modificación de dosis, mientras que en el 28,6% restante se realizaron ajustes en las pautas posológicas recibidas en los siguientes ciclos. Así, por ejemplo, en 1 paciente que inició tratamiento con la dosis estándar de 800 mg/día (ID: 45) se realizó una reducción de la dosis del 50% (400 mg/día) en el último ciclo monitorizado ya que, posiblemente, debido a una moderada insuficiencia hepática, los niveles farmacoterapéuticos se encontraban por encima de lo deseado. Por el contrario, 1 paciente que inicio con 800 mg/día (ID: 48), en el último ciclo recibió 1200 mg, ya que no alcanzó niveles farmacoterapéuticos, esto, tras una revisión del

caso, pudo ser debido a la administración conjunta de Ginkgo Biloba, que induce e inhibe el citocromo P450, aunque los datos que soportan este mecanismo son conflictivos (348–353). Este aumento de dosis, aunque no está recogido en Ficha Técnica, puede verse apoyado por el ensayo prospectivo y multicéntrico realizado por Verheijen y col. en pacientes con tumores sólidos avanzados, que demostró que la dosis de pazopanib podía aumentarse de manera segura en pacientes seleccionados con una $C_{\min} < 20$ mg/L, y que la exposición a pazopanib, aumento significativamente en estos pacientes, alcanzando niveles óptimos de C_{\min} y sin presentar toxicidades relevantes (347). Desde un punto de vista farmacocinético, el ajuste de dosis de pazopanib solo es recomendado en Ficha Técnica en insuficiencia hepática, hipertensión o cuando se administra conjuntamente con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp. En el presente estudio se ha observado que son necesarios ajustes de dosis basados en TDM en diversas situaciones en las que no se alcanzan niveles terapéuticos óptimos, siempre y cuando el estado del paciente lo permita y no solo en aquellas situaciones descritas en Ficha Técnica.

6.4.2.3. Descripción exposición-características basales

Aunque en el presente estudio los pacientes mostraban valores de peso, talla y BSA variable, muchos de los pacientes (63,6%) fueron tratados con las dosis estándar de pazopanib. El análisis de correlación de la exposición con las variables antropométricas ha mostrado que existe una relación estadísticamente significativa en entre la variable Peso ($p=0,012$), la BSA ($p=0,027$) y la Edad ($p=0,012$) con la C_{\min} de pazopanib. Al contrario que con otras variables como la Talla ($p=0,276$) y Sexo ($p=0,217$) que no han mostrado influencia sobre las concentraciones. No existen estudios publicados sobre la influencia del peso, talla, BSA o sexo, en la farmacocinética del pazopanib. Con respecto a la edad, y en relación a los resultados de toxicidad en animales, no se recomienda el uso de pazopanib en niños menores de 18 años, y no se ha estudiado la farmacocinética en este grupo de pacientes. Con respecto a los pacientes de edad avanzada, no tenemos datos de la influencia de la edad. Lo que, si parece observarse, es un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes mayores de 60 años (182).

6.4.2.4. Descripción exposición-eficacia

El estudio de la correlación entre la exposición a pazopanib y la eficacia al tratamiento no ha mostrado relación significativa entre la C_{\min} plasmática normalizada por la dosis en cada ciclo monitorizado y la SLP ($p=0,820$) o SG ($p=0,915$). Sin embargo, estos datos obtenidos difieren de los publicados en la literatura científica donde varios estudios referencian una mayor eficacia en términos de respuesta tumoral, y SLP con concentraciones de pazopanib superiores a 20 mg/L (40,197,198). Uno de los estudios con mas evidencia entre los publicados se trata de un ensayo fase II de 205 pacientes con cáncer renal de células claras (199,200). Los pacientes con una $C_{\min}>20,6$ mg/L tras 4 semanas de tratamiento con 800 mg de pazopanib una vez al día, mostraron una SLP significativamente mayor ($p=0,0041$) (199). Además, tanto la tasa de respuesta, como el porcentaje medio de disminución del tumor, fue mejor en los pacientes con una $C_{\min}>20,6$ mg/L (199).

Por otro lado, Verheijen y col. encontraron una asociación significativa entre la C_{\min} y la respuesta del tumor y describieron un algoritmo de dosificación, invitando a usarlo en un posterior ensayo clínico prospectivo y aleatorio que relacione la C_{\min} con SLP o SG. Aquellos pacientes con una $C_{\min}>20$ mg/L presentaron una SLP de 49,9 semanas, mientras que aquellos con una $C_{\min}<20$ mg/L, presentaron una SLP de 11,5 semanas (347).

Así, tomando como referencia los datos publicados en cuanto a relación exposición-eficacia para pazopanib se podría afirmar que es necesario en el presente estudio ampliar el tamaño muestral para poder establecer relaciones concluyentes de exposición- respuesta.

6.4.2.5. Descripción exposición-toxicidad

No se encontraron diferencias significativas en los principales parámetros analíticos relacionados con toxicidad (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina), en el primer ciclo monitorizado con respecto al último, al igual que con las propias toxicidades definidas (Fatiga, Rash, Diarrea, Dolor abdominal, Hipertensión, Mucositis, Anemia, Neutropenia, Plaquetopenia e IR). Con respecto a la gravedad de las toxicidades, aquellas más graves (grado 3), fueron mayoritarias en el primer ciclo (diarrea, anemia y neutropenia), es decir antes de realizar la TDM y ajuste de

dosis, con respecto al último ciclo monitorizado. Sin embargo, la plaquetopenia grado 3, fue la única toxicidad grave observada en un mayor porcentaje de pacientes en el último ciclo monitorizado (no hubo ningún caso en el ciclo uno, pero en el último ciclo se observó en un caso, 14,3%). Esto se debió, a que en este paciente se administró pazopanib junto con cabazitaxel, y esta descrito para este último como reacción adversa muy frecuente, la disminución del número de plaquetas, también podemos encontrar descrita la plaquetopenia en la Ficha Técnica de pazopanib como frecuente (182).

Se ha realizado el análisis de relación entre la C_{min} y los distintos parámetros analíticos relacionado con las toxicidades desarrolladas. No existe correlación significativa entre los parámetros analíticos recogidos; Hemoglobina, Hematocrito, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina y la C_{min} , aunque si se encontró correlación significativa con las variables Neutrófilos ($p=0,000$), Leucocitos ($p=0,002$) y Plaquetas ($p=0,025$). Se observa una relación inversamente proporcional, es decir que a mayores valores de C_{min} , menores valores Neutrófilos, Leucocitos y Plaquetas. Aunque podemos encontrar en apartado de reacciones adversas hematológicas de la Ficha Técnica de pazopanib, como reacciones adversas frecuentes, tanto plaquetopenia, neutropenia como leucopenia, no se ha encontrado ningún estudio, en el que se relacione estas variables con la C_{min} de pazopanib.

Tampoco se evidencia diferencias significativas entre las toxicidades recogidas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, plaquetopenia e IR, $p>0,089$) con la C_{min} . Por el contrario, si hay estudios, en los que, se relaciona la exposición a pazopanib, con distintas toxicidades. El primer estudio que muestra esta relación, fue el ensayo fase I (40) en el que 20 de los 26 pacientes (77%), con niveles de $C_{min} \geq 15$ mg/L, en el día 22 desarrollaron hipertensión, mientras que solo 11 de 28 (39%), con $C_{min} < 15$ mg/L, lo hicieron. En otro estudio de interacción de pazopanib con alimento, se encontró que la incidencia de hipertensión en pacientes en tratamiento con pazopanib era similar entre la población que lo había ingerido en ayunas o aquella que lo había hecho junto a alimentos. Sin embargo, la duración de la elevación de la tensión arterial, fue mayor cuando el pazopanib se administró con alimentos, relacionándose con un aumento de la AUC_{0-24} (203). La evidencia más robusta, proviene de un estudio de 205 pacientes con cáncer renal de células claras, incluidos en un ensayo fase II (200,202).

Demostraron que la incidencia de diferentes toxicidades inducidas por pazopanib, dependía de la concentración, se describió un aumento de más de dos veces de la incidencia de diarrea, cambios en el cabello, aumento de la GPT, síndrome mano-pie y estomatitis cuando tras 4 semanas de tratamiento la C_{min} aumentó de 12,6 a 46 mg/L. Otro estudio también relacionó el síndrome mano-pie con niveles superiores de C_{min} en la semana 4 de tratamiento ($p < 0,001$) (203).

Aunque en el presente estudio no se ha evidenciado relación entre la C_{min} y las distintas toxicidades, si se aprecia una C_{min} ligeramente superior en los pacientes que presentan toxicidades con respecto a aquellos que no las presentan.

6.5. SORAFENIB

6.5.1. Muestra de estudio en tratamiento con sorafenib

La población incluida en el presente estudio, incluye a 11 pacientes en tratamiento con sorafenib (36,4 % de hombres y 63,6% de mujeres) que presentan una media de edad de 57,1 años. Estos pacientes fueron pretratados, en su mayoría, con líneas previas de tratamiento (72,7%). El tipo de tumor principal es el carcinoma de hepático (27,3%), seguido de cáncer de mama o cáncer de cavidad oral, entre otros. Debido a las variables características de la población las pautas posológicas en los ciclos de tratamiento monitorizado han variado desde 200 mg/día en unos pacientes hasta 600 mg/8 horas en otros casos. No existe en la literatura ningún trabajo que incluya una población real similar a la que se le aplique TDM para sorafenib para comparar con la población incluida en el estudio.

6.5.2. Monitorización terapéutica de sorafenib

6.5.2.1. Exposición a sorafenib

Tras la monitorización de un total de 29 ciclos se ha observado que las concentraciones plasmáticas normalizadas por la dosis en los distintos tiempos de muestreo, tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado, muestran una gran variabilidad (CV medio primer ciclo: 89,7% vs CV medio último ciclo: 72,5%). Esta variabilidad pueda explicarse ya que sorafenib es un fármaco de

administración oral cuya administración esta condicionada por la administración junto con alimentos, se recomienda administrar fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas (191). Además, depende del metabolismo presistémico a nivel intestinal, de transportadores de membrana, del alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y del metabolismo hepático mediante el CYP3A4 principalmente. Además de todo esto, el cumplimiento terapéutico puede variar entre los pacientes o incluso en un mismo paciente (2,3,43,302).

La variabilidad en la exposición a sorafenib entre pacientes encontrada en la bibliografía, muestra datos para C_{min} , AUC y para Cl oral aparente de 25-104%, 12-117% y 13-80% respectivamente (207,208,211,213,217,218,222,224,226,234–237,354–372). Por lo tanto, la variabilidad en la exposición al fármaco que presentan los pacientes incluidos en el presente estudio es comparable a la observada en otros estudios previos publicados. Dicha variabilidad puede estar influenciada por la adherencia del paciente al tratamiento, la medicación concomitante o las líneas previas de tratamiento recibidas, entre otros factores.

6.5.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Las modificaciones de dosis de sorafenib que se han realizado en el presente estudio mediante TDM han sido tanto al alza (en el 17,2% de los ciclos monitorizados) como a la baja (en el 6,9% de los ciclos monitorizados), dependiendo de la exposición del paciente al fármaco y de los niveles alcanzados respecto al intervalo de predicción poblacional del 50% estimado en cada caso. En el 17,2% de los ciclos monitorizados las concentraciones plasmáticas se encontraban por debajo del intervalo de predicción poblacional del 50% definido para sorafenib. La modificación de la dosis en estos pacientes ha supuesto un aumento medio del 200% de la misma en el último ciclo monitorizado respecto al primero.

Por otro lado, las recomendaciones de modificación de dosis de los informes de monitorización farmacoterapéuticos emitidos, fueron valoradas junto al clínico en la consulta de oncología y fueron aceptadas en el 96,6% de los ciclos monitorizados.

Tal y como detalla la Ficha Técnica de sorafenib (211), la dosis recomendada para pacientes adultos con carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales o carcinoma diferenciado de tiroides es de 400 mg dos veces al día. En el presente estudio, solo 2 pacientes iniciaron con las dosis estándar, mientras que 9 de los pacientes iniciaron a dosis reducida, bien porque se administró en combinación con quimioterapia, por la edad (paciente con 78 años), por presentar toxicidad acumulada o porque la situación clínica del paciente no fue óptima. De los 9 pacientes que iniciaron con dosis reducida y en los que se monitorizó más de un ciclo (3 pacientes), solo en 1 de los pacientes se realizó una subida de dosis, se aumentó de 400 mg/día a dosis superiores de 1800 mg/día (se aumentó la dosis un 350%) ya que no alcanzaba niveles dentro del rango farmacoterapéutico. Por el contrario, el otro de los pacientes a pesar de haber iniciado dosis por debajo de las indicadas en Ficha Técnica (400 mg/día), hubo que realizar una nueva reducción ya que los niveles se encontraban por encima del intervalo de predicción poblacional del 50% (se realizó una reducción del 50%). Desde un punto de vista farmacocinético, el ajuste de dosis de sorafenib solo es recomendado en Ficha Técnica, para manejar posibles toxicidades o con la coadministración de neomicina u otros antibióticos que causen alteraciones ecológicas en la microflora gastrointestinal y pueda conducir a la disminución de la biodisponibilidad de sorafenib o si se administra con inductores de los enzimas metabólicos.

