

WEBinar

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Monitorización Farmacoterapéutica de Inhibidores de Tirosina Quinasa

Vanessa Domínguez Leñero
Consulta de AF Oncohematología
Hospital Universitario Morales Meseguer

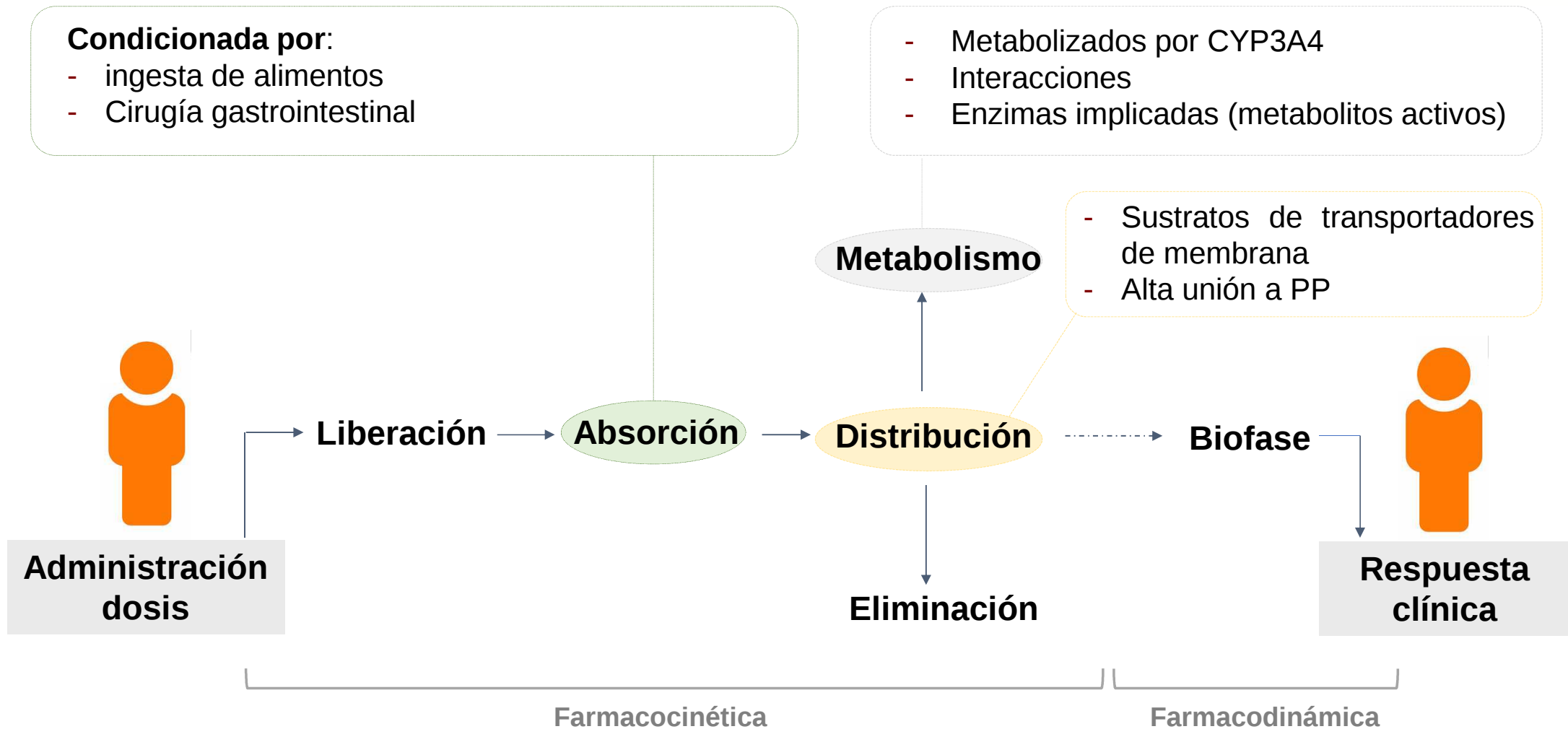
ORGANIZA



Personalizar la dosis en terapias dirigidas es necesario

- ✓ Índice terapéutico estrecho
- ✓ Dificultad para valorar clínicamente la respuesta
- ✓ Elevada variabilidad cinética
- ✓ Polimorfismos genéticos
- ✓ Relación parámetros PK y toxicidad/respuesta

