

BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA MONITORIZACIÓN DE IMATINIB EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncologic Patients

Pablo ARENALES CÁCERES; María José GARCÍA SÁNCHEZ

Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca. C/ Licenciado Méndez Nieto, s/n. Campus Miguel de Unamuno. Salamanca.
Correo-e: mjgarcia@usal.es

RESUMEN: El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas (C_{\min}) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las C_{\min} en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar C_{\min} en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

Palabras clave: imatinib; monitorización de fármacos; modelos farmacocinéticos poblacionales; parámetros farmacocinéticos; PKS; WinPKS.

ABSTRACT: The widely inter-individual pharmacokinetic variability of the tyrosine-kinase BCR-ABL1 inhibitor imatinib shows a high trough plasma concentration (C_{\min}) variability at the steady state, after a standard given dosing regimen. C_{\min} of 16 diagnosed patients of chronic myeloid leukemia from Salamanca Clinical Hospital was measured by HPLC-MS, estimating the main pharmacokinetic parameters by Bayesian methodology. Two clinical pharmacokinetic software: PKS and WinPKS (in development) were used, in which three population pharmacokinetic models were implemented. The main pharmacokinetic parameters estimated are volume of distribution, clearance, half-life time, elimination rate constant and area under the curve. These pharmacokinetic parameters can be used to dosing adjustment by setting the most appropriate maintenance dose and frequency of administration to achieve safe and effective C_{\min} at the steady state. It has been shown no clinically significant differences among the tested population pharmacokinetic models, but a high pharmacokinetic interindividual variability. These results justify the use of Therapeutic Drug Monitoring as a useful clinical tool in order to optimize the dosing in non-response patients.

Key words: imatinib; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetic models; pharmacokinetic parameters; PKS; WinPKS.

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica de una célula madre hematopoyética anómala provocada por la producción incontrolada de una tirosina kinasa única BCR-ABL1, producto del gen de fusión que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (q34;q11), que da lugar al Philadelphia (Ph1+). Es una enfermedad de baja incidencia (15% de los nuevos casos de leucemia en adultos). Actualmente, tras el tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa, la prevalencia de la enfermedad se duplica cada cinco años (Steggmann *et al.*, 2014).

El imatinib (Glivec®, Novartis Pharma, Basilea, Suiza) es un fármaco inhibidor de tirosina kinasa (ITK) aprobado para su uso en el tratamiento de la LMC, tanto en adultos como en niños, y de tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Para la primera indicación se recomiendan dosis de 400 mg (Baccarani *et al.*, 2009; Jabbour *et al.*, 2016).

El imatinib se caracteriza por una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético (PK), lo que se manifiesta en un elevado margen de concentraciones mínimas al final del intervalo que se alcanzan tras la administración de regímenes de dosificación estándar (150 a 3910 ng/mL). Esta elevada variabilidad está causada por diferentes factores:

- Demográficos (sexo, edad, peso corporal...).
- Fisiopatológicos (embarazo, obesidad, insuficiencia hepática...).
- Genéticos implicados en la actividad enzimática (CYP3A4) responsable de su metabolismo o en la actividad de la α_1 -glicoproteína ácida a la que se une de forma importante el imatinib.
- Tratamiento farmacológico (interacciones con fármacos).

A ello habría que añadir los problemas derivados de la falta de adherencia al tratamiento que puede contribuir a esas importantes variaciones observadas en los niveles plasmáticos del fármaco (Cortes *et al.*, 2009).

La monitorización de fármacos (TDM: *Therapeutic Drug Monitoring*) es una estrategia de control terapéutico que consiste en la medida de la concentración de fármacos en fluidos biológicos, habitualmente sangre, basada fundamentalmente en la existencia confirmada de una buena correlación entre los niveles de fármaco y la respuesta. Tiene como objetivo final la optimización del tratamiento farmacológico. Su aplicación a la terapia oncológica puede permitir en la práctica clínica una mejora en el perfil de seguridad y eficacia de este tipo de fármacos (Domenech *et al.*, 2013).

La TDM del antineoplásico imatinib ha demostrado ser una opción terapéutica con un gran potencial para contribuir a la individualización de la posología en determinados pacientes tratados con este fármaco y diagnosticados de LMC o GIST. Así, pacientes que no responden de forma óptima al tratamiento por presentar bajas concentraciones de fármaco (< 1000 ng/mL), o aquellos que respondiendo presentan reacciones adversas causadas por elevadas concentraciones de fármaco, pueden beneficiarse de esta estrategia.