Como se ha observado en el presente estudio, es necesario realizar ajustes de dosis basados en TDM en diversas situaciones en las que no se alcanzan niveles terapéuticos óptimos, siempre y cuando el estado del paciente lo permita y no solo en aquellas situaciones descritas en Ficha Técnica.

6.1.2.9 Descripción exposición-características basales

En el presente estudio la mayoría de los pacientes (81,2%), no fueron tratados con las dosis estándar de sorafenib. El análisis de correlación entre la variable Talla y BSA con la C_{\min} plasmática de sorafenib muestra una relación positiva en ambos casos ($p=0,021$ y $p=0,022$, respectivamente). Sin embargo, no se ha evidenciado relación de la C_{\min} plasmática de sorafenib con la variable Peso ($p=0,077$), Edad ($p=0,280$) o Sexo ($p=0,762$).

Estos datos son similares a los publicados por otros autores quienes también referencian que no existe relación, entre la exposición a sorafenib con el sexo o con la edad avanzada en términos de AUC o con el peso en términos de Vd (207,215,224,225). Con respecto a la relación encontrada entre la talla y la BSA con la exposición a sorafenib, serían necesarios mas estudios para evaluar si esta relación es clínicamente significativa ya que no existen estudios con respecto a estas características basales.

6.1.2.10 Descripción exposición-eficacia

No se ha observado una relación significativa entre la C_{min} plasmática normalizada por la dosis en cada ciclo monitorizado y la SLP ($p=0,940$) o la SG ($p=0,909$). Sin embargo, hay algunos estudios en los que se evidencia relación entre la exposición a sorafenib y la eficacia. Pecuchet y col. realizaron un estudio en 27 pacientes con melanoma tratados con sorafenib, en los que se vio que, aquellos con una alta exposición a sorafenib ($AUC_{0-24} \geq 100$ mg hora/L), mostraron un mayor control del tumor ($p=0,04$), mayor respuesta al tratamiento ($p=0,02$) y mayor SLP ($p=0,005$) (234). En otro estudio en pacientes con carcinoma hepatocelular, los que consiguieron alta exposición a sorafenib ($C_{max} \geq 4,78$ mg/L) presentaban tendencia ($p=0,0824$) a una SG más prolongada que los pacientes por debajo de dicha concentración (235). Por otro lado, Maki y col. (373), no encontraron diferencias en la SLP entre pacientes que presentaban una C_{min} por encima de la mediana (4,300 ng/mL) o por debajo de esta ($p=0,16$, $n=41$). Por todo esto, todavía no se ha establecido una relación significativa clara entre la exposición y la eficacia para sorafenib (43,374).

6.1.2.11 Descripción exposición-toxicidad

En el estudio de relación de las toxicidades hematológicas con la exposición a sorafenib, únicamente fue significativa la diferencia entre primer y último ciclo monitorizado en las variables Hemoglobina ($p=0,031$) y Hematocrito ($p=0,031$).

Sin embargo, no se encontraron diferencias en los demás parámetros hematológicos entre el primer ciclo y el último monitorizado, al igual que con las propias toxicidades definidas.

Con respecto a la gravedad de las toxicidades desarrolladas por la población, aquellas más graves (anemia y neutropenia grado 3), fueron toxicidades hematológicas y se presentaron mayoritariamente en el último ciclo (50% y 25%, respectivamente), es decir tras realizar la TDM y ajuste de dosis. Aunque esto puede resultar contradictorio, estas toxicidades hematológicas como la anemia o la neutropenia, están descritas como frecuentes en la Ficha Técnica de sorafenib tras la administración continuada del fármaco, aun encontrándose en niveles dentro del rango terapéutico (211).

Por otro lado, se ha realizado el estudio de correlación entre la C_{\min} y los distintos parámetros analíticos relacionado con las toxicidades (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina), así como con las toxicidades definidas (fatiga, rash cutáneo, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, plaquetopenia e IR) con sus distintos grados. En él se muestra que no existe correlación significativa entre los parámetros analíticos recogidos y la C_{\min} , excepto para el caso de Plaquetas ($r=-0,483$, $p=0,043$), GPT ($r=-0,478$, $p=0,045$) y Fosfatasa alcalina ($r=-0,746$, $p=0,001$).

Por último, no encontramos diferencias significativas entre los niveles de C_{\min} plasmática de sorafenib con las toxicidades recogidas (fatiga, rash cutáneo, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, plaquetopenia e IR, $p>0,132$). La mayoría de estudios encontrados en la bibliografía, que relacionan exposición y toxicidad para sorafenib, utilizan AUC como parámetro farmacocinético (50,234,236–238) por lo que no son comparables al presente estudio. En el caso del estudio de Fukudo y col., si que realizaron un análisis farmacocinético en que demostraron que la C_{\min} en estado estacionario para sorafenib, en pacientes con síndrome mano-pie grado 2 ($p=0,0045$) e hipertensión ($p=0,0453$), fueron mayores que en los pacientes que presentaron efectos adversos de grado menor a 2. Se propuso un umbral de C_{\min} para síndrome mano-pie grado 2 e hipertensión grado 2 de 5,78 mg/L y 4,78 mg/L, respectivamente (235). Aunque las toxicidades que Fukudo y col. relacionan con C_{\min} no son las misma que relacionamos en nuestro trabajo, si se puede observar que existe una relación exposición-toxicidad en ambos estudios.

6.6. SUNITINIB

6.6.1. Muestra de estudio en tratamiento con sunitinib

La población incluida en el presente estudio, incluye a 5 pacientes en tratamiento con sunitinib (100% de mujeres) que presentan una media de edad de 59,6 años. Todos los pacientes fueron pretratados con líneas previas de tratamiento (100%). Se uso en cáncer de mama, colon, GIST, tiroides y páncreas (20% respectivamente para cada uno de los tipos). Debido a las variables características de la población, las pautas posológicas en los ciclos de tratamiento monitorizado han variado desde 12,5 mg/día en unos pacientes hasta 50 mg/día en otros casos. Dicha variabilidad en la población contrasta con la población del estudio realizado por Lankheet y col. (295), cuya población incluye un total de 31 pacientes con diagnóstico de CCR (29) y GIST (2) y que recibieron la dosis de sunitinib de 25 mg/día hasta 62,4 mg/día.

6.6.2. Monitorización terapéutica de sunitinib

6.6.2.1. Exposición a sunitinib

Tras la monitorización de un total de 29 ciclos se ha observado que las concentraciones plasmáticas normalizadas por la dosis en los distintos tiempos de muestreo, tanto en el primer ciclo como en el último ciclo monitorizado, muestran una elevada variabilidad (CV medio primer ciclo: 59,8% vs CV medio último ciclo: 36,5%). Esto puede explicarse, como en el resto de los TKIs descritos en este trabajo por las características propias de este grupo de fármacos. Sunitinib se administra por vía oral por lo que puede estar influenciado por el metabolismo presistémico intestinal, además se une en alto porcentaje a proteínas plasmáticas (95%) y se metaboliza a través del CYP3A4 principalmente (53,249). Además de todo esto, el cumplimiento terapéutico puede variar entre los pacientes o incluso en un mismo paciente (2,3,43,302).

La variabilidad en la exposición a sunitinib entre pacientes encontrada en la bibliografía, muestra datos para C_{min} , AUC y para Cl oral aparente de respectivamente 34-59%, 13-49% y 26-46% respectivamente (37,249,264–266,268,269,271,275,278,282–284,387,390–394). En el análisis realizado por Lankheet

y col., se muestra un CV entre las C_{min} de los pacientes de un 29,2% para sunitinib, (295), dato muy similar al CV medio que del presente estudio tanto para el primer ciclo como para el último ciclo monitorizado monitorizado (59,78% y 36,52% respectivamente). Por lo tanto, los pacientes incluidos en el presente estudio muestran una variabilidad en la exposición al fármaco comparable a la observada en otros estudios. Dicha variabilidad, según Lankheet y col., puede estar influenciada por la adherencia del paciente al tratamiento, la medicación concomitante o las líneas previas de tratamiento recibidas, entre otros factores.

6.6.2.2. Modificación de dosis y aceptación de la recomendación farmacoterapéutica.

Las modificaciones de dosis de sunitinib que se han realizado en el presente estudio mediante TDM han sido tanto al alza (11,8%) como a la baja (17,6%), dependiendo de la exposición del paciente al fármaco y de los niveles alcanzados respecto al intervalo de predicción poblacional del 50% estimado. En el 11,8% de los ciclos monitorizados las concentraciones plasmáticas se encontraban por debajo del intervalo de predicción poblacional del 50% definido para sunitinib.

Los datos sobre pacientes infradosificados del presente estudio que se acaban de mostrar difieren de los obtenidos por Lankheet y col (295). En este caso los autores emplearon la concentración diana en sangre de sunitinib de 50-100 mg/L (159,242,281,375). De las 35 concentraciones medidas para los pacientes en tratamiento con sunitinib, 17 (48,6%) se encontraron por debajo de la concentración plasmática diana, mientras que 18 (51,4%) se encontraban por encima, por lo que el porcentaje de pacientes infradosificados en este estudio fue mayor que en presente estudio. Sería necesario ampliar la muestra de pacientes en tratamiento con sunitinib en el presente estudio para poder realizar la comparación de los datos de pacientes infradosificados con las del estudio mostrado.

Por otro lado, las recomendaciones de modificación de dosis de los informes de monitorización farmacoterapéuticos emitidos, fueron valoradas junto al clínico en la consulta de oncología. Fueron aceptadas las recomendaciones de modificación de dosis en el 94,1% de los ciclos monitorizados.

Tal y como detalla la Ficha Técnica de sunitinib (249), la dosis recomendada para sunitinib en pacientes adultos con GIST y carcinoma de células renales

metastásico es de 50 mg/día y para pNET de 37,5 mg/día. En el presente estudio, 2 de los pacientes iniciaron con las dosis estándar y 3 de ellos que por la situación clínica, iniciaron a 25 mg/día o 37,5 mg/día, este último diagnosticado de cáncer de tiroides. De estos 3 pacientes, en 2 de ellos, aunque habían iniciado con la dosis reducida, en el último ciclo, recibían dosis aún menores ya que seguían superando los niveles terapéuticos dentro del rango óptimo. Así, uno de ellos (ID: 58) que inició con dosis de 25 mg/día, se le realizó una reducción de dosis del 50% (12,5 mg/día) ya que seguía superando los valores óptimos. En el otro paciente (ID: 60) que inició con 37,5 mg/día en un cáncer de tiroides, se realizó una reducción del 33,3% (25 mg/día), por el mismo motivo. Además, a unos de los pacientes que inició a dosis estándar (50 mg/día), también hubo que realizar una disminución del 75% (12,5 mg/día), por superar los niveles óptimos en sangre. Desde un punto de vista farmacocinético, el ajuste de dosis de sunitinib solo es recomendado en Ficha Técnica, cuando se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP3A4 (249). Como se observa en el presente estudio, son necesarios ajustes de dosis basados en TDM en diversas situaciones en las que no se alcanzan niveles terapéuticos óptimos, siempre y cuando el estado del paciente lo permita y no solo en aquellas situaciones descritas en Ficha Técnica.

6.6.2.3. Descripción exposición-características basales

En el presente estudio los pacientes mostraban peso, talla y BSA variable, el 60% de los pacientes, no fueron tratados con las dosis estándar de sunitinib. Sin embargo, no se observó efecto del peso ($p=0,474$), la talla ($p=0,474$) o la BSA ($p=392$) sobre la C_{min} plasmática observada en nuestros pacientes. Tampoco se observó influencia de la edad ($p=0,538$) en dichas concentraciones.