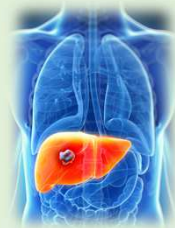
Inhibidores de Tirosina Quinasa



Variabilidad farmacocinética TKIs

PROCESO ENFERMEDAD

- Tipo tumor
- Metástasis hepáticas
- Ascitis y Cirugía previa



TRATAMIENTO

- Vía administración
- Dosis/Intervalo dosificación



FACTORES INHERENTES AL PACIENTE



BIOMÉTRICOS

Peso, Talla, Edad
Superficie corporal

FISIOLÓGICOS

Raza, Embarazo,
Menopausia

BIOQUÍMICOS

Función renal y hepática,
hematocrito, proteínas

GENÉTICOS

Metabolismo y
transportadores

COSTUMBRES

Adherencia tratamiento,
Dieta, Drogas

CO-MEDICACIÓN

Inducción o inhibición de
enzimas

Variabilidad PK → Dosis fijas insuficientes

Exposición TKIs - Eficacia

Fármaco	Tumor	Parámetro PK	Variable	Ref.
IMATINIB	→ LMC	$C_{min} \geq 1002 \text{ ng/mL}$	RMM	<i>Picar, 2007</i>
		$C_{min} \geq 1000 \text{ ng/mL}$	RCC	<i>Larson, 2008</i>
		$C_{min} \geq 1002 \text{ ng/mL}$	RMM (74 vs.59%)	<i>Takahashi, 2010</i>
		$C_{min} \geq 1000 \text{ ng/mL}$	RCC	<i>Tkoren-Michowitz, 2012</i>
		$C_{min} \geq 1000 \text{ ng/mL}$	RMM (83 vs.60%)	<i>Marin, 2010</i>

Exposición TKIs - Eficacia

Fármaco	Tumor	Parámetro PK	Variable	Ref.
NILOTINIB	→ LMC	$C_{min} > 761 \text{ ng/mL}$	RMM	<i>Takahashi, 2012</i>
		$C_{min} \geq 829 \text{ ng/mL}$	RMM (47 vs 48 vs 51%)	<i>Larson, 2012</i>
		$C_{min} \geq 469 \text{ ng/mL}$	TP (23 vs 28 vs 31)	<i>Giles, 2013</i>

Exposición TKIs - Toxicidad

Fármaco	Tumor	Parámetro PK	Variable	Ref.
IMATINIB	→ LMC	$C_{min} > 1170$ ng/mL	Retención fluidos, rash, mialgia y anemia	<i>Larson, 2008</i>
		$C_{min} > 3180$ ng/mL	Neutropenia G3-4, rash, diarrea, mialgia y edema	<i>Ghilhot, 2012</i>
DASATINIB	→ LMC	$C_{min} > 1,5$ ng/mL día 15	Derrame pleural (17.4 vs 6.9 %)	<i>Rousselot, 2012</i>

Monitorización terapéutica de fármacos (TDM) en TKIs



Criterios de uso de TDM en TKIs

- ✓ Disponibilidad de técnicas analíticas para cuantificación.
- ✓ Gran variabilidad farmacocinética entre pacientes.
- ✓ Correlación entre exposición y respuesta/toxicidad.
- ✓ Ensayos clínicos prospectivos.



