



TESIS DOCTORAL

“Farmacocinética del trastuzumab subcutáneo en pacientes con
cáncer de mama HER2-positivo no metastásico”

Jonathan González García

DIRECTORES

Dra. Marta Llanos Muñoz

Dr. Fernando Gutiérrez Nicolás

2020

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Dña. Marta Llanos Muñoz, Doctora en Medicina por la Universidad de La Laguna, facultativa especialista de área del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Canarias, y Profesora Asociada de la facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y Don Fernando Gutiérrez Nicolás, Doctor en Farmacia por la Universidad de La Laguna, jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y facultativo especialista de área del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias.

CERTIFICAN QUE: D. Jonathan González García ha realizado bajo nuestra dirección y supervisión el Trabajo de Investigación titulado: "Farmacocinética del trastuzumab subcutáneo en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico".

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor. Y para que así conste, se expide el presente certificado.

La Laguna, a

Fdo. Dra. Marta Llanos Muñoz Fdo. Dr. Fernando Gutiérrez Nicolás

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

ÍNDICE

LISTADO DE FIGURAS	5
LISTADO DE TABLAS	7
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	11
1. BASES POSOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA	12
1.1. Peso y Superficie Corporal	13
1.2. Dosificación fija.....	14
1.3. Individualización posológica	15
2. SOBREEXPRESIÓN DE HER2 COMO FACTOR PRONÓSTICO	17
2.1. Cáncer de mama con sobreexpresión de HER2	17
2.2. Otros tumores con sobreexpresión de HER2. Cáncer gástrico.....	19
3. TRASTUZUMAB	20
3.1. HER2 como factor predictivo.....	20
3.2. Mecanismo de acción	22
3.3. Farmacocinética	23
3.4. Parámetros farmacocinéticos	28
4. IMPORTANCIA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE TRASTUZUMAB ALCANZADAS DURANTE EL TRATAMIENTO	31
SINTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS	35
1. Objetivos	36
2. Material y métodos	37
3. Principales resultados	38
ARTICULOS PUBLICADOS	40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Artículo I	41
Artículo II	45
Artículo III	51
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES.....	65
ANEXOS.....	67
ANEXO I. Publicaciones relacionadas.....	68
ANEXO II. Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales	72
ANEXO III. Premios otorgados.	73
BIBLIOGRAFÍA.....	76

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

LISTADO DE FIGURAS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Figura 1. Factores que afectan a la variabilidad farmacocinética interindividual.

Figura 2. Papel de la farmacocinética clínica en el diseño y control de la posología.

Figura 3. Fisiopatología receptores HER2.

Figura 4. Mecanismo de acción del trastuzumab.

Figura 5. Principio de administración subcutánea usando rHuPH20 como excipiente.

Figura 6. Mecanismo de protección frente a la degradación de inmunoglobulinas y Mabs mediado por el receptor neonatal Fc (FcRn).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

LISTADO DE TABLAS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Tabla1. Ensayos clínicos en los que se llevo a cabo un análisis farmacocinético del trastuzumab.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del trastuzumab cuando se administra por vía intravenosa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

ABREVIATURAS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

BSA	Superficie corporal
Cl	Aclaramiento plasmático
Cp	Concentración plasmática
C _{min}	Concentración plasmática mínima
FcRn	receptor neonatal Fc
HER2	Receptor Factor Crecimiento Epidérmico tipo 2
mAb	Anticuerpo monoclonal
OS	Supervivencia global
PFS	Supervivencia libre de progresión
SC	Subcutáneo
SNC	Sistema nervioso central
t _{1/2}	Vida media
TDM	Monitorización terapéutica de fármacos
TFG	Tasa de filtración glomerular
Vd	Volumen de distribución
pCR	Respuesta Patológica Completa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

INTRODUCCIÓN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

1. BASES POSOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA

La eficacia y seguridad de un fármaco depende de la cantidad de principio activo que interacciona con sus receptores en la *biofase*. Desde un punto de vista práctico, no es viable conocer la cantidad de principio activo en el lugar de acción, por lo que se recurre su estimación a partir de las concentraciones plasmáticas (Cp). En base a estos valores se establecen los intervalos terapéuticos: rango de Cp comprendido entre la mínima eficaz y la máxima tolerada (1). Las características particulares de cada paciente hacen que sea imposible desarrollar un fármaco eficaz y seguro para toda la población, por lo que se trata de predecir que subgrupos de pacientes pueden estar en riesgo de no alcanzar una Cp eficaz, o que presenten riesgo de desarrollar toxicidad. La exposición sistémica a un fármaco es el resultado de los procesos de absorción, distribución, metabolización y eliminación, de manera que, alteraciones en cualquiera de ellos, dará lugar a una exposición al fármaco distinta a la prevista. Entre los factores que pueden alterar la farmacodinamia de un fármaco se encuentra (Figura 1):

- a. Factores genéticos y ambientales; como el patrón genético, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar.
- b. Factores fisiológicos; como la edad.
- c. Factores patológicos; como la existencia de desnutrición, alteración de la función renal...
- d. Factores iatrogénicos; es decir, las interacciones entre fármacos administrados de forma simultánea que puedan alterar la respuesta.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

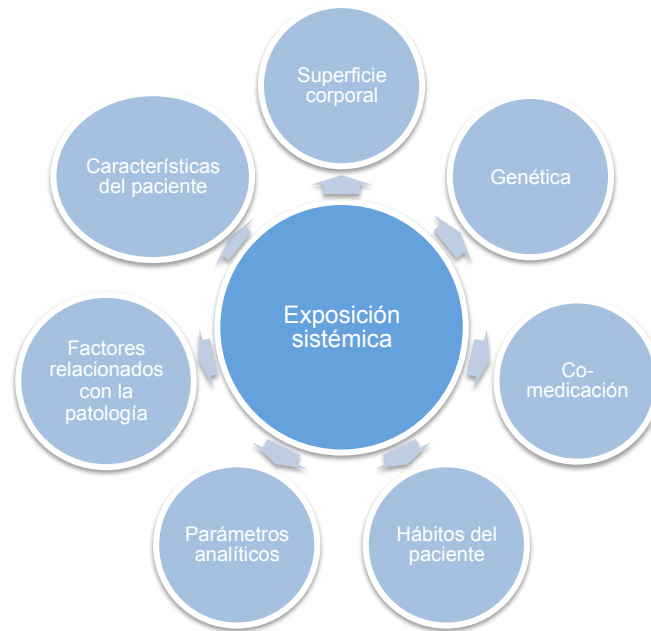


Figura 1. Factores que afectan a la variabilidad farmacocinética interindividual. [Adaptada: Hempel G (2)]

Desde el desarrollo de los primeros fármacos antineoplásicos, los clínicos han tratado de encontrar un método adecuado para establecer una dosis eficaz y segura. Una de las características de los agentes antineoplásicos clásicos es que, generalmente presentan una ventana terapéutica estrecha, de manera que pequeñas variaciones en las Cp de estos fármacos pueden hacer que pasemos de situaciones de ineficacia a situaciones de toxicidad (3).

1.1. Peso y Superficie Corporal

Tradicionalmente, para minimizar la variabilidad interindividual en las Cp, la dosis de los agentes antineoplásicos, ha sido calculada en función del peso (2,4) o superficie corporal (BSA) (5) del paciente. Esto viene de la asunción de que, muchas características anatómicas y fisiológicas se correlacionan con el tamaño, estableciéndose una relación entre el BSA o el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2396922	Código de verificación: OZT0eR5J
Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

peso corporal de distintas especies animales y determinados parámetros fisiológicos, como la tasa de filtración glomerular (TFG) (6), el volumen sanguíneo (7), o la tasa de metabolismo basal (8). Este principio, conocido como alometría, se emplea, ampliamente, tanto en veterinaria como en experimentación animal para el cálculo de la dosis de fármaco necesaria entre especies. Sin embargo, no fue empleado en farmacología humana hasta la década de los 50, para el cálculo de la dosis de fármacos en pediatría. Su uso se extendió rápidamente, aceptándose su validez para la dosificación de la mayor parte de agentes antineoplásicos (9), sin que se llevara a cabo una reflexión profunda acerca de la fiabilidad de esta estrategia de dosificación. En definitiva, se trataba de asumir que los procesos cinéticos del fármaco en el organismo dependen del tamaño y flujo sanguíneo de los órganos o tejidos y por tanto, para alcanzar concentraciones de fármaco equivalentes, los pacientes de mayor tamaño deberán recibir una dosis mayor que los pacientes más pequeños. Sin embargo, resulta evidente que parámetros como el volumen de distribución (Vd) o la TFG de un paciente que presente una BSA = 2m^2 no será un 50% superior a la de un paciente con una BSA de $1,5\text{m}^2$, y por tanto, no sería necesario la administración de una dosis un 50% superior para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas en ambos individuos. Así, diversos estudios han descrito como, a pesar de ajustar las dosis de los agentes antineoplásicos en base al tamaño corporal, la variabilidad en las concentraciones plasmáticas observadas son superiores al 70% (10).