En los pacientes estudiados por Lankheet y col. tampoco se encontró influencia del peso, la edad o el sexo, sobre las concentraciones plasmáticas de los pacientes (295). Esto también coincide con otros estudios poblacionales, donde no se encontraron influencias significativas en la edad (249,271). La exposición a sunitinib en estado estacionario en 12 niños tras la administración de 15 o 20 mg/m²/día, presentó niveles de C_{min} comparables a los observados en adultos (271). No existen recomendaciones específicas para ajustar la dosis de sunitinib con respecto al sexo (249). En otro estudio farmacocinético, se vio que el peso era una

variable significativa para el volumen de distribución oral aparente del sunitinib, a mayor peso del individuo mayor volumen de distribución y para el volumen de distribución oral aparente y el aclaramiento oral aparente de su metabolito, mayor valor de ambos parámetros a mayor peso corporal (272). Estos autores, realizaron simulaciones para demostrar que las diferencias en el AUC de una persona que pesa 40 kg o de 100 kg, es insignificante, y por lo tanto concluyeron, que no es necesario un ajuste de dosis según el peso. De una forma similar, el AUC obtenido tras la administración de dosis ajustadas por BSA y dosis fijas, no mostraron diferencias significativas, por lo que, en pacientes adultos, no es relevante la influencia de la BSA en la exposición a sunitinib (242). Sin embargo, en un caso clínico en un paciente obeso de 134 kg, el AUC de sunitinib fue de un 30 a un 50% más bajo de lo esperado (266). Por lo tanto, podemos decir, que el ajuste de dosis de sunitinib basado en el peso o en la BSA, puede ser necesario solo en casos extremos.

6.6.2.4. Descripción exposición- eficacia

En nuestros pacientes, se observó una relación significativa entre la C_{min} plasmática normalizada por la dosis en cada ciclo monitorizado y la SLP ($p=0,023$), sin embargo, no se observó relación de la C_{min} con la SG ($p=0,218$). De la misma forma, Houk y col. en su estudio que incluía pacientes con carcinoma de células renales ($n=169$), GIST ($n=401$) y otros tumores sólidos ($n=69$), demostró correlación entre la exposición y la eficacia de sunitinib (270). Los pacientes que alcanzaban valores de AUC, 800 mg h/L (renal), 600 mg h/L (GIST) y 700 mg h/L (tumores sólidos) tenían un tiempo hasta progresión más largo ($p=0,001$ en ambos diagnósticos) y una mejor SG ($p=0,001$ para CCR y $p=0,010$ para GIST) (270). Estos valores de AUC, se corresponden con valores de C_{min} de 36,4, 24,6 y 30,5 mg/L respectivamente, valores cercanos a las concentraciones descritas en la bibliografía en ensayos preclínicos *in vivo* (50-100 mg/L) (281,376). Además, la relación entre la exposición y la probabilidad de una respuesta parcial o respuesta completa, fue estadísticamente significativa ($p<0,001$). Finalmente, demostraron la relación entre enfermedad estable y la exposición a sunitinib en los pacientes con cáncer renal ($p=0,002$) y GIST ($p<0,001$) (270). Parece lógico pensar para aquellos pacientes en los que sunitinib se administra de forma continua, (pNET y en ocasiones en GIST), usar una C_{min} objetivo más baja. Ya que sunitinib muestra una dosis proporcional a

su farmacocinética, podría ser una recomendación realista una C_{min} objetivo $>37,5$ mg/L.

6.6.2.5. Descripción exposición-toxicidad

No se encontraron diferencias significativas en los principales parámetros analíticos relacionados con toxicidad (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina), en el primer ciclo monitorizado con respecto al último, al igual que con las propias toxicidades definidas (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, neutropenia, plaquetopenia e IR). Con respecto a la gravedad de las toxicidades, aquellas más graves, grado 2 (fatiga, diarrea y dolor abdominal), fueron mayoritarias en el primer ciclo (20%) y ausentes en el último ciclo monitorizado.

Se ha realizado el análisis de relación entre la C_{min} y los distintos parámetros analíticos relacionado con las toxicidades (Hemoglobina, Hematocrito, Neutrófilos, Leucocitos, Plaquetas, Creatinina, Bilirrubina, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina), así como con las toxicidades definidas con sus distintos grados (fatiga, rash, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, mucositis, anemia, neutropenia, plaquetopenia e IR). No existió correlación significativa entre los parámetros analíticos recogidos y la C_{min} .

En un ensayo fase I de 28 pacientes tratados con sunitinib, se observó que la toxicidad limitante de dosis fueron niveles >100 mg/L (242). En otro estudio de 19 pacientes con cáncer renal, se demostró que aquellos pacientes con alta exposición a sunitinib ($AUC_{0-24} > 2600$ mg h/L y $C_{min} > 90$ mg/L), presentaron más trombocitopenia grado 2 ($p=0,033$) e hipertensión ($p=0,0055$), en comparación con los pacientes con baja exposición a sunitinib (282). Además, un análisis farmacocinético-farmacodinámico de 24 pacientes, mostró que los cambios en el intervalo QT se correlacionaban con el AUC y la C_{min} de imatinib (283). Al igual que se ha descrito anteriormente, sería necesario ampliar la muestra de pacientes en tratamiento con sunitinib en el presente estudio para poder realizar la comparación de las toxicidades desarrolladas con las del estudio mostrado.

Respecto a las toxicidades recogidas (rash, diarrea, hipertensión, mucositis, anemia, plaquetopenia e IR) no se ha evidenciado diferencias entre la C_{min} de los

grupos que las presentan frente a los que no las presentan ($p>0,231$). Sin embargo, si existe una relación significativa de los pacientes que presentan C_{min} más altas con aquellos que presentan fatiga grado 2 ($p=0,011$) y dolor abdominal grado 1 ($p=0,011$). De la misma forma, en la bibliografía, podemos encontrar en un estudio una relación positiva de los niveles de C_{min} con la aparición de fatiga ($p=0,007$) (284). En este mismo estudio, los pacientes con cualquier tipo de toxicidad grado 3, tuvieron un aclaramiento de sunitinib significativamente menor que aquellos pacientes que no presentaban ninguna toxicidad grado 3 (34,4 vs 41,4 l/h, $p=0,025$). En la misma línea, un metaanálisis realizado por Houk y col., mostro una relación positiva entre el AUC total y la incidencia de fatiga, una relación negativa entre el nivel de C_{min} y el recuento de neutrófilos y una relación positiva de C_{min} con los valores de tensión arterial (270).

6.7. SUBGRUPOS TOXICIDADES TKIs.

En el estudio de las toxicidades por subgrupos para cada TKI evaluado en el estudio se puede comparar con otros estudios publicados en la bibliografía científica. Así más concretamente, para pacientes que se encuentran en los grupos 1 y 4, los cuales corresponden con aquellos pacientes con concentraciones por debajo de niveles terapéuticos y que no presentan toxicidades (grupo 1) y aquellos con niveles por encima de intervalo terapéutico y que presentan toxicidades (grupo 4), los resultados obtenidos son similares a los obtenidos en la literatura para erlotinib, imatinib y sunitinib (295). En este estudio, los autores concluyen que los pacientes que más se beneficiarían de la TDM como herramienta para mejorar la relación exposición-eficacia y toxicidad, serían el 65,7% de los pacientes tratados con erlotinib, el 47,3% de los tratados con imatinib y el 60% de los pacientes tratados con sunitinib. Estos % son ligeramente diferentes a los obtenidos en el presente trabajo (55,8%, 69,3% y 36,6% para erlotinib, imatinib y sunitinib, respectivamente), pero en ambos casos son % significativos para considerar realizar la TDM en este tipo de pacientes. Para los demás fármacos incluidos en el presente estudio, lapatinib, pazopanib y sorafenib, los % de pacientes que más se beneficiarían de la TDM son 52,1%, 46,9% y 43,2%, respectivamente. No existe ningún estudio en la bibliografía similar para poder comparar estos resultados.

En el presente estudio el grupo de pacientes en los que el % mayor de pacientes potencialmente beneficiados con la TDM serían los tratados con imatinib (69,3%) y los pacientes tratados con sorafenib, corresponderían con el menor % (21,6%).

VII - CONCLUSIONES

VII – CONCLUSIONES

La TDM de fármacos TKIs añade un valor a la práctica clínica rutinaria en cuanto que permite detectar infradosificaciones, detectar la falta de adherencia al tratamiento y detectar alteraciones en la exposición por interacción con otros fármacos evitando cambios anticipados a otras líneas de tratamiento.

Erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib, muestran elevada variabilidad interindividual e intraindividual en su exposición con altos porcentajes de variación.

Las correcciones de dosis guiadas por TDM, obtienen una mejora significativa de los niveles de exposición y nos permiten utilizar los TKIs de manera mas efectiva y segura en la practica clínica rutinaria, evitando la inefectividad y la toxicidad de estos fármacos en determinados pacientes y situaciones clínicas.

La aceptación de la recomendación del informe farmacoterapéutico ha sido óptima alcanzándose porcentaje de aceptación superiores al 92% dependiendo del fármaco TKI analizado.

La relación entre la exposición y las características basales, no ha sido significativa en el caso de erlotinib, imatinib, lapatinib y sunitinib. En el caso de pazopanib, se ha encontrado relación significativa con peso, BSA y edad y para sorafenib con la talla y la BSA.

La relación entre la exposición y la SLP y/o SG, no ha sido significativa para erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib y sorafenib. Para sunitinib se ha evidenciado relación significativa entre la exposición y la SLP, aunque no fue significativa con la SG.

En la relación entre la exposición y las toxicidades, en todos los casos se han obtenido las toxicidades más graves en el primer ciclo monitorizado, es decir previas al ajuste de dosis basado en la TDM. Para erlotinib, únicamente se ha evidenciado relación estadísticamente significativa entre la exposición y la IR grado 1. Para imatinib, se ha evidenciado relación de una mayor exposición con un menor valor de Hemoglobina y Hematocrito, así como con el dolor abdominal grado 1.

Para lapatinib, la relación positiva se ha evidenciado entre los niveles de C_{min} y mayores valores de GOT y GPT. Para pazopanib, se ha evidenciado relación con menores valores de neutrófilos, leucocitos y plaquetas. En sorafenib, se ha relacionado una mayor exposición con un menor valor de plaquetas y por último en sunitinib se ha obtenido relación entre una mayor exposición y la aparición de reacciones adversas como fatiga grado 2 y dolor abdominal grado 1.

VIII – LIMITACIONES

VIII – LIMITACIONES

Se trata de un estudio descriptivo analítico retrospectivo y unicéntrico.

Algunos pacientes llevaban seguimientos paralelos en otros centros y, en ocasiones, se ha perdido el seguimiento o no se han conocido algunos datos (medicación crónica o datos analíticos concretos).

Ya que son fármacos muy específicos, la muestra de pacientes es muy limitada.

Al ser pacientes muy tratados y de la “vida real”, los datos de exposición, así como los de eficacia y respuesta, pueden mostrar mucha más variabilidad.

IX - BIBLIOGRAFÍA

IX – BIBLIOGRAFÍA

1. Koch-Weser J. Drug therapy. Serum drug concentrations as therapeutic guides. *N Engl J Med*. 1972 Aug 3;287(5):227–31.
2. Holford NH, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther*. 1982;16(2):143–66.
3. Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, Marathe VV. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Sep;26(3):294–305.
4. Holford NH. Input from the deep south compartment. A personal viewpoint. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Sep;29(3):139–41.
5. Kumar M, Nagpal R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Singh S, et al. Targeted cancer therapies: the future of cancer treatment. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2012 Dec;83(3):220–33.
6. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004 Nov 18;432(7015):294–7.
7. Baudino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr Drug Discov Technol*. 2015;12(1):3–20.
8. Santhosh S, Kumar P, Ramprasad V, Chaudhuri A. Evolution of targeted therapies in cancer: opportunities and challenges in the clinic. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;11(2):279–93.
9. Kreitman RJ. Immunotoxins for targeted cancer therapy. *AAPS J*. 2006 Aug 18;8(3):E532-551.
10. Alewine C, Hassan R, Pastan I. Advances in anticancer immunotoxin therapy. *The oncologist*. 2015 Feb;20(2):176–85.
11. Davies SP, Reddy H, Caivano M, Cohen P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J*. 2000 Oct 1;351(Pt 1):95–105.
12. Cohen P. Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Apr 1;1:309.
13. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2009 Jan 1;9:28.

14. Levitzki A, Mishani E. Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu Rev Biochem.* 2006 Jun 1;75(1):93–109.
15. Schilsky RL. Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 May 1;9:363.
16. McDermott U, Settleman J. Personalized Cancer Therapy With Selective Kinase Inhibitors: An Emerging Paradigm in Medical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5650–9.
17. Giamas G, Man YL, Hirner H, Bischof J, Kramer K, Khan K, et al. Kinases as targets in the treatment of solid tumors. *Cell Signal.* 2010 Jul 1;22(7):984–1002.
18. Klümpen H-J, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2011 Jun;37(4):251–60.
19. von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat Rev.* 2011 Jun;37(4):291–9.
20. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Nov 10;30(32):4017–25.
21. Zhao Y, Thomas HD, Batey MA, Cowell IG, Richardson CJ, Griffin RJ, et al. Preclinical evaluation of a potent novel DNA-dependent protein kinase inhibitor NU7441. *Cancer Res.* 2006 May 15;66(10):5354–62.
22. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs.* 16(4):432–8.
23. Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18_suppl):6119–6119.
24. Feng W, Henk H, Thomas S, Baladi J, Hatfield A, Goldberg GA, et al. Compliance and persistency with imatinib. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18_suppl):6038–6038.