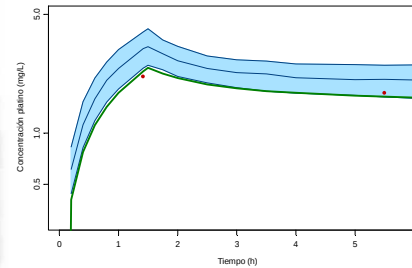
Valor añadido de TDM en TKIs

- ✓ **Monitorización de la adherencia** al tratamiento.
- ✓ Minimizar **infradosificación**.
- ✓ Permite **detectar falta de adherencia** al tratamiento.
- ✓ **Detectar** alteraciones por **interacción** con otros fármacos.
- ✓ **Evitar cambios** anticipados a **segundas líneas** de tratamiento.

TDM en la práctica clínica rutinaria

Interacción
fármaco-alimento

Infradosificación



Interacción de
fármacos

Uso de TDM en TKIs

Sobreexposición



**Análisis de resultados de variabilidad en la población real y
valoración de la eficacia de la TDM**

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 y las consecuentes modificaciones de dosis realizadas.

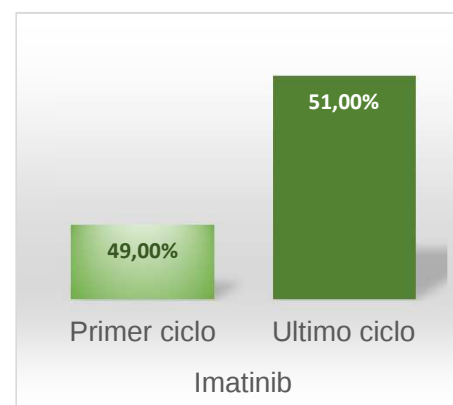
Objetivos específicos

- ✓ Describir el grado de aceptación clínica a la recomendación posológica.
- ✓ Analizar la relación entre la exposición y las características basales.
- ✓ Analizar la relación entre la exposición y la eficacia del tratamiento.
- ✓ Analizar la relación entre la exposición y la toxicidad desarrollada.

Muestra de estudio

	Imatinib
n	9
Sexo	33%♂ 67%♀
Ciclos	22 ciclos
1ª línea	55,5%
Tipo tumor	GIST (44,4%)

Exposición a TKI



✓ $CV C_{min}$: 25-64%

✓ *Lankheet*: 39%

Gran variabilidad interindividual

Modificación de la dosis



Imatinib: 3 (77,7%)

31,8% ciclos con C_p por debajo del intervalo de predicción poblacional del 50%

100 % de Aceptación

Exposición-características basales

Fármaco	Peso(<i>p</i>)	Talla(<i>p</i>)	BSA(<i>p</i>)	Edad(<i>p</i>)	Sexo(<i>p</i>)
Erlotinib	0,379	0,681	0,546	0,282	0,196
Imatinib	0,525	0,240	0,372	0,766	0,146
Lapatinib	0,514	0,914	0,641	0,766	0,089
Pazopanib	0,012	0,276	0,027	0,012	0,217
Sorafenib	0,077	0,021	0,022	0,280	0,762
Sunitinib	0,474	0,474	0,392	0,538	-

Exposición-eficacia

Fármaco	SLP				SG			
	Mediana (meses)	Error típico	IC95%	<i>p</i>	Mediana (meses)	Error típico	IC95%	<i>p</i>
Erlotinib	8	4,7	0,0-17,1	0,630	32	31,6	0,0-93,9	0,593
Imatinib	28	11,9	4,6-51,4	0,691	90	29,9	31,3-148,6	0,554
Lapatinib	8	3	2,1-13,9	0,203	46	18,9	9-83	0,251
Pazopanib	6	1,6	2,8-9,2	0,820	n/a	-	-	0,915
Sorafenib	9	3,4	2,3-15,6	0,940	9	5,1	0-19,1	0,909
Sunitinib	13	2,2	8,7-17,3	0,023	13	2,2	8,7-17,3	0,218

Exposición-toxicidad: relación $C_{\min}$ y toxicidades

Imatinib

Hb ($r=-0,7$;
 $p=0,010$)

HTO ($r=-0,7$;
 $p=0,008$)

**Dolor
abdominal
G1** ($p=0,014$)

Exposición-toxicidad

Imatinib

- Parámetros analíticos relacionados con toxicidad
- Toxicidades definidas

} C_{min}

Dolor abdominal G1 

Guilhot 2012: $>C_{min} \rightarrow \uparrow$ diarreas, náuseas, vómitos, rash, edema, artralgias y mialgias.