Otros muchas investigaciones, tanto de índole farmacológica como toxicológica, han cuestionado la validez del principio de alometría como estrategia de dosificación (4,11), lo que ha conducido a la búsqueda de soluciones alternativas.

1.2. Dosificación fija

Desde un punto de visto farmacológico, no resulta sorprendente que la variabilidad interindividual no pueda explicarse, únicamente, en base al BSA o al peso corporal del paciente. Como se muestra en la figura 1, la exposición

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

sistémica a un fármaco está influenciada por múltiples factores. La dosificación fija representa una estrategia de dosificación en la que la dosis se establece sin realizar ajuste en función del BSA o el peso corporal. Esta estrategia, muy común en medicina, a primera vista, no parece un método muy elegante, pero el empleo de dosis “estándar” puede resultar una alternativa realista a la dosificación en base al BSA o al peso corporal, siempre que no haya una estrategia de dosificación individualizada. En el caso concreto de fármacos con rangos terapéuticos amplios, baja variabilidad interindividual o toxicidad limitada, la dosificación en régimen fijo parece la mejor opción, como sucede en el caso de los inhibidores de la tirosin-kinasa (12) o con los anticuerpos monoclonales (mAbs) (13,14). Además, constituye una estrategia de dosificación preferida, tanto por los profesionales sanitarios como por los propios pacientes (15).

1.3. Individualización posológica

La idea de que la medición de las Cp de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos fue propuesta por primera vez en el año 1958, por P. J. Schiller y F. Buchthal. aplicada al tratamiento de la epilepsia con la fenitoína (16). Se estableció entonces para algunos fármacos, una correlación más estrecha y evidente entre Cp y respuesta que la existente entre dosis y respuesta, y por tanto, la posible utilización de las Cp para la optimización de los tratamientos farmacológicos. La monitorización de concentraciones de fármaco (TDM) es un sistema de control de la terapéutica, que puede definirse como el proceso de utilizar datos de Cp, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. En la mayor parte de los casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su defecto, intentar conseguirla lo más rápidamente posible. El objetivo final de la monitorización es encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las Cp en el paciente (17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

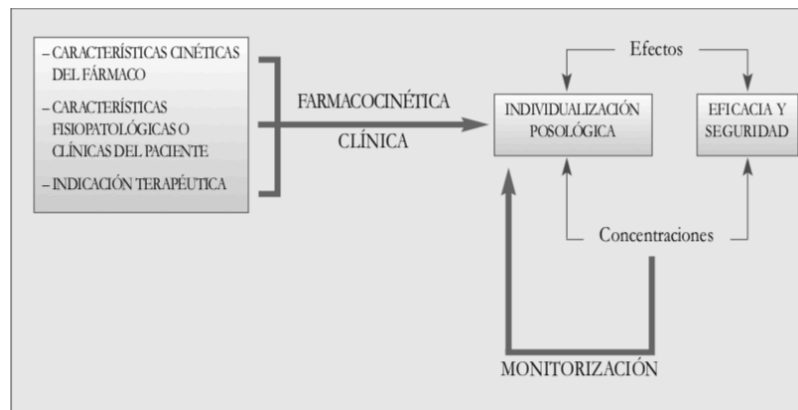


Figura 2. Papel de la farmacocinética clínica en el diseño y control de la posología. [Fuente: Calvo MV (18)]

En el contexto no oncológico, la TDM ha proporcionado una guía valiosa para los antibióticos (19), inmunosupresores (20), antiepilépticos (21) y antirretrovirales (22). En el campo de la onco-hematología la TDM ha demostrado ser un herramienta eficaz para mejorar los resultados clínicos en patologías como la Leucemia Mieloide Crónica con la TDM del imatinib (23–25), leucemia linfoblástica aguda y osteosarcoma, o cáncer de colon metastásico con la TDM del metotrexato y 5-fluorouracilo respectivamente (26–28). Sin embargo, a pesar de su potencial, la TDM no se ha generalizado en esta rama de la medicina, con la excepción del metotrexato, el cual se monitoriza en la mayoría de los hospitales para prevenir la aparición de toxicidad en lugar de optimizar su eficacia (29,30).

Uno de los aspectos principales que ha limitado la TDM en oncología, es el hecho de que los fármacos antineoplásicos clásicos presentan una vida media ($t_{1/2}$) relativamente corta, por lo que se necesitan múltiples muestras de sangre para definir adecuadamente la exposición sistémica al fármaco, descartando la TDM como una herramienta válida en la práctica clínica (11). Sin embargo, el panorama farmacológico de la oncología ha cambiado notablemente en las últimas décadas, con el desarrollo de agentes dirigidos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

con diferentes características farmacocinéticas que permitirían una TDM de rutina (31). Un ejemplo son los anticuerpos monoclonales (mAbs) con $t_{1/2}$ de semanas o incluso meses (32), lo que permite que sea posible estimar la exposición al fármaco con la determinación, únicamente de la concentración plasmática mínima (C_{min}) (33).

2. SOBREENPRESIÓN DE HER2 COMO FACTOR PRONÓSTICO

2.1. Cáncer de mama con sobreexpresión de HER2

El cáncer, se ha convertido en la principal causa de muerte en muchos países desarrollados, y se convertirá en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las próximas décadas en todas las regiones del mundo, independientemente del nivel de recursos (34). En el caso del cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres de los países occidentales (35).

El cáncer de mama es una neoplasia heterogénea, caracterizada por la expresión de numerosos genes implicados principalmente en el control del crecimiento, muerte y diferenciación celular. Uno de ellos es el oncogén HER2, identificado por primera vez en 1984 (36), gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2-q12) que codifica para una glucoproteína que actúa como receptor de membrana de 185 kDa (p185) con actividad tirosina-quinasa. Esta molécula pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER1-4). Hasta el momento, se han descrito cuatro miembros de la familia de receptores HER: HER1 (EGFR), HER2, HER3 y HER4. La proteína HER2 se localiza en la membrana celular y transmite señales hacia el núcleo, lo que hacen que la célula prolifere adecuadamente.

La activación de los receptores requiere tres elementos: un ligando, un receptor, y una pareja de dimerización. El lugar de unión al ligando se localiza en el dominio extracelular y en el citoplasma de la célula se extiende el dominio intracelular, el cual posee actividad tirosina-quinasa. Una vez el ligando se une

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

a su receptor, éste debe interactuar con otro de estructura idéntica o relacionada, en un proceso conocido como dimerización. Como consecuencia, se activan las rutas específicas de transducción de señales. Si la dimerización se produce con un miembro idéntico de la familia se denomina homodimerización, y si lo hace con miembros diferentes se trata de una heterodimerización (37).

No se ha identificado un ligando endógeno específico para el receptor HER2. Se cree que no existe ligando endógeno y que HER2 se une a otros miembros de la familia formando heterodímeros. Actúa como correceptor y es la pareja de dimerización preferente para otros miembros de la familia de los receptores del factor de crecimiento (Figura 3)(38).

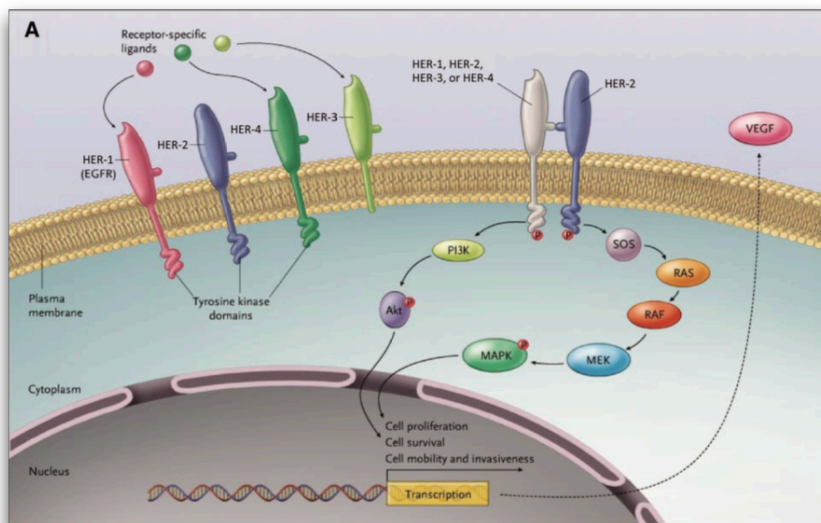


Figura 3. Fisiopatología receptores HER2. [Fuente: Clifford A. Hudis (38)]

La implicación clínica del gen HER2 fue descrita en 1987 por Slamon y su equipo, que identificaron en un grupo de pacientes con cáncer de mama presentaban una sobreexpresión del mismo. Esta población de pacientes se caracterizaba además, por presentar una enfermedad mas agresiva, con mayores tasas de recaída, así como una supervivencia menor en comparación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 2396922		Código de verificación: OZT0eR5J
Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42	
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35	
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48	
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01	

Introducción

con las pacientes que no presentaban sobreexpresión de HER2 (39,40). Trabajos posteriores de los mismos autores con series con un mayor número de pacientes, consolidaron el valor pronóstico negativo de la amplificación y sobreexpresión del gen HER2 (39,41,42), lo cual se observa en torno a un 15 - 20% de los pacientes con cáncer de mama (43).