25. Levine AM, Richardson JL, Marks G, Chan K, Graham J, Selser JN, et al. Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987 Sep;5(9):1469–76.
26. Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coombs J, Simmons J, Guilhot F, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 36(7):817–25.
27. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2012 Jul;87(7):687–91.
28. de Almeida MH, Pagnano KBB, Vigorito AC, Lorand-Metze I, de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta Haematol*. 2013;130(1):16–22.
29. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5401.
30. N. Bui B, Italiano A, Miranova A, Bouchet S, Molimard M. Trough imatinib plasma levels in patients treated for advanced gastrointestinal stromal tumors evidence of large interpatient variations under treatment with standard doses. Vol. 26. 2008. 10564 p.
31. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2381–8.
32. Tanaka C, Yin OQP, Sethuraman V, Smith T, Wang X, Grouss K, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Feb;87(2):197–203.
33. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, Whitehead B, Mackay K, et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1191–6.
34. Attard G, Reid AHM, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms

that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4563–71.

35. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, Hodge JP, Lager JJ, Forman K, et al. A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Dec;88(6):818–23.

36. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(9):879–94.

37. Bello CL, Sherman L, Zhou J, Verkh L, Smeraglia J, Mount J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in healthy subjects. *Anticancer Drugs*. 2006 Mar;17(3):353–8.

38. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542–51.

39. Hornecker M, Blanchet B, Billefont B, Sassi H, Ropert S, Taieb F, et al. Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model. *Invest New Drugs*. 2012 Oct;30(5):1991–2000.

40. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Jun 15;15(12):4220–7.

41. Pavlovsky C, Egorin MJ, Shah DD, Beumer JH, Rogel S, Pavlovsky S. Imatinib mesylate pharmacokinetics before and after sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2009 Sep;29(9):1152–6.

42. Yoo C, Ryu M-H, Kang BW, Yoon S-K, Ryoo B-Y, Chang H-M, et al. Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1554–9.

43. van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar H-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2009 Dec;35(8):692–706.

44. Petain A, Kattygnarath D, Azard J, Chatelut E, Delbaldo C, Georger B, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008 Nov 1;14(21):7102–9.
45. Tang SC, Lagas JS, Lankheet NAG, Poller B, Hillebrand MJ, Rosing H, et al. Brain accumulation of sunitinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by oral elacridar and sunitinib coadministration. *Int J Cancer.* 2012 Jan 1;130(1):223–33.
46. Bazeos A, Marin D, Reid AG, Gerrard G, Milojkovic D, May PC, et al. hOCT1 transcript levels and single nucleotide polymorphisms as predictive factors for response to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2010 Jun;24(6):1243–5.
47. White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Venables A, Zrim S, et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: higher doses of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. *Blood.* 2007 Dec 1;110(12):4064–72.
48. Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, Duchosal MA, Rosselet A, Debiec-Rychter M, et al. Relationship of imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability. *Br J Cancer.* 2008 May 20;98(10):1633–40.
49. Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, Leyvraz S, Duchosal MA, Rosselet A, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Jul;62(1):97–112.
50. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand J-P, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PloS One.* 2012;7(5):e37563.
51. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010 Aug;21(8):1594–8.
52. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 May 1;27(13):2278–87.

53. Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, Scheffler M, Doroshenko O, Fuhr U, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Sep;50(9):551–603.
54. Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Jun;50(6):371–403.
55. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noe G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jan;89(1):179–96.
56. Haouala A, Zanolari B, Rochat B, Montemurro M, Zaman K, Duchosal MA, et al. Therapeutic Drug Monitoring of the new targeted anticancer agents imatinib, nilotinib, dasatinib, sunitinib, sorafenib and lapatinib by LC tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Jul 15;877(22):1982–96.
57. EMA. Ficha técnica Erlonib. 2017.
58. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jul 1;19(13):3267–79.
59. Zhao M, He P, Rudek MA, Hidalgo M, Baker SD. Specific method for determination of OSI-774 and its metabolite OSI-420 in human plasma by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003 Aug 15;793(2):413–20.
60. Lepper ER, Swain SM, Tan AR, Figg WD, Sparreboom A. Liquid-chromatographic determination of erlotinib (OSI-774), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003 Oct 25;796(1):181–8.
61. Masters AR, Sweeney CJ, Jones DR. The quantification of erlotinib (OSI-774) and OSI-420 in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 Apr 1;848(2):379–83.

62. Zhang W, Siu LL, Moore MJ, Chen EX. Simultaneous determination of OSI-774 and its major metabolite OSI-420 in human plasma by using HPLC with UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005 Jan 5;814(1):143–7.
63. Smith NF, Baker SD, Gonzalez FJ, Harris JW, Figg WD, Sparreboom A. Modulation of erlotinib pharmacokinetics in mice by a novel cytochrome P450 3A4 inhibitor, BAS 100. *Br J Cancer.* 2008 May 20;98(10):1630–2.
64. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):2166–71.
65. Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, Chen Y-F, Williams GM, Duan J, et al. Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2005 Sep 15;11(18):6414–21.
66. Frohna P, Lu J, Eppler S, Hamilton M, Wolf J, Rakhit A, et al. Evaluation of the absolute oral bioavailability and bioequivalence of erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in a randomized, crossover study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;46(3):282–90.
67. Tan AR, Yang X, Hewitt SM, Berman A, Lepper ER, Sparreboom A, et al. Evaluation of biologic end points and pharmacokinetics in patients with metastatic breast cancer after treatment with erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3080–90.
68. Lu J-F, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Aug;80(2):136–45.
69. Broniscer A, Panetta JC, O'Shaughnessy M, Fraga C, Bai F, Krasin MJ, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007 Mar 1;13(5):1511–5.
70. Steffens M, Paul T, Hichert V, Scholl C, von Mallek D, Stelzer C, et al. Dosing to rash?--The role of erlotinib metabolic ratio from patient serum in the search of

predictive biomarkers for EGFR inhibitor-mediated skin rash. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016 Mar;55:131–9.

71. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Oct;92(4):414–7.

72. Ling J, Johnson KA, Miao Z, Rakhit A, Pantze MP, Hamilton M, et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2006 Mar;34(3):420–6.

73. Rudin CM, Liu W, Desai A, Karrison T, Jiang X, Janisch L, et al. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1119–27.

74. Jakacki RI, Hamilton M, Gilbertson RJ, Blaney SM, Tersak J, Krailo MD, et al. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4921–7.

75. Broniscer A, Baker SJ, Stewart CF, Merchant TE, Laningham FH, Schaiquevich P, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of erlotinib administered concurrently with radiotherapy for children, adolescents, and young adults with high-grade glioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Jan 15;15(2):701–7.

76. Christiansen SR, Broniscer A, Panetta JC, Stewart CF. Pharmacokinetics of erlotinib for the treatment of high-grade glioma in a pediatric patient with cystic fibrosis: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):858–66.

77. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123–32.

78. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2350–7.

79. Yamamoto N, Horiike A, Fujisaka Y, Murakami H, Shimoyama T, Yamada Y, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Mar;61(3):489–96.
80. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, Hollis DR, Lewis LD, Kindler HL, et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3055–60.
81. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Jun 15;13(12):3731–7.
82. Li J, Cusatis G, Brahmer J, Sparreboom A, Robey RW, Bates SE, et al. Association of variant ABCG2 and the pharmacokinetics of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2007 Mar;6(3):432–8.
83. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins. *Mol Cancer Ther*. 2011 Mar;10(3):531–9.
84. Shi Z, Peng X-X, Kim I-W, Shukla S, Si Q-S, Robey RW, et al. Erlotinib (Tarceva, OSI-774) antagonizes ATP-binding cassette subfamily B member 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2-mediated drug resistance. *Cancer Res*. 2007 Nov 15;67(22):11012–20.
85. Marchetti S, de Vries NA, Buckle T, Bolijn MJ, van Eijndhoven MAJ, Beijnen JH, et al. Effect of the ATP-binding cassette drug transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2 on erlotinib hydrochloride (Tarceva) disposition in in vitro and in vivo pharmacokinetic studies employing Bcrp1-/-/Mdr1a/1b-/- (triple-knockout) and wild-type mice. *Mol Cancer Ther*. 2008 Aug;7(8):2280–7.
86. Tiseo M, Andreoli R, Gelsomino F, Mozzoni P, Azzoni C, Bartolotti M, et al. Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst Neth*. 2014 Feb;83(2):265–71.
87. Motoshima K, Nakamura Y, Sano K, Ikegami Y, Ikeda T, Mizoguchi K, et al. Phase II trial of erlotinib in patients with advanced nonsmallcell lung cancer

harboring epidermal growth factor receptor mutations: additive analysis of pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Dec;72(6):1299–304.

88. Calvo E, Malik SN, Siu LL, Baillargeon GM, Irish J, Chin SF, et al. Assessment of erlotinib pharmacodynamics in tumors and skin of patients with head and neck cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Apr;18(4):761–7.

89. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):77–85.

90. de Wit D, Guchelaar H-J, den Hartigh J, Gelderblom H, van Erp NP. Individualized dosing of tyrosine kinase inhibitors: are we there yet? *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):18–36.

91. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Apr;53(4):305–25.

92. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3238–47.

93. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Jul 1;13(13):3913–21.

94. Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, Mori K, Tsuboi M, Horai T, et al. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2010 Feb;30(2):557–63.

95. Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, Ioka T, Yamao K, Ohkawa S, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2011 Feb;102(2):425–31.

96. Siu LL, Soulieres D, Chen EX, Pond GR, Chin SF, Francis P, et al. Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell

carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2178–83.

97. Chiorean EG, Ramasubbaiah R, Yu M, Picus J, Bufill JA, Tong Y, et al. Phase II trial of erlotinib and docetaxel in advanced and refractory hepatocellular and biliary cancers: Hoosier Oncology Group GI06-101. *The oncologist*. 2012;17(1):13.

98. Fukudo M, Ikemi Y, Togashi Y, Masago K, Kim YH, Mio T, et al. Population pharmacokinetics / pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Jul;52(7):593–609.

99. Gordon AN, Finkler N, Edwards RP, Garcia AA, Crozier M, Irwin DH, et al. Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2005 Oct;15(5):785–92.

100. Hamada A, Sasaki J-I, Saeki S, Iwamoto N, Inaba M, Ushijima S, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with erlotinib pharmacokinetics and toxicity in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*. 2012 Apr;13(5):615–24.

101. White-Koning M, Civade E, Georger B, Thomas F, Le Deley M-C, Hennebelle I, et al. Population analysis of erlotinib in adults and children reveals pharmacokinetic characteristics as the main factor explaining tolerance particularities in children. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Jul 15;17(14):4862–71.

102. Thomas F, Rochaix P, White-Koning M, Hennebelle I, Sarini J, Benlyazid A, et al. Population pharmacokinetics of erlotinib and its pharmacokinetic / pharmacodynamic relationships in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009 Sep;45(13):2316–23.

103. Bakhtiar R, Lohne J, Ramos L, Khemani L, Hayes M, Tse F. High-throughput quantification of the anti-leukemia drug STI571 (Gleevec) and its main metabolite (CGP 74588) in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002 Mar 5;768(2):325–40.

104. Parise RA, Ramanathan RK, Hayes MJ, Egorin MJ. Liquid chromatographic-mass spectrometric assay for quantitation of imatinib and its main metabolite (CGP 74588) in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 Jul 5;791(1-2):39-44.
105. Widmer N, Beguin A, Rochat B, Buclin T, Kovacsovics T, Duchosal MA, et al. Determination of imatinib (Gleevec) in human plasma by solid-phase extraction-liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004 Apr 25;803(2):285-92.
106. le Coutre P, Kreuzer K-A, Pursche S, Bonin M v, Leopold T, Baskaynak G, et al. Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Apr;53(4):313-23.
107. EMA. Ficha técnica Imatinib. 2017.
108. Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib. *Drugs.* 2001;61(12):1765-74; discussion 1775-1776.
109. Waller CF. Imatinib mesylate. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2014;201:1-25.
110. O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, Beck J, Peng B, Dutreix C, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* 2003 Nov 17;89(10):1855-9.
111. Delbaldo C, Chatelut E, Re M, Deroussent A, Seronie-Vivien S, Jambu A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):6073-8.
112. van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, Li J, Zhao M, Ouwerkerk J, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007 Dec 15;13(24):7394-400.
113. Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Druker BJ, Talpaz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):935-42.
114. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with

recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9359–68.

115. Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Feb;53(2):102–6.