Hb y Hto 

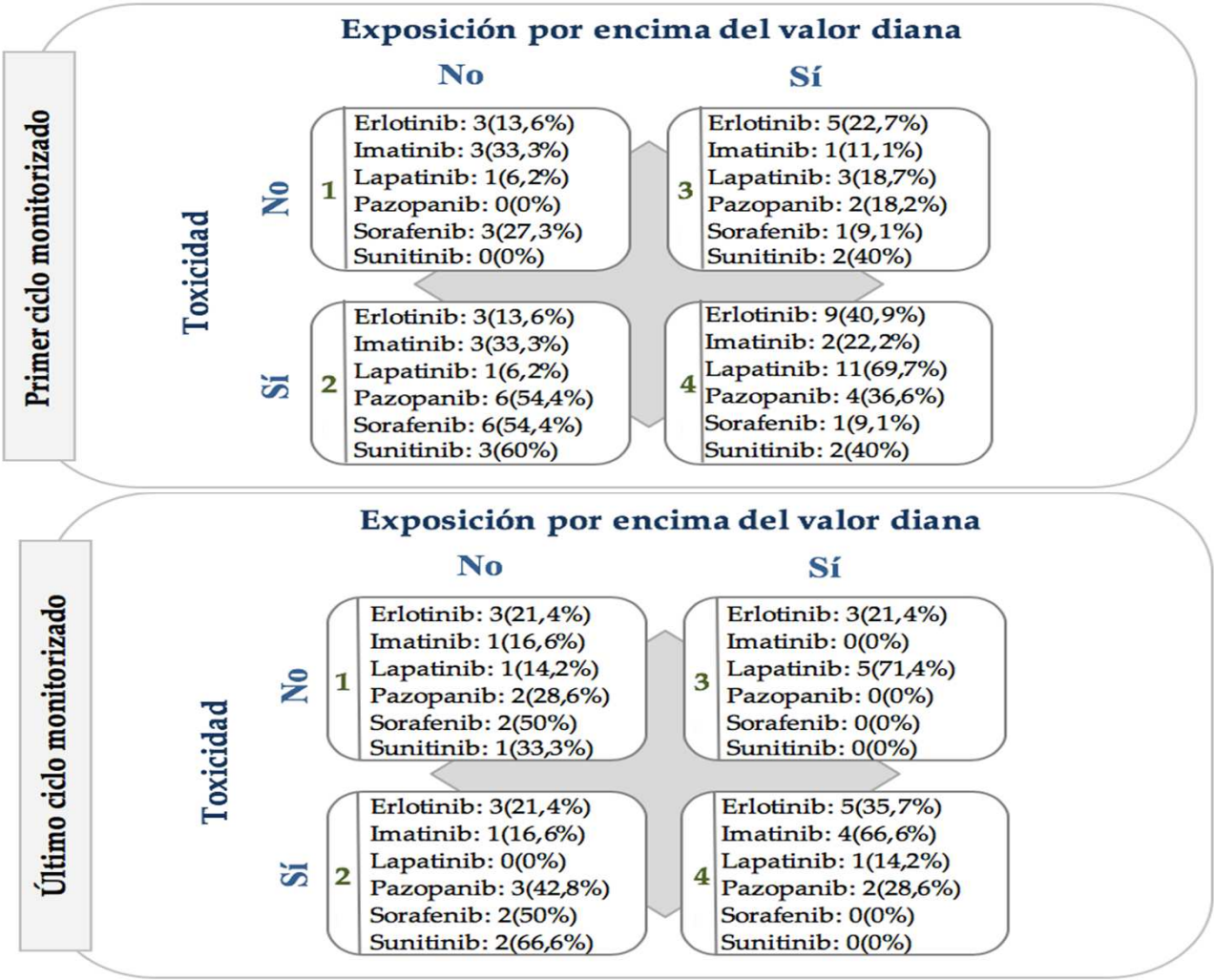
Delbaldo 2006: $\uparrow$ exposición = $\downarrow$ neutrófilos y plaquetas.