La sobreexpresión del receptor está determinada por la amplificación del oncogén que lo codifica. En condiciones normales, cada célula contiene dos copias del gen HER2 y éstas producen una cantidad apropiada de la proteína HER2 en la superficie celular. Cuando el gen HER2 está amplificado aumenta la transcripción de ARN mensajero y se produce una cantidad excesiva de proteína que transmite señales a las células para que se multipliquen y crezcan a mayor velocidad que las células normales. Además se disminuye también la apoptosis, la diferenciación y la adhesión celular; contribuyendo de este modo a la progresión del cáncer (44).

2.2. Otros tumores con sobreexpresión de HER2. Cáncer gástrico.

La amplificación/sobreexpresión de HER2 se ha observado en el 10 – 30% de los pacientes con cáncer gástrico (45). Gravalos y Jimeno en un estudio realizado en 166 pacientes con cáncer gástrico observaron que la sobreexpresión de HER2 se manifiesta más comúnmente en los tumores de la unión gastroesofágica (46). La sobreexpresión de HER2 se correlaciona, al igual que sucede en el caso del cáncer de mama, como un factor pronóstico negativo de la enfermedad (47). Así, la mediana de supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico HER2-positivo se sitúa en 5,5 meses, en comparación con los 12,6 meses de los pacientes que no presentan sobreexpresión. En un estudio llevado a cabo en 260 pacientes con cáncer gástrico, la sobreexpresión de HER2 fue un factor pronóstico negativo independiente correlacionándose con el tamaño tumoral, la invasión serosa y la presencia de metástasis ganglionar (48), resultados que han sido confirmados por diversos estudios llevados a cabo con posterioridad (49,50).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

3. TRASTUZUMAB

3.1. HER2 como factor predictivo.

3.1.1. Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama.

Desde la identificación de la sobreexpresión de HER2 como un factor pronóstico negativo en pacientes con cáncer de mama, dicho receptor se postuló como una potencial diana terapéutica, que culminó con el desarrollo, mediante tecnología genética, de un mAb murino humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER2, trastuzumab (Herceptin®). El uso de trastuzumab asociado a quimioterapia, revolucionó el manejo del cáncer de mama HER2-positivo, demostrando mejorar la supervivencia libre de progresión (PFS) y global (OS) en todas las líneas de tratamiento, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, terapia endocrina u otros fármacos anti-HER2, lo que ha supuesto el primer éxito en la historia terapéutica basada en el estudio de los oncogenes (51).

Tras haber demostrado su seguridad en dos ensayos clínicos fase I (datos no publicados), en los ensayos clínicos de fase II llevados a cabo en población con enfermedad metastásica, se observaron tasas de respuesta del 15% en pacientes ampliamente pretratadas; siendo la eficacia superior cuando se administraba en combinación con quimioterapia, tal y como sugerían los datos preclínicos (52,53). Estos prometedores resultados condujeron a su aprobación acelerada por la FDA (Food and Drugs Administration) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico en 1998. El primer ensayo clínico de fase III, realizado en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico en primera línea, demostró mejorar la PFS y OS; 7,4 vs 4,6 meses ($p < 0,001$) y 25,1 vs 20,3 meses ($p = 0,01$) respectivamente, reduciendo el riesgo relativo de muerte en un 20%. (41) Pocos estudios en cáncer de mama metastásico habían demostrado un aumento de la supervivencia de esta magnitud con la adición de un solo agente (54,55), convirtiéndose así en el tratamiento de elección de estos pacientes (43).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

Los resultados obtenidos en el contexto metastásico y el perfil de toxicidad favorable del fármaco, motivaron rápidamente su estudio en pacientes en estadios mas tempranos de la enfermedad. El ensayo clínico fase III HERA, en el que participaron 5.102 pacientes y cuyo objetivo principal era determinar la eficacia y seguridad del tratamiento durante un año con trastuzumab en adyuvancia en combinación con antraciclinas y taxanos, demostró un aumento significativo tanto de la PFS (HR 0,64, IC 95% 0,54-0,76; $p < 0,0001$) como de la OS (HR 0,66, IC 95% 0,47-0,91; $p < 0,0115$)(56). Los ensayos clínicos NSABP B-31 (57) y NCCTG N9831 (57) arrojaron resultados similares en términos de PFS y OS, también confirmados en el seguimiento a 10 años. Adicionalmente, el estudio BCIRG006 confirmó que esta mejora en la supervivencia podría extrapolarse a la combinación con otros regímenes de quimioterapia (58).

3.1.2. Trastuzumab en el tratamiento del Cáncer Gástrico HER2-positivo

Trastuzumab fue el primer fármaco dirigido aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico que presentan sobreexpresión del receptor HER2, recibiendo la autorización para esta indicación en 2011. Varios estudios mostraron la actividad antitumoral del trastuzumab en la sobreexpresión de líneas de células de cáncer gástrico humano HER2 o modelos de xenoinjerto. Curtidor y colaboradores [39] estudiaron la sensibilidad al trastuzumab de la línea celular de cáncer gástrico N87 y compararon su sensibilidad con la línea celular de cáncer de mama con amplificación de HER2 (SKBR-3). *In vitro*, trastuzumab inhibió el crecimiento de N87 y SKBR-3 con una eficacia equiparable. Por contra, trastuzumab administrado a ratones que portaban un xenoinjerto de cáncer gástrico HER2 negativo, GXF97, no mostró ninguna actividad antitumoral significativa. La combinación de tres fármacos; capecitabina, cisplatino y trastuzumab logró una notable inhibición del crecimiento tumoral en el modelo N87. Este triplete alcanzó un aumento significativo en la inhibición del crecimiento tumoral en comparación con trastuzumab en monoterapia. Estos resultados *in vitro* motivaron la realización

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

del ensayo clínico fase III ToGA, en el que se comparó la eficacia de la adición de trastuzumab al esquema convencional de primera línea en pacientes con cáncer gástrico HER2-positivo a base de una fluoropiridina (5-fluoruracilo o capecitabina) y platino (oxaliplatino o cisplatino). La adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional demostró beneficios clínicos en términos de PFS y OS en comparación con los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia, convirtiéndose en la actualidad, el esquema de una fluoropiridina, platino y trastuzumab el estándar de tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer gástrico con sobreexpresión del receptor HER2 (59).

3.2. Mecanismo de acción

Trastuzumab es un mAb humanizado, que interactúa con el receptor HER2 a través de la región jxtamembrana (ectodominio IV). La actividad antitumoral deriva de varios mecanismos:

- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que implica células efectoras tales células *Natural Killer*.
- Internalización y degradación de HER2 que conduce a la interrupción de las vías de señalización.
- Detención durante la fase G1 del ciclo celular.
- Inducción de la apoptosis.
- Inhibición de la reparación del ADN.
- Inhibición de la escisión del ectodominio y, como consecuencia, inhibición de la generación de p95HER2, un receptor truncado fosforilado con actividad quinasa y efectos antiangiogénicos (60) (Figura 4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

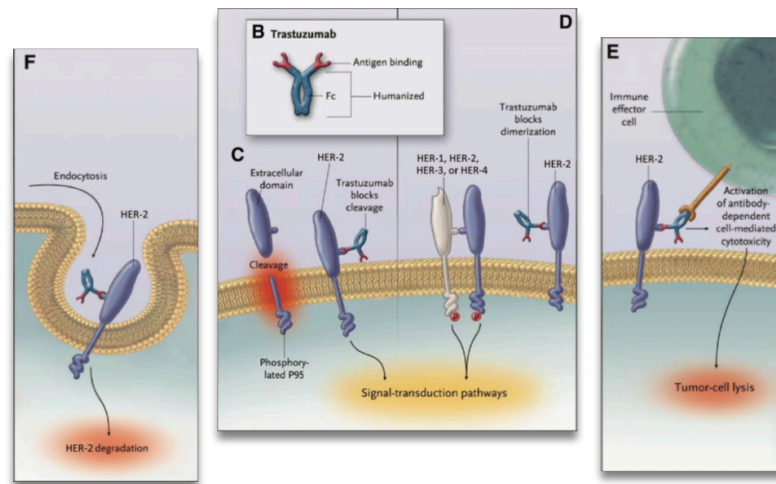


Figura 4. Mecanismo de acción trastuzumab. [Fuente: Clifford A. Hudis (38)]

3.3. Farmacocinetica

3.3.1. Absorción. Desarrollo de la formulación subcutánea

Diversos factores limitan el empleo de la vía oral para la administración de los mAbs, como son: su elevado peso molecular, la escasa permeabilidad de la membrana del tracto gastrointestinal así como el pH gástrico que provocaría su desnaturalización. Por tanto, la administración parenteral es la única vía de administración viable para esta familia de fármacos.