116. Wen PY, Yung WKA, Lamborn KR, Dahia PL, Wang Y, Peng B, et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Aug 15;12(16):4899–907.

117. Pursche S, Schleyer E, von Bonin M, Ehninger G, Said SM, Prondzinsky R, et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2008 Sep;3(3):198–203.

118. Wang Y, Zhou L, Dutreix C, Leroy E, Yin Q, Sethuraman V, et al. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jun;65(6):885–92.

119. White DL, Saunders VA, Quinn SR, Manley PW, Hughes TP. Imatinib increases the intracellular concentration of nilotinib, which may explain the observed synergy between these drugs. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3609–10.

120. Peng B, Dutreix C, Mehring G, Hayes MJ, Ben-Am M, Seiberling M, et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J Clin Pharmacol*. 2004 Feb;44(2):158–62.

121. Nikolova Z, Peng B, Hubert M, Sieberling M, Keller U, Ho Y-Y, et al. Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 May;53(5):433–8.

122. Sparano BA, Egorin MJ, Parise RA, Walters J, Komazec KA, Redner RL, et al. Effect of antacid on imatinib absorption. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Feb;63(3):525–8.

123. Gurney H, Wong M, Balleine RL, Rivory LP, McLachlan AJ, Hoskins JM, et al. Imatinib disposition and ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul;82(1):33–40.

124. Burger H, Nooter K. Pharmacokinetic resistance to imatinib mesylate: role of the ABC drug pumps ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) in the oral bioavailability of imatinib. *Cell Cycle Georget Tex*. 2004 Dec;3(12):1502–5.
125. Beumer JH, Natale JJ, Lagattuta TF, Raptis A, Egorin MJ. Disposition of imatinib and its metabolite CGP74588 in a patient with chronic myelogenous leukemia and short-bowel syndrome. *Pharmacotherapy*. 2006 Jul;26(7):903–7.
126. van Erp NPH, Oostendorp RL, Guchelaar H-J, Schellens JHM, Gelderblom H. Is rectal administration an alternative route for imatinib? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Sep;60(4):623–4.
127. Kil K-E, Ding Y-S, Lin K-S, Alexoff D, Kim SW, Shea C, et al. Synthesis and positron emission tomography studies of carbon-11-labeled imatinib (Gleevec). *Nucl Med Biol*. 2007 Feb;34(2):153–63.
128. Gambacorti-Passerini C, Barni R, le Coutre P, Zucchetti M, Cabrita G, Cleris L, et al. Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Oct 18;92(20):1641–50.
129. Gambacorti-Passerini C, Zucchetti M, Russo D, Frapolli R, Verga M, Bungaro S, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003 Feb;9(2):625–32.
130. Dai H, Marbach P, Lemaire M, Hayes M, Elmquist WF. Distribution of STI-571 to the brain is limited by P-glycoprotein-mediated efflux. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Mar;304(3):1085–92.
131. Bihorel S, Camenisch G, Lemaire M, Scherrmann J-M. Modulation of the brain distribution of imatinib and its metabolites in mice by valspodar, zosuquidar and elacridar. *Pharm Res*. 2007 Sep;24(9):1720–8.
132. Wolff NC, Richardson JA, Egorin M, Ilaria RLJ. The CNS is a sanctuary for leukemic cells in mice receiving imatinib mesylate for Bcr/Abl-induced leukemia. *Blood*. 2003 Jun 15;101(12):5010–3.
133. Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, Wielinga P, van Tellingen O, Schinkel AH, et al. The effect of Bcrp1 (Abcg2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinib mesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer

resistance protein and P-glycoprotein inhibitors to enable the brain penetration of imatinib in patients. *Cancer Res.* 2005 Apr 1;65(7):2577–82.

134. Bihorel S, Camenisch G, Lemaire M, Scherrmann J-M. Influence of breast cancer resistance protein (Abcg2) and p-glycoprotein (Abcb1a) on the transport of imatinib mesylate (Gleevec) across the mouse blood-brain barrier. *J Neurochem.* 2007 Sep;102(6):1749–57.

135. Neville K, Parise RA, Thompson P, Aleksic A, Egorin MJ, Balis FM, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of imatinib after administration to nonhuman primates. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2004 Apr 1;10(7):2525–9.

136. Rochat B. Role of cytochrome P450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance: focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(4):349–66.

137. Rochat B, Zoete V, Grosdidier A, von Grunigen S, Marull M, Michielin O. In vitro biotransformation of imatinib by the tumor expressed CYP1A1 and CYP1B1. *Biopharm Drug Dispos.* 2008 Mar;29(2):103–18.

138. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2002 May;8(5):935–42.

139. Gardner ER, Burger H, van Schaik RH, van Oosterom AT, de Bruijn EA, Guetens G, et al. Association of enzyme and transporter genotypes with the pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Aug;80(2):192–201.

140. Gschwind H-P, Pfaar U, Waldmeier F, Zollinger M, Sayer C, Zbinden P, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2005 Oct;33(10):1503–12.

141. Schmidli H, Peng B, Riviere G-J, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;60(1):35–44.

142. Judson I, Ma P, Peng B, Verweij J, Racine A, di Paola ED, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective

population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Apr;55(4):379–86.

143. Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B, Thompson PA, Blaney SM, Bernstein M, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan;63(2):229–38.

144. Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK, Fu P, Mulkerin DL, Shibata S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):570–6.

145. Treiber G, Wex T, Schleyer E, Troeger U, Hosius C, Malferttheiner P. Imatinib for hepatocellular cancer--focus on pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and liver function. *Cancer Lett*. 2008 Feb 18;260(1–2):146–54.

146. Takahashi N, Miura M, Scott SA, Kagaya H, Kameoka Y, Tagawa H, et al. Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Hum Genet*. 2010 Nov;55(11):731–7.

147. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2655–60.

148. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2002 Oct;8(10):3034–8.

149. Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CHM, Remick SC, Doroshow JH, LoRusso PA, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):563–9.

150. Eckel F, von Delius S, Mayr M, Dobritz M, Fend F, Hosius C, et al. Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired

liver function and advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2005;69(5):363–71.

151. Franke RM, Sparreboom A. Inhibition of imatinib transport by uremic toxins during renal failure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4226–7; author reply 4227-4228.

152. Judson IR. Imatinib for patients with liver or kidney dysfunction: no need to modify the dose. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):521–2.

153. Yamakawa Y, Hamada A, Shuto T, Yuki M, Uchida T, Kai H, et al. Pharmacokinetic impact of SLCO1A2 polymorphisms on imatinib disposition in patients with chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jul;90(1):157–63.

154. Eechoute K, Franke RM, Loos WJ, Scherckenbach LA, Boere I, Verweij J, et al. Environmental and genetic factors affecting transport of imatinib by OATP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):816–20.

155. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, Lippert E, Etienne G, Reiffers J, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):2024–7.

156. Yamakawa Y, Hamada A, Nakashima R, Yuki M, Hirayama C, Kawaguchi T, et al. Association of genetic polymorphisms in the influx transporter SLCO1B3 and the efflux transporter ABCB1 with imatinib pharmacokinetics in patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Drug Monit*. 2011 Apr;33(2):244–50.

157. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3141–7.

158. Eechoute K, Fransson MN, Reyners AK, de Jong FA, Sparreboom A, van der Graaf WTA, et al. A long-term prospective population pharmacokinetic study on imatinib plasma concentrations in GIST patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Oct 15;18(20):5780–7.

159. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular

responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3496–9.

160. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4022–8.

161. Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Dec;88(6):809–13.

162. Koren-Michowitz M, Volchek Y, Naparstek E, Gavish I, Levi I, Rowe JM, et al. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC. *Hematol Oncol*. 2012 Dec;30(4):200–5.

163. Li J, Gu J. Risk of gastrointestinal events with newly approved (after 2011) vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jul 15;

164. Singh N, Kumar L, Meena R, Velpandian T. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;65(6):545–9.

165. Baccarani M, Druker BJ, Cortes-Franco J, Hughes TP, Kim D-W, Pane F, et al. 24 Months Update of the TOPS Study: a Phase III, Randomized, Open-Label Study of 400mg/d (SD-IM) Versus 800mg/d (HD-IM) of Imatinib Mesylate (IM) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):337.

166. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, Druker BJ, Baccarani M, Gathmann I, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica*. 2012 May;97(5):731–8.

167. Bai F, Freeman BB 3rd, Fraga CH, Fouladi M, Stewart CF. Determination of lapatinib (GW572016) in human plasma by liquid chromatography electrospray

tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006 Feb 2;831(1-2):169-75.

168. Roche S, McMahon G, Clynes M, O'Connor R. Development of a high-performance liquid chromatographic-mass spectrometric method for the determination of cellular levels of the tyrosine kinase inhibitors lapatinib and dasatinib. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009 Dec 1;877(31):3982-90.

169. Segovia-Mendoza M, Gonzalez-Gonzalez ME, Barrera D, Diaz L, Garcia-Becerra R. Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2531-61.

170. EMA. Ficha técnica Lapatinib. 2017.

171. Moreira C, Kaklamani V. Lapatinib and breast cancer: current indications and outlook for the future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Aug;10(8):1171-82.

172. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther.* 2008 Aug;30(8):1426-47.

173. Midgley RS, Kerr DJ, Flaherty KT, Stevenson JP, Pratap SE, Koch KM, et al. A phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with infusional. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2007 Dec;18(12):2025-9.

174. Frankel C, Palmieri FM. Lapatinib side-effect management. *Clin J Oncol Nurs.* 2010 Apr;14(2):223-33.

175. Burris HA 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, Dowlati A, Blackwell KL, O'Neil B, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Aug 10;23(23):5305-13.

176. Polli JW, Humphreys JE, Harmon KA, Castellino S, O'Mara MJ, Olson KL, et al. The role of efflux and uptake transporters in [N-{3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-([2-(methylsulfonyl)ethyl]amino)methyl]-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, lapatinib) disposition and drug interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2008 Apr;36(4):695-701.

177. Polli JW, Olson KL, Chism JP, John-Williams LS, Yeager RL, Woodard SM, et al. An unexpected synergist role of P-glycoprotein and breast cancer resistance

protein on the central nervous system penetration of the tyrosine kinase inhibitor lapatinib (N-{3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino }methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine; GW572016). *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2009 Feb;37(2):439–42.

178. Ratain MJ, Cohen EE. The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3397–8.

179. Gorlick R, Kolb EA, Houghton PJ, Morton CL, Phelps D, Schaiquevich P, et al. Initial testing (stage 1) of lapatinib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct;53(4):594–8.

180. Nakagawa K, Minami H, Kanazaki M, Mukaiyama A, Minamide Y, Uejima H, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic trial of lapatinib (GW572016), a selective oral dual inhibitor of ErbB-1 and -2 tyrosine kinases, in Japanese patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Feb;39(2):116–23.

181. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel M-C, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther*. 2007 Jul;6(7):2012–21.

182. EMA. Ficha técnica Pazopanib. 2016.

183. Sonpavde G, Hutson TE, Sternberg CN. Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Feb;17(2):253–61.

184. Goh BC, Reddy NJ, Dandamudi UB, Laubscher KH, Peckham T, Hodge JP, et al. An evaluation of the drug interaction potential of pazopanib, an oral vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, using a modified Cooperstown 5+1 cocktail in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Nov;88(5):652–9.

185. GlaxoSmithKline. An open-label, two-period, fixed-sequence study in healthy volunteers to evaluate the effects of repeat oral dosing of ketoconazole on the pharmacokinetics of a single dose of pazopanib (GW786034) administered as eye drops [study no. MD7110861; online]. [Internet]. 2017. Available from: <https://gsk->

clinicalstudyregister.com/study/MD7110861?search=study&search_terms=110861#rs

186. Dejonge M, Savage S, Verweij J, Collins TS, Eskens F, Whitehead B, et al. A phase I, open-label study of the safety and pharmacokinetics (PK) of pazopanib (P) and lapatinib (L) administered concurrently. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18_suppl):3088–3088.

187. GlaxoSmithKline. An Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Multiple Doses of GW786034 and Lapatinib Concomitantly Administered in Cancer Patients. [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 23]. Available from: https://gsk-clinicalstudyregister.com/study/VEG10006?search=study&study_ids=VEG10006#ps

188. Tan AR, Dowlati A, Jones SF, Infante JR, Nishioka J, Fang L, et al. Phase I study of pazopanib in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *The oncologist.* 2010;15(12):1253–61.

189. Lang JM, Harrison MR. Pazopanib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Med Insights Oncol.* 2010 Oct 1;4:95–105.

190. GlaxoSmithKline. An Open-Label, Two-Part Study to Characterize the Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Pazopanib (GW786034) and the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of a Single Oral [14C] Labeled Dose of Pazopanib in Subjects with Solid Tumor Malignancies. 2017.