Larson 2008: $C_{min} > 1170 \text{ mg/L} \rightarrow \uparrow$ anemia, retención fluidos, rash y mialgias.

Guilhot 2012: $C_{min} > 3180 \text{ mg/L} \rightarrow \uparrow$ anemia, leucopenia y neutropenia.

TDM permite ajustar dosis en función de parámetros como Hb y Hto, además de en toxicidades como dolor abdominal

Subgrupos toxicidades



Caso clínico: Imatinib

Paciente ID:28

Varón, 40 años

Diagnóstico de sarcoma sinovial de glúteo
Inicia tratamiento con imatinib 300 mg/día

1ª Monitorización

Dosis = 300 mg/día
 $C_{\min}$, ss = 0,22 mg/L

1 mes

2ª Monitorización

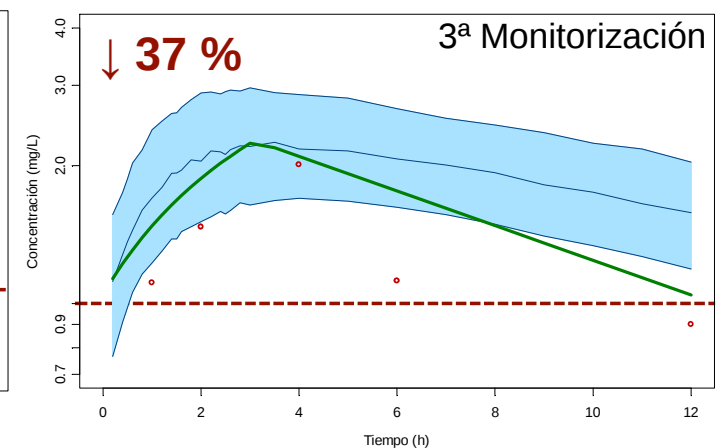
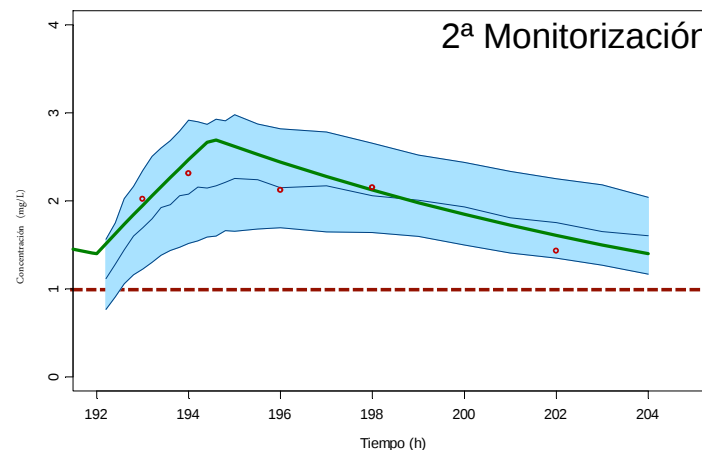
Dosis = 300 mg/12 h
 $C_{\min}$, ss = 1,42 mg/L

1 año

3ª Monitorización

Dosis = 300 mg/12 h
 $C_{\min}$, ss = 0,9 mg/L

↓ 82%



TDM permite detectar infradosificación en tratamientos a largo plazo.

Muchas gracias

vanedole80@hotmail.com