La primera vía de administración utilizada en el caso del trastuzumab fue la vía intravenosa (IV), en un régimen de dosificación ajustado a peso corporal de 6 mg/kg, tras una dosis de carga inicial de 8 mg/kg. No obstante, como ha sido comentado previamente, el desarrollo de una formulación subcutánea de dosificación fija, independiente del peso o el BSA del paciente sería factible y deseable (61).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

Una de las principales limitaciones que presenta el desarrollo galénico de fármacos por vía subcutánea, es el limitado volumen que puede ser administrado, ya que la matriz extracelular del tejido subcutáneo limita la inyección de volúmenes mayores a 1-2 ml. Sin embargo, la disolución de los mAbs suele requerir volúmenes de inyección mayores. La matriz extracelular es una red estructural compuesta fundamentalmente por fibras de colágeno y elastina en un gel viscoelástico constituido por ácido hialurónico y otros glicosaminoglucanos. El colágeno y el ácido hialurónico forman la barrera decisiva para volúmenes mayores (Figura 3) [23]. Moléculas de gran tamaño, como sucede con los mAbs, pueden quedar retenidas en esta matriz extracelular debido a su viscosidad, lo que puede dar como resultado la degradación local de estas sustancias, reacciones locales en el sitio de inyección y una menor biodisponibilidad. Estas limitaciones fueron vencidas en el caso del trastuzumab con la co-formulación del fármaco con hialuronidasa recombinante (rHuPH20). Esta enzima efectúa una hidrólisis reversible del ácido hialurónico reduciendo así la viscosidad de la matriz extracelular e incrementando la permeabilidad. En consecuencia, el área de dispersión subcutánea aumenta y permite la administración de volúmenes mayores (Figura 5).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

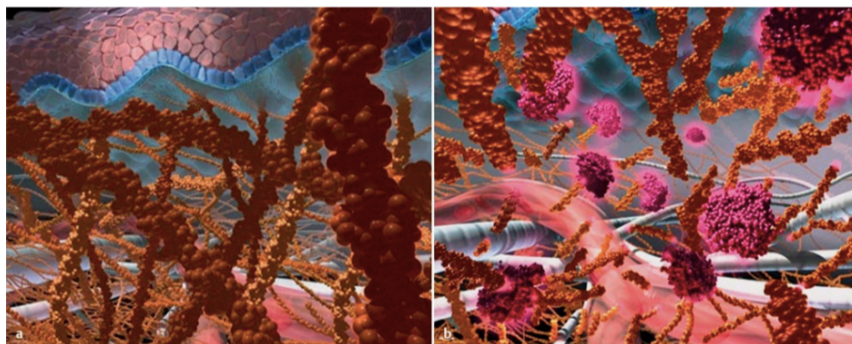


Figura 5. Principio de administración subcutánea usando rHuPH20 como excipiente [Fuente: Jackisch C et al, 2014 (62)]

a. El tejido subcutáneo con su matriz de ácido hialurónico y fibras de colágeno limita la administración subcutánea a volúmenes < 2 ml. b. La degradación temporal y local del ácido hialurónico por hialuronidasa humana recombinante conduce a un aumento temporal de la superficie de dispersión subcutánea y hace posible la administración de volúmenes de fluido mayores.

Debido a la corta $t_{1/2}$ del ácido hialurónico, estos cambios estructurales en la matriz extracelular son sólo temporales [23, 24]. Las moléculas con un tamaño de hasta 200 nm se distribuyen uniformemente por co-inyección con rHuPH20 y exhiben una biodisponibilidad significativamente mayor, similar a la obtenida con la administración intravenosa.

3.3.4. Distribución

La capacidad del fármaco para alcanzar su receptor es el factor determinante para su actividad. Los mAbs se unen a proteínas expresadas en la membrana de la célula tumoral. Una vez que el mAb es administrado sistémicamente, este debe difundir desde el vaso sanguíneo hasta la matriz extracelular y desde ahí, alcanzar la célula tumoral. En general, la difusión de los mAbs es heterogénea y errática. Este hecho se explica debido a su bajo Vd (3 – 5 L), el cual se aproxima al del plasma, por lo que son fármacos confinados al territorio vascular, con una escasa difusión a tejidos. Esto es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

debido a su elevado peso molecular que retrasa la difusión. Esta difusión es aún más limitada en el tejido tumoral, debido a que éstos presentan un suministro de sangre heterogéneo, así como una elevada presión intersticial, lo que dificulta su llegada al sitio de acción (63–67).

En general, la baja difusión podría explicar su débil actividad cuando se administra en monoterapia en enfermedad metastásica (15-19% de respondedores en ensayos no controlados (53,68)). El potencial terapéutico de trastuzumab probablemente se expresa mejor en el marco de la adyuvancia (después de la resección del tumor y la quimioterapia convencional), ya que es mucho más fácil eliminar las células tumorales residuales.

Un aspecto destacado de la distribución de trastuzumab es su limitada difusión a algunos tejidos como el sistema nervioso central (SNC), dado que las metástasis del cáncer de mama ocurren comúnmente en este órgano. Las IgG plasmáticas, debido a su elevado peso molecular no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al SNC. Se ha examinado la difusión en el SNC del trastuzumab determinando sus niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las concentraciones de trastuzumab se han medido en el LCR y en plasma de un paciente con carcinomatosis meníngea, después de la infusión IV (69). La concentración en el LCR fue muy baja (0,21 µg/ml vs 70,32 µg/ml en plasma). Estos hallazgos han sido descritos también en 3 pacientes con metástasis cerebrales. La mediana de la Cp fue de 52,05 µg/ml en comparación con 0,12 µg/ml en el LCR. (70) En 5 pacientes que recibieron radioterapia cerebral (un factor que podría afectar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica), el nivel medio de LCR fue ligeramente superior (0,22 µg/ml) (70).

3.3.5. Eliminación

Existen pocos datos a cerca de las vías de eliminación de los mAbs utilizados en terapéutica, y han sido varios, los mecanismos propuestos para su eliminación: mediada por receptor, proteólisis por el hígado y el sistema

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

reticuloendotelial, y no específica por endocitosis.

La vía mediada por receptor, constituye probablemente la ruta principal de eliminación de los mAbs (71). Una vez el mAb se ha unido a su diana de acción - en el caso concreto del trastuzumab, al receptor HER2 - se produce la internalización y posterior degradación intracelular en lisosomas del mismo. Ésta vía de eliminación es saturable, debido a que existe una cantidad finita de receptores a los que unirse, lo que determina que los mAbs presenten, frecuentemente, una cinética de eliminación no lineal, o de tipo Michaelis-Menten. Mientras la Cp del fármaco está por debajo de los valores de saturación, la velocidad de eliminación depende de la cantidad de fármaco que hay en el organismo. Sin embargo, cuando la Cp rebasa la de saturación, la eliminación del fármaco depende de otras rutas secundarias de eliminación, como son la eliminación por parte del sistema retículo endotelial y la vía no específica por endocitosis, eliminándose el fármaco lentamente durante esta fase.