Estudios recientes han mostrado que la exposición del fármaco medida a través del área bajo la curva (ABC) o la concentración mínima (C_{\min}) en el equilibrio presentan una buena correlación con la respuesta al tratamiento, por lo que podrían utilizarse como variables subrogadas de la respuesta. En este sentido, estudios observacionales han demostrado que el éxito del tratamiento evaluado como respuesta citogenética completa (CCyR) y respuesta molecular mayor

(MMR) está relacionado con valores en el equilibrio de C_{\min} superiores a 1000 ng/mL (Cortes *et al.*, 2009; Gotta *et al.*, 2012).

2. OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica de la farmacocinética del imatinib en pacientes diagnosticados de LMC.
- Conocimiento de la puesta a punto y validación de una técnica analítica que permita cuantificar, de forma exacta y precisa, las concentraciones de imatinib en plasma en el Servicio Análisis Elemental, Cromatografía y Masas (USAL).
- Implementación de un modelo farmacocinético poblacional seleccionado de la bibliografía en un *software* de farmacocinética clínica.
- Estimación individualizada de parámetros farmacocinéticos en pacientes monitorizados en el Hospital Clínico de Salamanca.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

- **Revisión bibliográfica:** Bases de datos: PubMed, Web of Science y Ovid. Guía Europea LeukemiaNet y documentos de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia.
- **Técnica analítica:** Cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un espectrómetro de masas (HPLC-MS), que utiliza como patrón interno clozapina.
- **Pacientes:** Se analizaron muestras de sangre de 16 pacientes monitorizados del Hospital Clínico de Salamanca de ambos sexos, cuya edad estaba comprendida entre los 47 y 79 años, de peso y talla medios 70,7 kg y 164,5 cm, respectivamente. A todos ellos se les administró la dosis estándar de 400 mg de imatinib/día. Todos los pacientes presentaban valores de concentración plasmática de imatinib superiores a 1000 ng/mL.
- **Software:** Abbottbase pharmacokinetic system PKS® y WinPKS (*software* en desarrollo).
- **Análisis farmacocinético:** Aplicación de algoritmos bayesianos en la estimación de parámetros farmacocinéticos de cada paciente utilizando WinPKS y PKS®, en los cuales se han implementado tres modelos PK poblacionales (popPK) de estructura monocompartimental.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de la búsqueda bibliográfica de artículos relacionados con la PK poblacional y la TDM del imatinib, se seleccionaron tres modelos popPK, de fácil implementación en los programas informáticos utilizados y desarrollados en un número adecuado de pacientes diagnosticados de LMC (Gotta *et al.*, 2013). En la Tabla 1 se muestran los principales parámetros PK de un modelo básico, obtenido a partir de la media de los valores recogidos en un artículo de revisión de los principales modelos popPK (modelo 1) (Gotta *et al.*, 2013); y de los modelos poblacionales publicados por Menon-Andersen *et al.* (modelo 2) (Menon-Andersen *et al.*, 2009) y Widmer *et al.* (modelo 3) (Widmer *et al.*, 2006). Estos dos últimos modelos incluyen la influencia de covariables en el cálculo del volumen de distribución (Vd) y el aclaramiento (CL): peso corporal, sexo y diagnóstico (LMC o GIST) del paciente. El modelo estructural utilizado en todos ellos se corresponde con un modelo monocompartimental.

Tabla 1. Modelos popPK1, 2 y 3 para imatinib utilizados en la estimación bayesiana de parámetros en los pacientes monitorizados.

| Autor | Modelos farmacocinéticos | θ_1 | θ_2 | θ_3 | θ_4 | θ_5 | %CV |
|--|--|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| Modelo básico | Vd = 278,6 L | - | - | - | - | - | 48 |
| | CL = 10,5 L/h | - | - | - | - | - | 36 |
| Menon-Andersen <i>et al.</i> | Vd = θ_1 (BW/70) ¹ | 284 | - | - | - | - | - |
| | CL = θ_1 (BW/70) ^{0,75} | 10,8 | - | - | - | - | 31,5 |
| Widmer <i>et al.</i> | Vd = $\theta_1 + \theta_2 M - \theta_2 F$ | 281 | -77,9 | - | - | - | 63 |
| | CL = $\theta_1 + \theta_2 (BW - 70)/70 + \theta_3 M - \theta_3 \bar{F} + \theta_4$ (edad - 50)/50 + θ_5 GIST - θ_5 LMC | 12,8 | 12,7 | 0,8 | -2,1 | -1 | 36 |
| Vd, volumen de distribución; CL, aclaramiento; BW, peso corporal; M, hombre; F, mujer; GIST, tumores del estroma gastrointestinal; LMC, leucemia mieloide crónica; θ_1 - θ_5 , covariables estimadas por cada modelo; %CV, coeficiente de variación (en porcentaje). | | | | | | | |

Los niveles plasmáticos de imatinib total se cuantificaron en el Servicio de Análisis Elemental, Cromatografía y Masas (USAL) utilizando HPLC-MS (Rezende *et al.*, 2013), un método analítico exacto, preciso y sensible, que presentó un coeficiente de variación de 3% y una sensibilidad de 0,155 µg/mL.