191. GlaxoSmithKline. An Open-Label, Two-Period, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Single Doses of Pazopanib in Cancer Patients [Internet]. 2013 [cited 2017 Dec 25]. Available from: https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/VEG10005?search=study&search_terms=VEG10005#rs

192. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins HI, Mehta MP, Chang SM, Butowski NA, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro-Oncol.* 2010 Aug;12(8):855–61.

193. Thorn CF, Sharma MR, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: pazopanib pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Aug;27(8):307–12.
194. Shibata S, Longmate J, Chung VM, Lenz H, Kummar S, Sarantopoulos J, et al. A phase I and pharmacokinetic single agent study of pazopanib (P) in patients (Pts) with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction (LD). *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15_suppl):2571–2571.
195. Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs*. 2011 Mar 5;71(4):443–54.
196. Xu C-F, Reck BH, Xue Z, Huang L, Baker KL, Chen M, et al. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer*. 2010 Apr 27;102(9):1371–7.
197. Yau T, Chen P-J, Chan P, Curtis CM, Murphy PS, Suttle AB, et al. Phase I dose-finding study of pazopanib in hepatocellular carcinoma: evaluation of early efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Nov 1;17(21):6914–23.
198. Lim W-T, Ng Q-S, Ivy P, Leong S-S, Singh O, Chowbay B, et al. A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Aug 15;17(16):5481–9.
199. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014 Nov 11;111(10):1909–16.
200. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B-F, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):475–80.
201. Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, Baruchel S, Roberts T, Voss SD, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3034–43.

202. Lin Y, Ball HA, Suttle B, Mehmud F, Amado RG, Hutson TE, et al. Relationship between plasma pazopanib concentration and incidence of adverse events in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7_suppl):345–345.
203. Ball H, Lin Y, Xue Z, Suttle B, Xu C, Huang L, et al. Investigation of hand-foot syndrome (HFS) observed in pazopanib (P)-treated patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC). Vol. 29. 2011. 3061 p.
204. Jain L, Gardner ER, Figg WD, Chernick MS, Kong HH. Lack of association between excretion of sorafenib in sweat and hand-foot skin reaction. *Pharmacotherapy*. 2010 Jan;30(1):52–6.
205. Jain L, Gardner ER, Venitz J, Dahut W, Figg WD. Development of a rapid and sensitive LC-MS/MS assay for the determination of sorafenib in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 2008 Jan 22;46(2):362–7.
206. Zhao M, Rudek MA, He P, Hafner F-T, Radtke M, Wright JJ, et al. A rapid and sensitive method for determination of sorafenib in human plasma using a liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 Feb 1;846(1–2):1–7.
207. Minami H, Kawada K, Ebi H, Kitagawa K, Kim Y, Araki K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Sci*. 2008 Jul;99(7):1492–8.
208. Blanchet B, Billemont B, Cramard J, Benichou AS, Chhun S, Harcouet L, et al. Validation of an HPLC-UV method for sorafenib determination in human plasma and application to cancer patients in routine clinical practice. *J Pharm Biomed Anal*. 2009 May 1;49(4):1109–14.
209. Heinz WJ, Kahle K, Helle-Beyersdorf A, Schirmer D, Lenker U, Keller D, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of sorafenib in human serum and peritoneal fluid. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jul;68(1):239–45.
210. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol*. 2006;407:597–612.
211. EMA. Ficha técnica Sorafenib. [Internet]. 2016. Available from: EMA
212. Rini BI. Sorafenib. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Mar;7(4):453–61.

213. Lathia C, Lettieri J, Cihon F, Gallentine M, Radtke M, Sundaresan P. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):685–92.
214. Adjei AA, Molina JR, Mandrekar SJ, Marks R, Reid JR, Croghan G, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with gefitinib in patients with refractory or recurrent non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 May 1;13(9):2684–91.
215. Kane RC, Farrell AT, Saber H, Tang S, Williams G, Jee JM, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Dec 15;12(24):7271–8.
216. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The oncologist*. 2008 Oct;13(10):1084–96.
217. Moore M, Hirte HW, Siu L, Oza A, Hotte SJ, Petrenciuc O, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005 Oct;16(10):1688–94.
218. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23(5):965–72.
219. Ghassabian S, Rawling T, Zhou F, Doddareddy MR, Tattam BN, Hibbs DE, et al. Role of human CYP3A4 in the biotransformation of sorafenib to its major oxidized metabolites. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jul 15;84(2):215–23.
220. Peer CJ, Sissung TM, Kim A, Jain L, Woo S, Gardner ER, et al. Sorafenib is an inhibitor of UGT1A1 but is metabolized by UGT1A9: implications of genetic variants on pharmacokinetics and hyperbilirubinemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Apr 1;18(7):2099–107.
221. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2009;69(2):223–40.

222. Clark JW, Eder JP, Ryan D, Lathia C, Lenz H-J. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2005 Aug 1;11(15):5472-80.
223. Gong L, Giacomini MM, Giacomini C, Maitland ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: sorafenib pathways. *Pharmacogenet Genomics.* 2017 Jun;27(6):240-6.
224. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, Hollis DR, Kennedy EB, Abou-Alfa G, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1800-5.
225. Jain L, Woo S, Gardner ER, Dahut WL, Kohn EC, Kummar S, et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Aug;72(2):294-305.
226. Abou-Alfa GK, Blanc J-F, Miles S, Ganten T, Trojan J, Cebon J, et al. Phase II Study of First-Line Trebananib Plus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The oncologist.* 2017 Jul;22(7):780-e65.
227. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2008 Jan;99(1):159-65.
228. Kennoki T, Kondo T, Kimata N, Murakami J, Ishimori I, Nakazawa H, et al. Clinical results and pharmacokinetics of sorafenib in chronic hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma in a single center. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 May;41(5):647-55.
229. Ferraris E, Di Cesare P, Lasagna A, Paglino C, Imarisio I, Porta C. Use of sorafenib in two metastatic renal cell cancer patients with end-stage renal impairment undergoing replacement hemodialysis. *Tumori.* 2009 Aug;95(4):542-4.
230. Hilger RA, Richly H, Grubert M, Kredtke S, Thyssen D, Eberhardt W, et al. Pharmacokinetics of sorafenib in patients with renal impairment undergoing hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;47(1):61-4.
231. Shinsako K, Mizuno T, Terada T, Watanabe J, Kamba T, Nakamura E, et al. Tolerable sorafenib therapy for a renal cell carcinoma patient with hemodialysis: a case study. *Int J Clin Oncol.* 2010 Oct;15(5):512-4.

232. Lagas JS, van Waterschoot RAB, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein limit sorafenib brain accumulation. *Mol Cancer Ther*. 2010 Feb;9(2):319–26.
233. Meza-Junco J, Chu QS-C, Christensen O, Rajagopalan P, Das S, Stefanyschyn R, et al. UGT1A1 polymorphism and hyperbilirubinemia in a patient who received sorafenib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Dec;65(1):1–4.
234. Pecuchet N, Lebbe C, Mir O, Billefont B, Blanchet B, Franck N, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a critical role for pharmacokinetics? *Br J Cancer*. 2012 Jul 24;107(3):455–61.
235. Fukudo M, Ito T, Mizuno T, Shinsako K, Hatano E, Uemoto S, et al. Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Feb;53(2):185–96.
236. Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O, Coriat R, Billefont B, Tod M, et al. Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *The oncologist*. 2012;17(9):1204–12.
237. Boudou-Rouquette P, Narjoz C, Golmard JL, Thomas-Schoemann A, Mir O, Taieb F, et al. Early sorafenib-induced toxicity is associated with drug exposure and UGT1A9 genetic polymorphism in patients with solid tumors: a preliminary study. *PloS One*. 2012;7(8):e42875.
238. Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutierrez M, Figg WD, Jain L, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1411–6.
239. Lind JSW, Dingemans A-MC, Groen HJM, Thunnissen FB, Bekers O, Heideman DAM, et al. A multicenter phase II study of erlotinib and sorafenib in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Jun 1;16(11):3078–87.
240. Minkin P, Zhao M, Chen Z, Ouwerkerk J, Gelderblom H, Baker SD. Quantification of sunitinib in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008 Oct 15;874(1–2):84–8.

241. Fiedler W, Serve H, Dohner H, Schwittay M, Ottmann OG, O'Farrell A-M, 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 Feb 1;105(3):986–93.
242. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):25–35.
243. Lindauer A, Di Gion P, Kanefendt F, Tomalik-Scharte D, Kinzig M, Rodamer M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of biomarker response to sunitinib in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;87(5):601–8.
244. de Bruijn P, Sleijfer S, Lam M-H, Mathijssen RHJ, Wiemer EAC, Loos WJ. Bioanalytical method for the quantification of sunitinib and its n-desethyl metabolite SU12662 in human plasma by ultra performance liquid chromatography/tandem triple-quadrupole mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2010 Mar 11;51(4):934–41.
245. Etienne-Grimaldi M-C, Renee N, Izzedine H, Milano G. A routine feasible HPLC analysis for the anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, and its main metabolite, SU12662, in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Nov 1;877(29):3757–61.
246. De Francia S, D'Avolio A, De Martino F, Pirro E, Baietto L, Siccardi M, et al. New HPLC-MS method for the simultaneous quantification of the antileukemia drugs imatinib, dasatinib, and nilotinib in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Jun 15;877(18–19):1721–6.
247. Gridelli C, Maione P, Del Gaizo F, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, et al. Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *The oncologist*. 2007 Feb;12(2):191–200.
248. Cabebe E, Wakelee H. Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2006 Jun;42(6):387–98.
249. EMA. Ficha técnica Sunitinib.
250. Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JVS, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or

intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Mar 1;13(5):1367–73.

251. Hu S, Chen Z, Franke R, Orwick S, Zhao M, Rudek MA, et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Oct 1;15(19):6062–9.

252. Bello C, Houk B, Sherman L. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248) in Caucasian and Japanese populations. In 13th European Cancer Conference Paris; 2005.

253. Hamberg P, Steeghs N, Loos WJ, van de Biessen D, den Hollander M, Tascilar M, et al. Decreased exposure to sunitinib due to concomitant administration of ifosfamide: results of a phase I and pharmacokinetic study on the combination of sunitinib and ifosfamide in patients with advanced solid malignancies. *Br J Cancer*. 2010 Jun 8;102(12):1699–706.

254. Washington C, Eli M, Bello C, Schaaf L, Polasek E, Tan LH, et al. The effect of ketoconazole (KETO), a potent CYP3A4 inhibitor, on SU011248 pharmacokinetics (PK) in Caucasian and Asian healthy subjects. In: *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003. p. 138.

255. van Erp NP, Baker SD, Zandvliet AS, Ploeger BA, den Hollander M, Chen Z, et al. Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Mar;67(3):695–703.

256. Motzer RJ, Hudes GR, Ginsberg MS, Baum MS, Harmon CS, Kim ST, et al. Phase I/II trial of sunitinib plus gefitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2010 Dec;33(6):614–8.

257. Kozloff M, Chuang E, Starr A, Gowland PA, Cataruozolo PE, Collier M, et al. An exploratory study of sunitinib plus paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 Jul;21(7):1436–41.

258. Heath EI, Blumenschein GRJ, Cohen RB, Lorusso PM, Loconte NK, Kim ST, et al. Sunitinib in combination with paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced solid tumors: phase I study results. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Sep;68(3):703–12.

259. Robert F, Sandler A, Schiller JH, Liu G, Harper K, Verkh L, et al. Sunitinib in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumors: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Sep;66(4):669–80.
260. de Jonge MJA, Dumez H, Kitzen JJEM, Beuselinck B, Verweij J, Courtney R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of SU-014813 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011 Jun;47(9):1328–35.
261. Boven E, Massard C, Armand JP, Tillier C, Hartog V, Brega NM, et al. A phase I, dose-finding study of sunitinib in combination with irinotecan in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2010 Sep 28;103(7):993–1000.
262. Reck M, Frickhofen N, Cedres S, Gatzemeier U, Heigener D, Fuhr H-G, et al. Sunitinib in combination with gemcitabine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase I dose-escalation study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2010 Nov;70(2):180–7.
263. Okamoto I, Shimizu T, Miyazaki M, Tsurutani J, Ichikawa Y, Terashima M, et al. Feasibility study of two schedules of sunitinib in combination with pemetrexed in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2012 Apr;30(2):639–46.
264. Sweeney CJ, Chiorean EG, Verschraegen CF, Lee FC, Jones S, Royce M, et al. A phase I study of sunitinib plus capecitabine in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4513–20.
265. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *The oncologist*. 2007 Jan;12(1):107–13.
266. Desar IME, Burger DM, Van Hoesel QGCM, Beijnen JH, Van Herpen CML, Van der Graaf WTA. Pharmacokinetics of sunitinib in an obese patient with a GIST. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009 Mar;20(3):599–600.
267. Haznedar JO, Patyna S, Bello CL, Peng GW, Speed W, Yu X, et al. Single- and multiple-dose disposition kinetics of sunitinib malate, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: comparative plasma kinetics in non-clinical species. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Sep;64(4):691–706.