El sistema retículo endotelial – constituido por las células fagocíticas del sistema inmunológico como monocitos y macrófagos – juega un papel fundamental en la eliminación de las IgG endógenas, por lo que se espera que desempeñen también un papel importante en la eliminación de los mAbs (72). La internalización y posterior degradación de los mAbs por los lisosomas en estas células, se producen predominantemente después de la unión de la región cristalizable (Fc) del anticuerpo a los receptores Fcγ expresados en estas células. (73)

Sin embargo, existe un mecanismo que protege a los mAbs de su inmediato catabolismo intracelular y que resulta clave para entender la prolongada $t_{1/2}$ de estos fármacos, en comparación con la de otras proteínas plasmáticas. Dicho mecanismo está mediado por el conocido como receptor neonatal Fc (FcRn o receptor de Brambell) (74). Este receptor endosomal protege a las inmunoglobulinas circulantes frente a la degradación mediante su unión al fragmento cristalizable (Fc) de las inmunoglobulinas (75). Después de la unión, el complejo IgG-FcRn es transportado de nuevo a la superficie celular, donde la inmunoglobulina es liberada nuevamente en la circulación sanguínea.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

De tal manera que únicamente es degradado en el interior de los lisosomas la fracción de inmunoglobulina que no se presenta unida al receptor FcRn. El receptor FcRn funciona de este modo como un mecanismo protector contra el metabolismo y la eliminación de IgG endógena y mAbs terapéuticos (Figura 6).

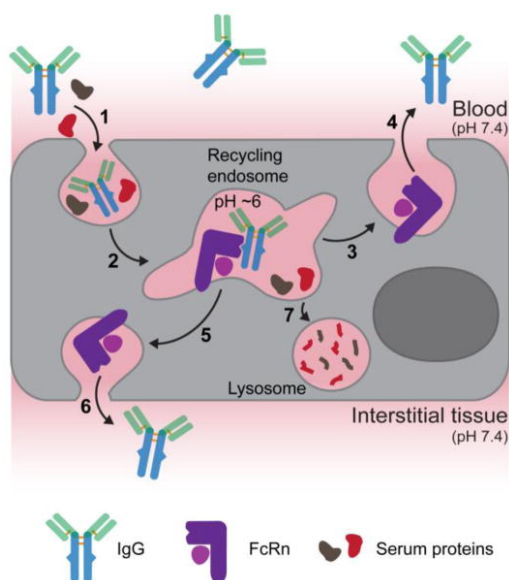


Figura 6. Mecanismo de protección frente a la degradación de Ig y Mabs mediado por el receptor neonatal Fc (FcRn) [Fuente: Sockolovsky JT, et al. 2015 (76)]

3.4. Parámetros farmacocinéticos

La farmacocinética del trastuzumab ha sido caracterizada en pacientes con cáncer de mama HER2 tanto precoz (77) como metastásico (32), así como en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo avanzado (78). Dependiendo del diseño del estudio, la estrategia de dosificación empleada y la recogida de muestras, los parámetros farmacocinéticos, tales como la $t_{1/2}$, el volumen de distribución (Vd) o el aclaramiento (Cl) descritos varían de un estudio a otro. Recientemente, Quartino y colaboradores, con el objetivo de desarrollar un modelo farmacocinético, han recopilado la información farmacocinética de un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2396922	Código de verificación: OZT0eR5J
Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

total de 18 ensayos clínicos de fase I, II y III en los que se ha administrado trastuzumab por vía IV en diversos tumores – fundamentalmente, cáncer de mama precoz y metastásico y cáncer gástrico avanzado – (79) (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos clínicos en los que se realizó un análisis farmacocinético del trastuzumab

Estudio	Fase	Tumor	Dosis/regimen	Nº pacientes con información farmacocinética
H0407g	I	Cáncer de mama metastásico	monoterapia, dosis única IV: 10, 50, 100, 250, 500 mg	16
H0551g	II	Cáncer de mama metastásico	monoterapia, dosis múltiple IV: dosis de carga de 250 mg seguido de 100 mg cada 7 días durante 10 semanas	46
H0649g	III	Cáncer de mama metastásico	monoterapia, dosis múltiple IV: Dosis de carga de 4 mg/kg seguido 2 mg/kg cada semana	212
H0648g	III	Cáncer de mama metastásico	Trastuzumab + antraciclina + ciclofosfamida or paclitaxel, dosis multiple hasta progresión IV: Dosis de carga de 4 mg/kg seguido 2 mg/kg cada semana	219
M77004	I	Cáncer de mama metastásico	Trastuzumab + paclitaxel durante 9 semanas, seguido de trastuzuamb en monoterapia hasta progresión IV: Dosis de carga de 4 mg/kg seguido 2 mg/kg cada semana	16
BO15899	II	Cancer de pulmón no microcítico	Trastuzumab + gemcitabine IV: Dosis de carga de 4 mg/kg seguido 2 mg/kg cada semana hasta progresión	51
BO15935	I/II	Cáncer de mama metastasico	Trastuzumab + paclitaxel IV: dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión	32
WO16229	II	Cáncer de mama metastasico	Monoterapia IV: dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas	100
MO16982	I/III	Cáncer de mama metastasico	Monoterapia IV: Dosis de carga de 6 mg/kg los días 1, 8 y 15 seguido de una dosis 6 mg/kg cada 3 semanas	72
BO22227/ HannaH	III	Cáncer de mama precoz	Neoadyuvancia (3 ciclos de docetaxel y 3 ciclos de fluoruracilo), adyuvancia w/o chemo, dosis múltiple IV: dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas SC: Dosis fija de 600 mg cada 3 semanas	298
BO18255/ ToGA	III	Cáncer gástrico avanzado	Trastuzumab + 5-fluoruracilo y cisplastino IV: dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión	266

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

Estudio	Fase	Tumor	Dosis/regimen	Nº pacientes con información farmacocinética
BP22023/ CP2	I	Cáncer de mama precoz	Monoterapia IV: 6 mg/kg SC: 8 o 12 mg/kg	12
H0452g	I	Cáncer de mama metastasico	Monoterapia IV: 10, 50, 100, 250, 500 mg semanalmente	17
H0453g	I	Cáncer de mama metastasico	Trastuzumab + cisplatino IV: 10, 50, 100, 250, 500 mg semanalmente durante 9 semanas	15
H0552g	II	Cáncer de mama metastasico	Trastuzumab + cisplatin, multiple-dose IV: 4 mg/kg loading, then 2 mg/kg qw for 8 weeks	37
H1995	I	Cáncer de mama metastasico	Trastuzumab + doxorubicina y ciclofosfamida IV: Dosis de carga de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg semanalmente	17
BO16348/ HERA	III	Cáncer de mama precoz	Monoterapia IV: dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas durante 1 o 2 años.	93
H4613g	Ib (DDI)	Tumores sólidos HER2-positivo	Trastuzumab + docetaxel y carboplatin IV: 6 mg/kg día 2 y 8 del ciclo 1. Resto de ciclos: día 1 (ciclos de 21 días)	56

En este análisis, el modelo que mejor describe la farmacocinética del trastuzumab, es un modelo de tipo bicompartimental, con una eliminación predominantemente lineal desde el compartimento central, así como un CI total en pacientes con cáncer de mama que oscila entre 0,173 y 0,283 L/día.

Los principales parámetros farmacocinéticos para el trastuzumab cuando es administrado por vía IV se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del trastuzumab cuando se administra por vía intravenosa (79).

Parámetro farmacocinético	Estimado (% Error relativo estándar)
CI (cáncer de mama) (L/día)	0,127 (2,36)
CI (cáncer gástrico avanzado) (L/día)	0,178 (4,19)
Vd compartimento central (cáncer mama) (L)	2,62 (0,79)
Vd compartimento central (cáncer gástrico) (L)	3,63 (1,94)
Vd compartimento periférico (L)	2,97 (1,81)
V _{max} (mg/día)	8,81 (1,44)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

Parámetro farmacocinético	Estimado (% Error relativo estándar)
K_m (mg/L)	8,92 (8,61)
Influencia del peso corporal en el CI	0,967 (7,19)
Influencia de los niveles AST en el CI	0,205 (16,6)
Influencia de la albúmina en el CI	-0,998 (12,2)
Influencia de la presencia de metástasis hepáticas en el CI	0,152 (21,4)

El análisis de la influencia que tienen las distintas variables demográficas y fisiopatológicas sobre la farmacocinética del trastuzumab reveló como el peso corporal del paciente es el parámetro que mayor impacto sobre la misma. Así, el aumento del peso corporal se traduce en un incremento del CI del fármaco. Del mismo modo, la presencia de hipoalbuminemia, valores de aspartato aminotransferasa por encima del límite de normalidad y la presencia de metástasis, condicionan una menor exposición al fármaco.

En cuanto a la influencia del tipo de tumor sobre la farmacocinética del trastuzumab, se ha observado como los pacientes con cáncer gástrico presentan un CI y un Vd mayor. Por tanto, unas concentraciones plasmáticas un 33% menores en comparación con los pacientes con cáncer de mama cuando se administra una misma dosis de fármaco, una vez alcanzado el estado estacionario.