A partir de los datos de concentración obtenidos en 16 pacientes del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, y mediante la aplicación de los tres modelos popPK seleccionados previamente e implementados en los *softwares* PKS® y

WinPKS, se estimaron, mediante algoritmos bayesianos, los siguientes parámetros farmacocinéticos: Vd, CL, y semivida de eliminación ($t_{1/2}$). La caracterización de estos parámetros permite simular el perfil completo de la evolución de las concentraciones del fármaco y el ajuste posológico, cuando es necesario, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar concentraciones mínimas en el equilibrio seguras y eficaces.

En el programa PKS® solo se implementó el modelo 1, al no permitir la inclusión de covariables. Sin embargo, el programa WinPKS permitió la implementación de los tres modelos, incluyendo las ecuaciones que relacionan los parámetros PK con las covariables de los modelos poblacionales 2 y 3. Además, WinPKS permite estimar el Área bajo la curva (ABC), un parámetro PK de gran utilidad para conocer el grado de exposición al fármaco, lo que es muy importante para poder dosificar el fármaco correctamente.

La Tabla 2 muestra los parámetros PK medios y sus varianzas estimados en los pacientes monitorizados utilizando algoritmos bayesianos con los tres modelos en los dos *softwares* evaluados, incluyendo en ambos los mismos modelos de varianza. Se observan pequeñas diferencias, tanto en los valores medios como en sus variabilidades (excepto para la variabilidad en el Vd), las cuales no presentan significación clínica a la hora de optimizar la posología. La mayor variabilidad en el Vd observada en el modelo 2 podría atribuirse a que se ha desarrollado en una población que incluye a niños y adultos, mientras que los otros dos modelos corresponden, ambos, solo a población adulta.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios y su CV% estimados en los pacientes monitorizados utilizando el modelo 1 con los softwares PKS® y WinPKS y los modelos 2 y 3 n WinPKS.

| Modelo | Vd (L) | %CV Vd | CL (L/h) | %CV CL | Ke (h ⁻¹) | %CV Ke | $t_{1/2}$ (h) | %CV $t_{1/2}$ | ABC | %CV ABC |
|---------|--------|--------|----------|--------|-----------------------|--------|---------------|---------------|-------|---------|
| 1 (PKS) | 310,00 | 22,00 | 8,02 | 35,00 | 0,03 | 30,00 | 29,00 | 34,00 | - | - |
| 1* | 299,77 | 11,00 | 7,85 | 37,00 | 0,03 | 29,00 | 29,16 | 33,00 | 42,60 | 33,00 |
| 2* | 305,99 | 19,00 | 8,16 | 37,00 | 0,03 | 35,00 | 28,75 | 34,00 | 40,82 | 32,00 |
| 3* | 266,67 | 11,00 | 8,22 | 40,00 | 0,03 | 35,00 | 25,15 | 35,00 | 41,01 | 33,00 |

* Los datos que se muestran se relacionan con su aplicación en el software WinPKS.

La distribución de frecuencias de los parámetros farmacocinéticos estimados en los pacientes monitorizados con el modelo 1, como se observa en la Figura 1, pone de manifiesto la variabilidad interindividual en los mismos, comentada previamente. Resultados similares se han encontrado con los parámetros

farmacocinéticos estimados con los otros 2 modelos poblacionales utilizados en la estimación bayesiana.