268. Fountzilas G, Fragkoulidi A, Kalogera-Fountzila A, Nikolaidou M, Bobos M, Calderaro J, et al. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Mar;65(4):649–60.
269. Britten CD, Kabbinavar F, Hecht JR, Bello CL, Li J, Baum C, et al. A phase I and pharmacokinetic study of sunitinib administered daily for 2 weeks, followed by a 1-week off period. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Mar;61(3):515–24.
270. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Jul;66(2):357–71.
271. Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, Ahern CH, Reid JM, Wu B, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Aug 1;17(15):5113–22.
272. 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 Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Apr 1;15(7):2497–506.
273. Shirao K, Nishida T, Doi T, Komatsu Y, Muro K, Li Y, et al. Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate. *Invest New Drugs*. 2010 Dec;28(6):866–75.
274. Bello CL, Garrett M, Sherman L, Smeraglia J, Ryan B, Toh M. Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Sep;66(4):699–707.
275. Khosravan R, Toh M, Garrett M, La Fargue J, Ni G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;50(4):472–81.
276. Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renee N, Vignot S, Milano G. Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009 Jan;20(1):190–2.

277. Lainakis G, Bamias A, Psimenou E, Fountzilas G, Dimopoulos MA. Sunitinib treatment in patients with severe renal function impairment: a report of four cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Nephrol.* 2009 Jul;72(1):73–8.
278. Park S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, Park YS, et al. Treatment of hemodialyzed patients with sunitinib in renal cell carcinoma. *Chemotherapy.* 2010;56(6):485–91.
279. van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AKL, Mathijssen RHJ, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4406–12.
280. van der Veldt AAM, Eechoute K, Gelderblom H, Gietema J, Guchelaar H-J, van Erp NP, et al. Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011 Feb 1;17(3):620–9.
281. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, 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 Off J Am Assoc Cancer Res.* 2003 Jan;9(1):327–37.
282. Mizuno T, Fukudo M, Terada T, Kamba T, Nakamura E, Ogawa O, et al. Impact of genetic variation in breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on sunitinib pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(6):631–9.
283. Bello CL, Mulay M, Huang X, Patyna S, Dinolfo M, Levine S, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic- pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009 Nov 15;15(22):7045–52.
284. Kloth JSL, Klumpen H-J, Yu H, Eechoute K, Samer CF, Kam BLR, et al. Predictive value of CYP3A and ABCB1 phenotyping probes for the pharmacokinetics of sunitinib: the ClearSun study. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Mar;53(3):261–9.

285. Gonzalez de Castro D, Clarke PA, Al-Lazikani B, Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Mar;93(3):252–9.
286. Von Hoff DD, Stephenson JJJ, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Nov 20;28(33):4877–83.
287. Rebollo J, Sureda M, Martinez EM, Fernandez-Morejon FJ, Farre J, Munoz V, et al. Gene Expression Profiling of Tumors From Heavily Pretreated Patients With Metastatic Cancer for the Selection of Therapy: A Pilot Study. *Am J Clin Oncol.* 2017 Apr;40(2):140–5.
288. Nowack R, Andrassy J, Fischereder M, Unger M. Effects of dietary factors on drug transport and metabolism: the impact on dosage guidelines in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Apr;85(4):439–43.
289. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008 Jun;9(5):410–8.
290. Caccia S, Garattini S, Pasina L, Nobili A. Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies. *Drug Saf.* 2009;32(11):1017–39.
291. Chantry A-S, Quaranta S, Ciccolini J, Lacarelle B. [Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014 Oct;72(5):527–42.
292. Gervasini G, Benitez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Aug;66(8):755–74.
293. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Nov;102(5):765–76.
294. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.
295. Lankheet NAG, Knapen LM, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors imatinib,

erlotinib, and sunitinib in routine clinical outpatient cancer care. *Ther Drug Monit.* 2014 Jun;36(3):326–34.

296. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>.

297. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Topic Q2 (R1). CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf.

298. Escudero-Ortiz V, Perez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Development and validation of a high-performance liquid chromatography ultraviolet method for lapatinib quantification in human plasma. *Ther Drug Monit.* 2013 Dec;35(6):796–802.

299. Escudero-Ortiz V, Perez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Development and validation of an HPLC-UV method for pazopanib quantification in human plasma and application to patients with cancer in routine clinical practice. *Ther Drug Monit.* 2015 Apr;37(2):172–9.

300. Escudero-Ortiz V, Perez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Development and validation of an HPLC-UV method for sorafenib quantification in human plasma and application to patients with cancer in routine clinical practice. *Ther Drug Monit.* 2014 Jun;36(3):317–25.

301. Beal SL, Sheiner LB, Boeckman AJ. NONMEN users guides. ICON Development Solutions, Ellicott City. 1989.

302. Zhang N, Liu Y, Jeong H. Drug-Drug Interaction Potentials of Tyrosine Kinase Inhibitors via Inhibition of. *Sci Rep.* 2015 Dec 8;5:17778.

303. Lucas CJ, Martin JH. Pharmacokinetic-Guided Dosing of New Oral Cancer Agents. *J Clin Pharmacol.* 2017 Oct;57 Suppl 10:S78–98.

304. O'Bryant CL, Haluska P, Rosen L, Ramanathan RK, Venugopal B, Leong S, et al. An open-label study to describe pharmacokinetic parameters of erlotinib in patients with advanced solid tumors with adequate and moderately impaired hepatic function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 Mar;69(3):605–12.

305. Bullock KE, Petros WP, Younis I, Uronis HE, Morse MA, Blobe GC, et al. A phase I study of bevacizumab (B) in combination with everolimus (E) and erlotinib (E) in advanced cancer (BEE). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb;67(2):465–74.
306. Van Cutsem E, Verslype C, Beale P, Clarke S, Bugat R, Rakhit A, et al. A phase Ib dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Feb;19(2):332–9.
307. Geoerger B, Hargrave D, Thomas F, Ndiaye A, Frappaz D, Andreiuolo F, et al. Innovative Therapies for Children with Cancer pediatric phase I study of erlotinib in brainstem glioma and relapsing/refractory brain tumors. *Neuro-Oncol*. 2011 Jan;13(1):109–18.
308. Gilbert J, Rudek MA, Higgins MJ, Zhao M, Bienvenu S, Tsottles N, et al. A phase I trial of erlotinib and concurrent chemoradiotherapy for stage III and IV (M0) squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1735–42.
309. Goldberg SB, Supko JG, Neal JW, Muzikansky A, Digumarthy S, Fidias P, et al. A phase I study of erlotinib and hydroxychloroquine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Oct;7(10):1602–8.
310. Hanauske A-R, Cassidy J, Sastre J, Bolling C, Jones RJ, Rakhit A, et al. Phase 1b dose escalation study of erlotinib in combination with infusional. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Jan 15;13(2 Pt 1):523–31.
311. Haura EB, Tanvetyanon T, Chiappori A, Williams C, Simon G, Antonia S, et al. Phase I/II study of the Src inhibitor dasatinib in combination with erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1387–94.
312. Kraut EH, Rhoades C, Zhang Y, Cheng H, Aimiumu J, Chen P, et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck (SSCHN). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Mar;67(3):579–86.
313. Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A. Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor

tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs*. 2008 Feb;19(2):209–16.

314. Masago K, Togashi Y, Fukudo M, Terada T, Irida K, Sakamori Y, et al. Plasma and pleural fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite. *Clin Lung Cancer*. 2011 Sep;12(5):307–12.

315. Messersmith WA, Jimeno A, Jacene H, Zhao M, Kulesza P, Laheru DA, et al. Phase I trial of oxaliplatin, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) with erlotinib and bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Dec;9(5):297–304.

316. Prados MD, Lamborn KR, Chang S, Burton E, Butowski N, Malec M, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro-Oncol*. 2006 Jan;8(1):67–78.

317. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *Neuro-Oncol*. 2010 Jan;12(1):95–103.

318. Ranson M, Shaw H, Wolf J, Hamilton M, McCarthy S, Dean E, et al. A phase I dose-escalation and bioavailability study of oral and intravenous formulations of erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with advanced solid tumors of epithelial origin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 May;66(1):53–8.

319. Ranson M, Reck M, Anthony A, Hanauske A-R, Dean E, Melezinek I, et al. Erlotinib in combination with pemetrexed for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase I dose-finding study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 Nov;21(11):2233–9.

320. Twelves C, Trigo JM, Jones R, De Rosa F, Rakhit A, Fettner S, et al. Erlotinib in combination with capecitabine and docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a dose-escalation study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2008 Feb;44(3):419–26.

321. Mita AC, Papadopoulos K, de Jonge MJA, Schwartz G, Verweij J, Mita MM, et al. Erlotinib “dosing-to-rash”: a phase II inpatient dose escalation and pharmacologic study of erlotinib in previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):938–44.

322. Tsimboukis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, Saif MW, Syrigos KN. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer:

pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer*. 2009 Mar;10(2):106–11.

323. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472–80.

324. Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Oct;54(4):290–4.

325. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Oct;76(4):323–9.

326. Egorin MJ, Shah DD, Christner SM, Yerk MA, Komazec KA, Appleman LR, et al. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Sep;68(3):370–4.

327. van Erp N, Gelderblom H, van Glabbeke M, Van Oosterom A, Verweij J, Guchelaar H-J, et al. Effect of cigarette smoking on imatinib in patients in the soft tissue and bone sarcoma group of the EORTC. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):8308–13.

328. Parrillo-Campiglia S, Ercoli MC, Umpierrez O, Rodriguez P, Marquez S, Guarneri C, et al. Bioequivalence of two film-coated tablets of imatinib mesylate 400 mg: a randomized, open-label, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy male South American volunteers. *Clin Ther*. 2009 Oct;31(10):2224–32.

329. Yoo C, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Beck MY, Chang H-M, Lee J-L, et al. Changes in imatinib plasma trough level during long-term treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: correlation between changes in covariates and imatinib exposure. *Invest New Drugs*. 2012 Aug;30(4):1703–8.

330. Yoo C, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Beck MY, Kang Y-K. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of imatinib dose escalation to 800 mg/day in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Invest New Drugs*. 2013 Oct;31(5):1367–74.

331. Kim K-A, Park SJ, Kim C, Park J-Y. Single-dose, randomized crossover comparisons of different-strength imatinib mesylate formulations in healthy Korean male subjects. *Clin Ther*. 2013 Oct;35(10):1595–602.
332. Seong SJ, Lim M, Sohn SK, Moon JH, Oh S-J, Kim BS, et al. Influence of enzyme and transporter polymorphisms on trough imatinib concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Mar;24(3):756–60.
333. Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, Doukas MA, DeSimone PA, Davis GA, et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs*. 2005 Jan;23(1):39–49.
334. Simonelli M, Zucali PA, Lorenzi E, Rubino L, De Vincenzo F, De Sanctis R, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of lapatinib in combination with sorafenib in patients with advanced refractory solid tumors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Mar;49(5):989–98.
335. Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, Silverman P, Peacock NW, Jones SF, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jul 10;26(20):3317–23.
336. Koch KM, Beelen AP, Ho PTC, Roychowdhury DF. The value of label recommendations: how to dose lapatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5331–2; author reply 5334-5335.
337. Siegel-Lakhai WS, Beijnen JH, Vervenne WL, Boot H, Keessen M, Versola M, et al. Phase I pharmacokinetic study of the safety and tolerability of lapatinib (GW572016) in combination with oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4495–502.
338. Chu QSC, Schwartz G, de Bono J, Smith DA, Koch KM, Versola MJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with capecitabine in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3753–8.

339. LoRusso PM, Jones SF, Koch KM, Arya N, Fleming RA, Loftiss J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of lapatinib and docetaxel in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3051–6.
340. de Jonge MJA, Hamberg P, Verweij J, Savage S, Suttle AB, Hodge J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of pazopanib and lapatinib combination therapy in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2013 Jun;31(3):751–9.
341. Smith DA, Koch KM, Arya N, Bowen CJ, Herendeen JM, Beelen A. Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;67(4):421–6.
342. Devriese LA, Koch KM, Mergui-Roelvink M, Matthys GM, Ma WW, Robidoux A, et al. Effects of low-fat and high-fat meals on steady-state pharmacokinetics of lapatinib in patients with advanced solid tumours. *Invest New Drugs*. 2014 Jun;32(3):481–8.
343. Burris HA 3rd, Taylor CW, Jones SF, Koch KM, Versola MJ, Arya N, et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral lapatinib administered once or twice daily in patients with solid malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Nov 1;15(21):6702–8.
344. McAlister RK, Aston J, Pollack M, Du L, Koyama T, Chism DD. Effect of Concomitant pH-Elevating Medications with Pazopanib on Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The oncologist*. 2018 Jun;23(6):686–92.
345. Heath EI, Forman K, Malburg L, Gainer S, Suttle AB, Adams L, et al. A phase I pharmacokinetic and safety evaluation of oral pazopanib dosing administered as crushed tablet or oral suspension in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2012 Aug;30(4):1566–74.
346. Inada-Inoue M, Ando Y, Kawada K, Mitsuma A, Sawaki M, Yokoyama T, et al. Phase 1 study of pazopanib alone or combined with lapatinib in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Apr;73(4):673–83.
347. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, van Doorn L, Schellens JHM, et al. Individualized Pazopanib Dosing: A Prospective Feasibility Study in Cancer Patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Dec 1;22(23):5738–46.