4. IMPORTANCIA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE TRASTUZUMAB ALCANZADAS DURANTE EL TRATAMIENTO

Como hemos venido comentando a lo largo de esta introducción, para que un fármaco sea eficaz, es necesario que alcance una determinada Cp. En el caso concreto del trastuzumab, durante la fase preclínica del desarrollo del fármaco, en modelos de experimentación animal, se observó, como trastuzumab conseguía la inhibición máxima del crecimiento tumoral cuando se encontraba a una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$. A dicha concentración, se produce la saturación de los receptores HER2, de manera que concentraciones superiores, no parecen tener un efecto significativo en la reducción del tamaño tumoral (80). Se estableció por tanto, como objetivo farmacocinético teórico,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

alcanzar una concentración plasmática mínima (C_{\min}) $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ desde la primera administración de fármaco. Los regímenes posológicos del trastuzumab, tanto IV como SC, han sido diseñados para alcanzar este objetivo. El desarrollo galénico de la presentación SC en un régimen fijo de dosificación, comenzó con la selección de aquella dosis que permitiese alcanzar dicho objetivo farmacocinético desde el inicio del tratamiento. El primer estudio de fase I llevado a cabo con esta finalidad, encontró que la dosis de 8 mg/kg por vía SC administrado cada 3 semanas proporcionaba una exposición al fármaco equivalente a la que se alcanzaba con el esquema de dosificación convencional de 6 mg/kg cada 3 semanas tras una dosis de carga inicial de 8 mg/kg por vía IV (81). Los datos obtenidos en este ensayo permitieron la realización de un estudio fase III confirmatorio, el estudio HannaH. Este ensayo, que incluyó a un total de 596 pacientes con cáncer de mama HER2-positivos no metastásico, demostró la equivalencia entre el régimen IV y la dosis SC fija elegida de 600 mg. Los objetivos principales del estudio fueron que las C_{\min} una vez alcanzado el estado estacionario (pre-ciclo 8) fuesen $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ y que el porcentaje de pacientes que alcanzaba una respuesta patológica completa (pCR) fuese similar con ambas estrategias de dosificación. Las C_{\min} medias, previas a la intervención quirúrgica (pre-ciclo 8) fueron de 51,8 $\mu\text{g/mL}$ en el grupo IV y de 69,0 $\mu\text{g/mL}$ en el grupo SC, siendo el porcentaje de pacientes que alcanzaba una pCR del 40,7 y 45,4% en el grupo IV y SC respectivamente. De esta manera, quedaba demostrada la equivalencia entre la dosificación IV ajustada a peso corporal y la dosificación fija de 600 mg por vía SC sin necesidad de dosis de carga.

Probar la posible repercusión clínica de una inadecuada exposición farmacodinámica al trastuzumab en pacientes con cáncer de mama resulta complicado, debido a la larga supervivencia que presentan estos pacientes. Sin embargo, parece razonable pensar, que aunque el objetivo farmacocinético de 20 $\mu\text{g/mL}$, se estableció de manera teórica, por extrapolación de los resultados observados en modelos de experimentación animal, C_p inferiores a éstos podrían condicionar la eficacia del tratamiento. De hecho, esto ha sido demostrado en el cáncer gástrico con sobreexpresión del receptor HER2. Los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

pacientes con cáncer gástrico presentan una supervivencia media a los 5 años del 5-20% (82). Además, como se comentó anteriormente, el CI del fármaco en estos pacientes es mayor al observado en pacientes con cáncer de mama, lo que se traduce en unas Cp un 33% inferiores a las observadas en pacientes con cáncer de mama tras la administración de una dosis equivalente de fármaco, lo que condiciona un mayor riesgo de no alcanzar una exposición farmacodinámica adecuada. Estos factores facilitan el estudio de la influencia de las Cp de trastuzumab en la eficacia del tratamiento. Con esta finalidad, Cosson y su equipo, llevaron a cabo un análisis exploratorio de las Cp de trastuzumab en los pacientes incluidos en el estudio ToGA. (78)

Cosson analizó la SG alcanzada en función del percentil de Cp de trastuzumab alcanzadas durante el inicio del tratamiento, describiendo como aquellos pacientes en el percentil inferior presentan una menor OS (7,7 vs 13,8 meses). La OS observada en el percentil mas bajo de C_{min} en el ciclo 1 fue comparable a la supervivencia del brazo placebo; lo que sugiere que el trastuzumab no proporciona beneficio clínico, en términos de supervivencia global, cuando no se consigue una exposición farmacodinamica adecuada desde el inicio del tratamiento.

Sin embargo, a pesar de la trascendencia de estos resultados, hasta el momento, esta relación no ha sido estudiada en los pacientes con cáncer de mama. De hecho, desconocemos el porcentaje de pacientes que no alcanzan desde la primera administración del fármaco una $C_{min} \geq 20 \mu\text{g/ml}$, porque al igual que sucede en el estudio HannaH, el análisis de las concentraciones plasmáticas, en la mayoría de los estudios publicados, ha sido llevado a cabo una vez alcanzado el equilibrio del estado estacionario.

Una exposición farmacodinamica subóptima al trastuzumab podría ser una de las causas del fracaso terapéutico en cáncer de mama HER2+ (41,83). Así, Cobleigh y su equipo, describieron como las concentraciones plasmáticas de trastuzumab en los pacientes respondedores al tratamiento eran 1,6 veces superiores a las de los no respondedores. (53) Pero el conocimiento

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Introducción

farmacocinético del que disponemos actualmente es muy limitado, y procede fundamentalmente de ensayos clínicos llevados a cabo en su mayoría en un régimen de dosificación IV en pacientes con enfermedad metastásica. Además, se desconoce el porcentaje de pacientes que no alcanzan, en condiciones de práctica clínica el objetivo farmacocinético de 20 µg/ml desde el inicio del tratamiento por vía SC, así como que factores que pueden condicionar a la consecución de dicho objetivo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

SINTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Síntesis de los artículos publicados

Resumen de los objetivos, material y métodos y principales resultados obtenidos en los trabajos publicados, que se compendian en esta Tesis Doctoral.

1. Objetivos

En relación a lo expuesto en la revisión y antecedentes, en los últimos años ha adquirido una enorme importancia las concentraciones plasmáticas de trastuzumab alcanzadas durante el tratamiento. Así, en pacientes con cáncer gástrico, se ha establecido una clara relación entre las C_p iniciales de fármaco y la supervivencia de los mismos. Sin embargo, el conocimiento actual a cerca de la farmacocinética del trastuzumab, proviene fundamentalmente de la formulación IV en un régimen posológico ajustado al peso corporal del paciente. Por tanto, el objetivo de la presente tesis doctoral será el de caracterizar la farmacocinética del trastuzumab SC en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico, identificando las variables que condicionan una exposición farmacodinámica inadecuada desde el inicio del tratamiento. Del mismo modo, se analizará la estabilidad de trastuzumab en muestras biológicas en condiciones habituales de almacenamiento (4 y -20°C).

Objetivos de los diferentes trabajos:

1. Artículo I: Analizar la estabilidad de trastuzumab en muestras de sangre y suero conservadas bajo diferentes condiciones de temperatura.

2. Artículo II: Analizar las C_{min} de trastuzumab tras la primera administración por vía SC en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico, e identificar las variables que condicionan la exposición al fármaco.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Síntesis de los artículos publicados

3. Artículo III: Analizar la influencia del régimen de dosificación en las Cp iniciales de trastuzumab en función del IMC del paciente con cáncer de mama HER2- positivo no metastásico.

2. Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico realizado en el Hospital Universitario de Canarias durante el periodo 2015 – 2019. Se incluyeron aquellos pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama HER2-positivo histológicamente confirmado, no metastásico, que fuesen a recibir trastuzumab SC como parte del tratamiento de su enfermedad y que aceptasen, de manera voluntaria, participar en el estudio. La administración del fármaco se llevó a cabo el día 1 de cada ciclo (ciclos de 21 días), en un régimen de dosificación fija de 600 mg. Las muestras de sangre, para la determinación de las Cp de trastuzumab, se recogieron el día 1 del segundo ciclo antes de la administración de la segunda dosis de trastuzumab (C_{min}). Las muestras sanguíneas fueron conservadas a -20°C hasta el momento del análisis.(84) La determinación de las Cp se realizó mediante técnica de inmunoensayo (ELISA) (85) (SHIKARI[®] Q-TRAS) con el sistema automatizado de análisis TRITURUS[®] (Grifols[®]). Para minimizar la variabilidad interna del procedimiento cada muestra se analizó por duplicado, los resultados se presentan como la concentración media de cada determinación.