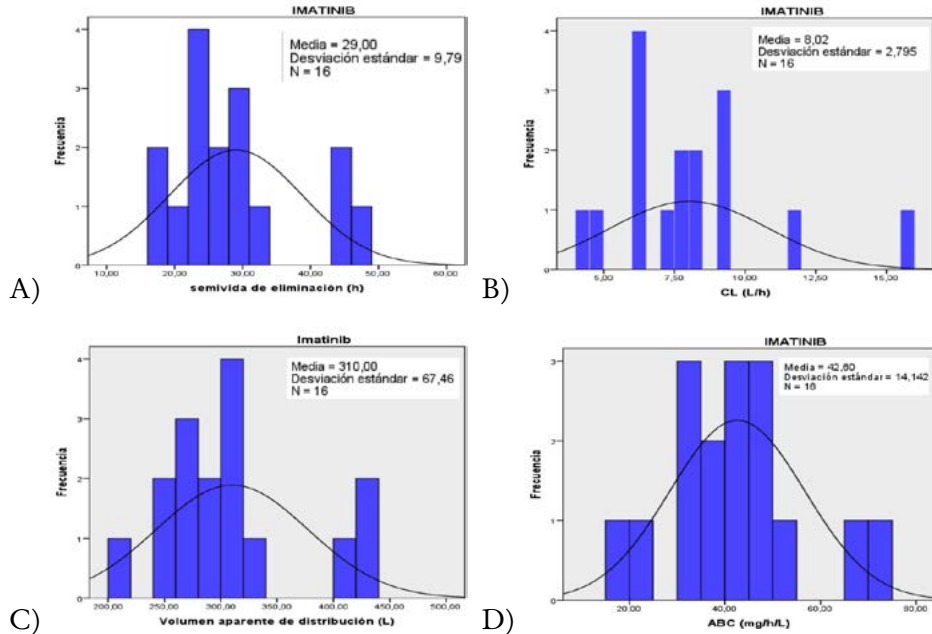


Figura 1. Diagramas de distribución de frecuencias de algunos parámetros PK estimados por el modelo 1 en WinPKS en los pacientes monitorizados tratados con imatinib: A) Semivida de eliminación; B) aclaramiento renal; C) volumen aparente de distribución, y D) área bajo la curva (AUC).

La amplia variabilidad interindividual observada en el comportamiento PK de estos pacientes justifica la necesidad de adaptar la dosificación a las necesidades individuales de cada uno de ellos mediante la TDM. Además, permite conocer el perfil PK en el paciente, detectar situaciones de baja adherencia, justificar reacciones adversas inusuales o caracterizar el sentido e intensidad de interacciones con otros fármacos administrados simultáneamente.

5. CONCLUSIONES

A partir de la revisión bibliográfica realizada sobre la farmacocinética de poblaciones en pacientes con LMC tratados con imatinib, se han seleccionado tres modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK): un modelo básico y los modelos

propuestos por Menon-Andersen *et al.* y Widmer *et al.*; desarrollados con una metodología y tamaño de población adecuados, para su implementación en dos *softwares* informáticos de farmacocinética clínica, PKS® y WinPKS (en desarrollo).

Se ha desarrollado y validado una técnica analítica utilizada para la cuantificación de las concentraciones de imatinib total en plasma (HPLC-MS). La especificidad, exactitud y precisión de dicha técnica es adecuada para el rango de concentraciones alcanzadas con las dosis habituales administradas en la práctica clínica (400 mg, vía oral).

Se han estimado los principales parámetros PK con utilidad clínica en 16 pacientes monitorizados en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, con los tres modelos popPK implementados en los *softwares* PKS® y WinPKS, utilizando algoritmos bayesianos a partir de valores de C_{min} de imatinib en el equilibrio. No se han encontrado, desde el punto de vista clínico, diferencias significativas en los valores de los parámetros PK medios, estimados con los diferentes modelos y programas informáticos.

El análisis realizado pone de manifiesto la existencia de una elevada variabilidad interindividual en los parámetros PK estimados, siendo esta del orden del 20% para el V_d y de aproximadamente el 40% para el CL de imatinib. Estos resultados avalan la necesidad de utilizar la TDM como herramienta complementaria, junto con la evolución clínica del paciente, en la optimización posológica de este fármaco en pacientes con LMC que presenten problemas de adherencia, reacciones adversas inusuales, respuesta pobre al tratamiento o interacciones con otros fármacos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, *et al.* Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009; 27(35): 6041-6051.
- Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009; 23: 1537-1544.
- Domenech Berrozpe J, Martínez Lanao L, Peraire Guitart C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. 2. Síntesis. 2013; 246-248.
- Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *Ulster Med J.* 2007; 76(1): 8-17.
- Gotta V, Buclin T, Csajka C, Widmer N. Systematic Review of Population Pharmacokinetics Analyses of imatinib and Relationships with Treatment Outcomes. *Ther Drug Monit.* 2013; 35(2): 150-167.
- Gotta V, Widmer N, Montemurro M, Leyvraz S, Haouala A, Decosterd LA, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib. Bayesian and Alternative Methods to Predict Trough Levels. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(3): 187-201.

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2016; 91: 252-65.
- 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; 63: 229-238.
- Rezende VM, Rivellis A, Novaes MMY, de Alencar Fisher Chamonés D, Bendit I. Quantification of imatinib in human serum: validation of a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic assays. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 699-710.
- Stegmann JL, Gómez Casares MT, Pérez Encinas M. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. SEHH. 2014; 27.
- Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, *et al.* Population pharmacokinetics of imatinib and the role of α_1 -acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 62(1): 97-112.