348. Deng Y, Bi H, Zhao L, Wang X, Chen J, Ou Z, et al. Induction of cytochrome P450 3A by the Ginkgo biloba extract and bilobalides in human and rat primary hepatocytes. *Drug Metab Lett*. 2008 Jan;2(1):60–6.
349. Lau AJ, Chang TKH. Inhibition of human CYP2B6-catalyzed bupropion hydroxylation by Ginkgo biloba extract: effect of terpene trilactones and flavonols. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2009 Sep;37(9):1931–7.
350. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product--drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2002 Feb 15;59(4):339–47.
351. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Jul;105(1):58–63.
352. Lin Y-Y, Chu S-J, Tsai S-H. Association between priapism and concurrent use of risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc*. 2007 Oct;82(10):1289–90.
353. Wiegman D-J, Brinkman K, Franssen EJJ. Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jun 1;23(9):1184–5.
354. Siu LL, Awada A, Takimoto CH, Piccart M, Schwartz B, Giannaris T, et al. Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Jan 1;12(1):144–51.
355. Richly H, Henning BF, Kupsch P, Passarge K, Grubert M, Hilger RA, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 May;17(5):866–73.
356. Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Oct;37(10):755–62.
357. Dahut WL, Scripture C, Posadas E, Jain L, Gulley JL, Arlen PM, et al. A phase II clinical trial of sorafenib in androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Jan 1;14(1):209–14.
358. Okamoto I, Miyazaki M, Morinaga R, Kaneda H, Ueda S, Hasegawa Y, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of sorafenib in combination with

carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 2010 Dec;28(6):844–53.

359. Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, Leber B, Wells R, Brandwein J, et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma*. 2010 Feb;51(2):252–60.

360. Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, Mita AC, Cihon F, Mazzu A, et al. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):751–64.

361. Vaishampayan UN, Burger AM, Sausville EA, Heilbrun LK, Li J, Horiba MN, et al. Safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the combination of sorafenib and tanespimycin. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Jul 15;16(14):3795–804.

362. Pratz KW, Cho E, Levis MJ, Karp JE, Gore SD, McDevitt M, et al. A pharmacodynamic study of sorafenib in patients with relapsed and refractory acute leukemias. *Leukemia*. 2010 Aug;24(8):1437–44.

363. Awada A, Gil T, Whenham N, Van Hamme J, Besse-Hammer T, Brendel E, et al. Safety and pharmacokinetics of sorafenib combined with capecitabine in patients with advanced solid tumors: results of a phase 1 trial. *J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;51(12):1674–84.

364. Harzstark AL, Small EJ, Weinberg VK, Sun J, Ryan CJ, Lin AM, et al. A phase 1 study of everolimus and sorafenib for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011 Sep 15;117(18):4194–200.

365. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figuer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res GCR*. 2011 Mar;4(2):40–4.

366. Schultheis B, Kummer G, Zeth M, Brendel E, Xia C, Kornacker M, et al. Phase IB study of sorafenib in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with refractory solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Feb;69(2):333–9.

367. Inaba H, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Li L, Furmanski BD, Mascara GP, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3293–300.
368. Shacham-Shmueli E, Geva R, Figer A, Bulocinic S, Nalbandyan K, Shpigel S, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil/leucovorin in advanced solid tumors. *J Clin Pharmacol*. 2012 May;52(5):656–69.
369. Kim A, Dombi E, Tepas K, Fox E, Martin S, Wolters P, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Mar;60(3):396–401.
370. Yamada Y, Kiyota N, Fuse N, Kato K, Minami H, Hashizume K, et al. A phase I study of sorafenib in combination with S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2014 Jan;17(1):161–72.
371. Navid F, Christensen R, Inaba H, Li L, Chen Z, Cai X, et al. Alternative formulations of sorafenib for use in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1642–6.
372. Hong DS, Gordon MS, Samlowski WE, Kurzrock R, Tannir N, Friedland D, et al. A phase I, open-label study of trebananib combined with sorafenib or sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Jun;12(3):167-177.e2.
373. Maki RG, D’Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3133–40.
374. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *The oncologist*. 2007 Apr;12(4):426–37.
375. Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E, Holway VW, Colombo T, Lee LB, et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with “standard of care” therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003 Oct;2(10):1011–21.

376. de Wit D, Gelderblom H, Sparreboom A, den Hartigh J, den Hollander M, Konig-Quartel JMC, et al. Midazolam as a phenotyping probe to predict sunitinib exposure in patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Jan;73(1):87–96.

X - ANEXOS

X – ANEXOS

10.1. ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Monitorización Farmacoterapéutica de Inhibidores de Tirosina Quinasa en Pacientes Oncológicos.	Iniciales del paciente _____	Código del paciente _____
--	---------------------------------	------------------------------

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa (erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib) atendidos en la plataforma de oncología del Hospital Quironsalud Torreveja y a los que se les monitorizará niveles plasmáticos de dichos fármacos para participar en el estudio Monitorización Farmacoterapéutica de los Inhibidores de Tirosin Quinasa en Pacientes Oncológicos.

Yo, D/Dña _____, mayor de edad y con DNI/Pasaporte, _____

- He leído la hoja informativa que me ha sido entregada.
- He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio al personal investigador.
- He recibido suficiente información en relación con el estudio.
- Entiendo que la participación es voluntaria y que puedo abandonar el estudio cuando lo desee.
- También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:
 1. Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.
 2. Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
 3. Estos datos no podrán ser cedidos a personal externo al presente estudio sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos.

FIRMA DEL PACIENTE:	FIRMA DEL INVESTIGADOR:
NOMBRE:	NOMBRE:
FECHA:	FECHA:

10.1.ANEXO I (CONTINUACIÓN). CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Monitorización Farmacoterapéutica de Inhibidores de Tirosina Quinasa en Pacientes Oncológicos.	Iniciales del paciente	Código del paciente
	_____	_____

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____ revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio "*Monitorización Farmacoterapéutica de Inhibidores de Tirosin Quinasa en Pacientes Oncológicos*".

FIRMA DEL PACIENTE:	FIRMA DEL INVESTIGADOR:
NOMBRE:	NOMBRE:
FECHA:	FECHA:

10.2.ANEXO II. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS****Título de proyecto de investigación****MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS
INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS.****Centro: Plataforma de Oncología Hospital Quironsalud
Torrevieja**

Código del paciente: _____

Fecha monitorización: __/__/____

El código del paciente tendrá el formato XXX/FF, donde XXX corresponde con las tres primeras cifras del Número de Historia Clínica y FF corresponde con el fármaco administrado (ER: erlotinib, IM: imatinib, LA: lapatinib, PA: pazopanib, SO: sorafenib y SU: sunitinib)

Instrucciones generales para el investigador

Cuando complete este CRD, por favor:

- Use bolígrafos de tinta negra o azul.
- Asegúrese de que todo lo que escriba está claro y legible, preferiblemente en letra de imprenta.
- Para corregir cualquier error, tache con una línea el ítem erróneo de forma que quede legible, y escriba al lado el dato correcto.
- No utilice correctores fluidos.
- Ponga sus iniciales y la fecha junto a todos los cambios que realice.
- Al escribir horas utilice siempre el formato 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- Use el formato de fechas indicado (DD/MM/AAAA):
Ej. Fecha de nacimiento 12/08/1962
- Si algún dato no aplica: poner N/A.
- Si algún dato no consta en el documento fuente: poner UNK.

10.2. ANEXO II (CONTINUACIÓN). CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	Código del paciente _____												
VISITA Personal que cumplimenta los datos: _____													
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u> (Si marca NO en cualquier respuesta será excluido del estudio)													
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 18 años. - Capacidad de tragar y retener medicación oral. - Firma del consentimiento informado. - ECOG 0-2 o Escala Karnofsky >60%. - Esperanza de vida superior a 6 meses. - Al menos una monitorización farmacocinética. 	<table style="border: none;"> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> </table>	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
SI	NO												
SI	NO												
SI	NO												
SI	NO												
SI	NO												
SI	NO												
<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u> (Si marca SI en cualquier respuesta será excluido del estudio)													
<ul style="list-style-type: none"> - Existencia de un síndrome de mala absorción o cualquier otra patología que pueda comprometer la absorción intestinal del fármaco. - En tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del citocromo CYP3A4. - Pacientes con patología psiquiátrica diagnosticada o historial de consumo de alcohol o drogas de abuso. 	<table style="border: none;"> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> <tr><td style="padding: 0 10px;">SI</td><td style="padding: 0 10px;">NO</td></tr> </table>	SI	NO	SI	NO	SI	NO						
SI	NO												
SI	NO												
SI	NO												
<u>DATOS DEMOGRÁFICOS</u>													
Fecha de nacimiento: ___ / ___ / _____													
Edad: _____ años													
Género: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>													
<u>DATOS ANTROPOMÉTRICOS</u>													
Peso (kg): _____													
Talla (cm): _____													
BSA: _____													
Página 2 de 4													

10.2 ANEXO II (continuación). CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	Código del paciente _____
--	------------------------------

TUMOR

Tipo de tumor:

Metástasis: SI NO

TRATAMIENTO

Fármaco: Erlotinib Imatinib Lapatinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib

Fecha de inicio del tratamiento: ____ / ____ / ____

¿Toma zumo de pomelo? { SI
NO

Líneas previas de tratamiento:
Número de líneas previas de tratamiento:
Medicación concomitante en el momento del inicio del TKI:

RESULTADOS DE LABORATORIO

Fecha de análisis: ____ / ____ / ____

<p><u>Hematología:</u></p> <p>Leucocitos: _____</p> <p>Neutrófilos: _____</p> <p>Plaquetas: _____</p> <p>Hemoglobina: _____</p> <p>Hematocrito: _____</p>	<p><u>Bioquímica:</u></p> <p>Albúmina: _____</p> <p>Fosfatasa alcalina: _____</p> <p>AST: _____</p> <p>ALT: _____</p> <p>Bilirrubina: _____</p> <p>Creatinina sérica: _____</p>
--	--

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

Fecha TDM:
Dosis:
Intervalo:
Cmin:
Cmax:
AUC:
Tmax:

Recomendación: Mantener Aumentar Disminuir Suspender Seguimiento en consulta

Aceptación de la recomendación: NO SI No procede

Página 3 de 4

10.2 ANEXO II (continuación). CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	Código del paciente _____
<p><u>EFICACIA</u></p> <p>Progresión: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Fecha de progresión:</p> <p>Exitus: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Fecha de exitus:</p> <p><u>TOXICIDAD</u></p> <p>Fatiga: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Rash: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Diarrea: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Dolor abdominal: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Hipertensión: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Mucositis: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Incidencias:</p>	

10.3. ANEXO III. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN.

Página 1 de 1



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

25 de mayo de 2016

DON JUAN CARLOS RUIZ RAMIREZ, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL QUIRÓN TORREVIEJA

CERTIFICA:

1º Que este comité ha recepcionado y valorado el estudio de investigación presentado con el título: "Monitorización Farmacoterapéutica de inhibidores de tirosín quinasa en pacientes oncológicos".

Investigador Principal: Dña. Vanessa Dominguez Leñero

2º Consideraciones:

2.1. El mencionado estudio se realiza con intención de que sea presentado como Tesis Doctoral.

2.2. Este comité considera que el mencionado proyecto cumple con todos los requisitos éticos para que pueda llevarse a cabo en este centro.

RUIZ
RAMIREZ
JUAN
CARLOS -
07528043
M

Firmado digitalmente
por RUIZ RAMIREZ JUAN
CARLOS - 07528043M
Número de
reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=0752804
3M, cn=RUIZ RAMIREZ,
givenName=JUAN
CARLOS, o=RUIZ
RAMIREZ JUAN CARLOS
- 07528043M
Fecha: 2016.05.25
18:42:17 +02'00'

Juan Carlos Ruiz Ramírez
Secretario del Comité de Ética Asistencial