El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestra institución y clasificado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como un EPA-SP con código FER-TRAS-2015. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes antes de participar en el ensayo. En todo momento se aplicó la ley de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), así como la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio. La información se trató de forma disociada para respetar la identidad y confidencialidad del paciente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Síntesis de los artículos publicados

Del mismo modo, se recogieron de las historias clínicas los datos demográficos y clínicos de cada paciente con el fin de analizar las variables que condicionaban la consecución de dicho objetivo farmacocinético.

Por último, para alcanzar el tercer objetivo, se analizaron las C_{\min} de trastuzumab tras la primera administración del fármaco en función de estrategia de dosificación empleada.

3. Principales resultados

Se analizó la estabilidad de trastuzumab en muestras de suero y sangre conservadas bajo diferentes condiciones de temperatura. El fármaco permanece estable durante al menos 72 horas y 5 días en muestras de sangre o plasma respectivamente, cuando se conservan a 4°C y hasta un año en plasma almacenado a -20°C.

El análisis retrospectivo de las C_{\min} de trastuzumab tras la primera administración del fármaco por vía SC, reveló como, de los 19 pacientes incluidos en el estudio, sólo el 47,4% (n=9) alcanzó una $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$. El IMC y el peso del paciente fueron las principales variables que se asociaron con la consecución de C_p eficaces desde el inicio del tratamiento, existiendo una relación inversamente proporcional entre el peso y el IMC del paciente y las C_p observadas. Así, mientras que el 89% de los pacientes con un $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ alcanzaron una $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$, este porcentaje fue de, sólo el 11% en aquellos pacientes con un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,01$).

Para analizar la influencia del régimen de dosificación en la consecución de C_p eficaces de trastuzumab desde el inicio del tratamiento, se analizaron las C_{\min} tras la primera administración del fármaco en función de la estrategia posológica utilizada en 50 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico. Dieciséis (32%) pacientes recibieron la primera dosis de trastuzumab IV (T-IV) y 34 (68%) pacientes por vía SC (T-SC). La edad media

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Síntesis de los artículos publicados

fue de 55,6 años (36 - 79 años) y presentaban un IMC promedio de 28 kg/m² (19 - 42 kg/m²). Las C_{min} tras el ciclo 1 fueron superiores en el grupo de T-IV, respecto al grupo de T-SC (24,9 µg/mL [14.2 – 34.2]) vs 21.2 µg/mL [5.3 – 56.7], $p= 0.03$). Del mismo modo, la proporción de pacientes que alcanzaron C_{min} ≥ 20 µg/mL fue significativamente mayor en el grupo de T-IV (93,8 vs. 67,6%, $p= 0,042$).

La proporción de pacientes que alcanzaron un C_{min} ≥ 20 µg/mL en el grupo T-IV fue independiente del IMC del paciente. Así, el 100% de los pacientes con IMC ≤ 30 kg/m² alcanzaron un C_{min} ≥ 20 µg/mL, frente al 90% con IMC > 30 kg/m², $p= 0,63$. Sin embargo, en el grupo de T-SC, la proporción de pacientes que alcanzaron dicho objetivo farmacocinético, fue significativamente mayor en aquellos pacientes con un IM ≤ 30 kg/m² (87,5 vs 20% respectivamente ($p < 0,001$)).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

ARTÍCULOS PUBLICADOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Artículo I

González-García J, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariego GJ, Viña-Romero MM. Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions. *Farm Hosp.* 2019; 43(2):50-52

Factor de impacto (2019): 0,22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Jonathan González-García et al.

Farmacia Hospitalaria
| ONLINE FIRST |



BRIEF ORIGINAL
English

Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions

Estabilidad a largo plazo del trastuzumab en plasma y suero almacenados bajo diferentes condiciones

Jonathan González-García¹, Fernando Gutiérrez-Nicolás¹,
Gloria Julia Nazco-Casariego¹, María Micaela Viña-Romero²

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, Spain.

Author of correspondence

Fernando Gutiérrez Nicolás
Complejo Hospitalario Universitario
de Canarias.
Ctra. General La Cuesta s/n (38320),
San Cristóbal de La Laguna, Tenerife,
Spain.

Email:
fgunico@hotmail.com

DOI: 10.7399/fh.11110



Abstract

Objective: The present work analyzed the stability of trastuzumab concentrations in blood and plasma samples stored at 4 °C and -20 °C.

Method: Blood samples of patients treated with trastuzumab (Herceptin®) were analyzed. Stability of trastuzumab was analyzed under different conditions: whole blood stored at 4 °C during 72 hours, blood plasma stored at 4 °C during 120 hours and blood plasma stored at -20 °C during 365 days.

Results: In whole blood trastuzumab concentration at 72 hours was 99.01 ± 0.02%, and in plasma samples at 120 hours it was 98.6 ± 2.0%. The concentration of trastuzumab was 95.22 ± 3.20% after 12 months' storage at -20 °C.

Conclusions: The concentration of trastuzumab remains stable for at least 72 hours in whole blood stored at 4 °C, five days in plasma stored at 4 °C and one year in plasma stored at -20 °C.

Resumen

Objetivo: Analizar la estabilidad del trastuzumab en sangre y plasma a 4 °C y -20 °C.

Método: Se determinó la concentración plasmática de trastuzumab en las muestras de sangre y plasma de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados con trastuzumab (Herceptin®). Se analizó la estabilidad del trastuzumab en sangre a 4 °C durante 72 horas. En el caso de las muestras de plasma, se estudió la estabilidad a 4 °C durante 72 y 120 horas, así como durante 365 días congeladas a -20 °C.

Resultados: En sangre, la concentración de trastuzumab a las 72 horas fue de 99,01 ± 0,02%, y en las muestras de plasma a las 120 horas fue de 98,6 ± 2,0%. La concentración de trastuzumab fue de 95,22 ± 3,20% después de 12 meses de almacenamiento a -20 °C.

Conclusiones: El trastuzumab permanece estable durante al menos 72 horas en sangre total almacenada a 4 °C, cinco días en plasma almacenado a 4 °C y un año en plasma almacenado a -20 °C.

KEYWORDS

Blood plasma; Blood serum; Stability; Storage; Trastuzumab.

PALABRAS CLAVE

Almacenamiento; Estabilidad; Plasma; Suero; Trastuzumab.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Artículos published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International license.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

Introduction

Trastuzumab is a monoclonal antibody used in the treatment of breast and gastric cancer where neoplastic tissue overexpresses the epidermal growth factor receptor HER2^{1,4}. Recently, a link has been established between trough levels (C_{min}) of trastuzumab and effectiveness^{5,6}, which has attracted interest in monitoring the pharmacokinetics of this drug.

One of the prerequisites for pharmacokinetic study is to determine the stability of the drug in blood samples, because sometimes they cannot be processed immediately after extraction and are stored. To date, there are no data on the long-term stability of trastuzumab in whole blood and/or plasma stored under different conditions. The present work analyzes the stability of trastuzumab concentrations in blood and plasma samples stored at 4 °C and -20 °C, during different points of time (24, 72, 120 hours and one year).

Methods

Study design and sample collection

We performed a single-center, prospective, observational study of a year of duration, in which blood samples (5 mL) of HER2 positive breast cancer patients treated with trastuzumab (Herceptin®) were analyzed. The samples were collected in K₂EDTA tubes (Becton Dickson Company®, USA) and centrifuged at 3,000 g for 5 minutes to obtain blood plasma.

We analyzed the stability of the samples stored under different conditions:

- Analysis 1: whole blood stored at 4 °C during time zero (CO), at 24 and 72 hours.
- Analysis 2: blood plasma stored at 4 °C during CO, 24, 72 and 120 hours.
- Analysis 3: blood plasma stored at -20 °C, during CO, 60, 180 and 365 days.

Trastuzumab concentration measured at time zero (CO), i.e. immediately after extraction, was considered the reference value; all determinations were

performed in duplicate. The results are expressed as mean ± standard deviation (SD) for both.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS v22 (IBM Corporation, Armonk, NY).

Compliance with ethical standards

The present analysis was part of a wider study (EPA-SP with code FETRA-2015-01), approved by the Clinical Research Ethics Committee of our hospital for implementation in February 2015. Written informed consent was obtained from all patients before inclusion in the study.

Determination of trastuzumab concentrations

Plasma concentrations of trastuzumab were determined using ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), following the manufacturer's specifications (Shikari® q-tras)⁷, employing ELISA triturus autoanalyzer (Grifols®). The samples were diluted 20 or 80 times (depending on the estimated concentration) with buffer solution (commercial kit) in duplicate to minimize pipetting errors and intrinsic variations of the method.

Stability of trastuzumab

For the analysis of the stability of trastuzumab in blood samples, the drug concentration calculated at time zero (CO) was taken as the reference value. Thus the stability of the drug in samples stored for different times was expressed as a percentage of the CO value. A stability limit of 90% was established as acceptable.

For the analysis of stability at 4 °C (whole blood and plasma) we used three samples (A, B and C) and for the study of stability at -20 °C (plasma) we used five samples (D, E, F, G and H).

Results

A total of 82 determinations were made, with the following results:

Table 1. Mean concentrations of trastuzumab in whole blood and plasma samples stored at 4 °C for periods ranging from 0 to 120 hours

	Mean concentration µg/mL (± SD)					
	Sample A		Sample B		Sample C	
	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Blood	Plasma
CO	34.6 (0.9)	34.7 (0.3)	24.8 (1.8)	25.4 (0.3)	46.3 (0)	46.1 (0.4)
24 hours	35.5 (1.8)	33.3 (0.6)	26.0 (0.2)	26.2 (0.3)	46.5 (0.5)	47.7 (0.6)
72 hours	36.1 (0.4)	33.9 (0.6)	24.4 (0.1)	26.7 (0.6)	47.1 (0.2)	44.6 (0.5)
120 hours	ND	33.3 (0.1)	ND	26.1 (0.3)	ND	44.5 (0.3)
% CO	100	95.7	98.1	97.2	98.4	96.6

CO: Concentration of trastuzumab measured immediately after blood sample extraction (time zero); ND: not data.

Table 2. Mean concentrations of trastuzumab in plasma samples stored at -20 °C for periods ranging from 0 to 12 months

	Sample D		Sample E		Sample F		Sample G		Sample H	
	Conc. (± SD)	% CO	Conc. (± SD)	% CO	Conc. (± SD)	% CO	Conc. (± SD)	% CO	Conc. (± SD)	% CO
CO	46.2 (0.1)	-	27.2 (1.9)	-	37.7 (0.6)	-	111.0 (1.1)	-	62.6 (0.3)	-
2 months	48.4 (0.1)	95.2	26.7 (0.8)	98.3	38.2 (0.1)	98.5	103.9 (6.2)	93.6	62.1 (1.1)	98.9
6 months	46.5 (1.1)	99.2	28.4 (0.9)	95.4	36.4 (0.3)	96.5	111.3 (1.4)	99.8	59.9 (0.6)	95.3
12 months	45.3 (1.5)	98.2	24.9 (0.3)	91.5	34.6 (0.6)	91.9	108.1 (1.1)	97.3	61.1 (0.4)	97.2

CO: plasma concentration of trastuzumab measured immediately after blood sample extraction (time zero). Conc.: concentration (µg/mL).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions

Stability of trastuzumab in samples stored at 4 °C

The mean concentrations of trastuzumab are shown in Table 1. In whole blood at 72 hours this was 99.01 ± 0.02 , and in plasma samples at 120 hours it was $98.6 \pm 2.0\%$ (Table 1).

Stability of trastuzumab in plasma samples stored at -20 °C

The mean concentration of trastuzumab was $96.9 \pm 1.7\%$; $97.2 \pm 0.9\%$ and $95.22 \pm 3.20\%$, after two, six and 12 months' storage at -20 °C respectively (Table 2).

Discussion

Monitoring plasma levels of drugs has been shown to be an effective tool to improve clinical outcomes of treatments¹⁰. However, this is not always easy, as there are often limitations such as the processing and storage of samples¹¹. Jamieson *et al.*⁹ have shown that trastuzumab is stable after 72 hours and 10 weeks in plasma samples stored at 4 °C and -20 °C, respectively. With this work we wished to show that sample storage time can exceed 120 hours at 4 °C and that plasma samples can even be stored for one year at -20 °C. The present study not only analyzed trastuzumab

stability in blood plasma, but also confirmed its stability in whole blood samples stored for 72 hours at 4 °C. These data are of particular interest to health centers that lack the technical means for processing the samples which are then sent to external laboratories.

In conclusion, the concentration of trastuzumab remains stable for at least 72 hours in whole blood stored at 4 °C, five days in plasma stored at 4 °C and one year in plasma stored at -20 °C.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

The stability of trastuzumab in blood or plasma has not been assessed. Such assessment is fundamental to conducting pharmacokinetic studies. The present study shows that the drug is stable in serum for 5 days when stored between 0°C and 5°C and up to 1 year when stored at -20°C.

Bibliography

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (TOGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, *et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2639-48.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Guthrie JC, Harris LN, Fehrenbacher L, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):719-26.
- Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):737-47.
- Kyi C, Shah MA. A case report of trastuzumab dose in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(4):E19-22.
- González-García J, Alonso-Álvarez B, Nazco-Casariago GJ, Batista-López N, Gutiérrez-Nicolás F. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: Case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(8):635-7.
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariago GJ, Batista López JN, Ceballos Lanza I, Ramos Díaz R, *et al.* Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):976-80.
- Jamieson D, Cresti N, Verrill MW, Boddy AV. Development and validation of cell-based ELISA for the quantification of trastuzumab in human plasma. *J Immunol Methods*. 2009;345(1-2):106-11.
- Lesko U, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):458-66.
- Ramos-Díaz R, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariago GJ, González-Perera I, Pérez-Pérez JA. Validation of a fast and low-cost alkaline lysis method for gDNA extraction in a pharmacogenetic context. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(5):1095-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0cR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Artículo II

González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Batista López JN, Ceballos Lenza I, Ramos Díaz R, Llabrés Martínez M. Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother.* 2017;51(11):976-980.

Factor de impacto (2017): 2,765

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01



Research Report

Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab

Annals of Pharmacotherapy
2017, Vol. 51(11) 976–980
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028017715727
journals.sagepub.com/home/aop
SAGE

Jonathan González García, MD¹, Fernando Gutiérrez Nicolás, PhD¹,
Gloria Julia Nazco Casariego, PhD¹, José Norberto Batista López, PhD¹,
Isaac Ceballos Lenza, PhD¹, Ruth Ramos Díaz, MD²,
and Matías Llabrés Martínez, PhD³

Abstract

Background: Plasma concentrations of trastuzumab <20 µg/mL in patients with gastric cancer are associated with reduced progression-free and overall survival. In breast cancer treatment, this relationship has not yet been studied, but a suboptimal pharmacodynamic exposure to trastuzumab could be a reason for therapeutic failure of treatment of HER2-positive breast cancer. **Objective:** The objective of the present study was to determine the proportion of nonmetastatic HER2-positive breast cancers that do not reach a minimum plasma concentration (C_{min}) of 20 µg/mL after first drug administration, established as therapeutically effective in clinical trials. The secondary objective was to identify the physiological and anthropometric characteristics that determine interindividual pharmacokinetic variability. **Methods:** Serum concentrations of trastuzumab were assessed by ELISA on day 1 of the second cycle before administration of the second dose (C_{min}). **Results:** Of 19 patients included, 9 (47.4%) had a mean C_{min} of 19.0 µg/mL (± 12.1) after the first administration. Body mass index (BMI) and weight was the main variable that determined the achievement of therapeutic levels after the first administration. Thus, the proportion of patients reaching the target concentration was 89% when BMI was ≤ 30 kg/m² but only 11% when BMI was >30 kg/m² ($P < 0.01$). **Conclusions:** The standard dose of 600 mg subcutaneous trastuzumab did not ensure adequate pharmacodynamic exposure from the first administration in 52% of patients, with weight and BMI being related to the plasma levels obtained.

Keywords

trastuzumab, pharmacokinetics, breast cancer

Introduction

HER2 receptor overexpression occurs in 15% to 20% of breast tumors.¹⁻³ The phenomenon of overexpression was first described by Slamon and colleagues in 1987, who also identified it as a negative prognostic factor for more frequent relapses and worse survival rates.^{2,3} These findings established the HER2 receptor as a potential therapeutic target for the treatment of breast cancer, and year's later, trastuzumab (Herceptin), a humanized monoclonal antibody,⁴ showed how blockade of this receptor improved both progression-free and overall survival in these patients.⁵⁻⁷

During the preclinical development of the drug, it was established that the minimum concentration (C_{min}) at which trastuzumab achieved maximum inhibition of tumor growth was 20 µg/mL.¹ Thus, reaching a C_{min} of at least 20 µg/mL from first administration of the drug has been one of the

main objectives in the galenic development of both the intravenous⁸ and subcutaneous (SC) formulations.⁹ Clinical trials demonstrated that such a pharmacokinetic target was achieved when trastuzumab was administered at a dose regimen adjusted to the patient's body weight of 6 mg/kg

¹Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife), La Laguna, Spain

²Fundación Canaria para la Investigación Sanitaria (FUNCANIS), Santa Cruz de Tenerife, La Laguna, Canarias, Spain

³Universidad de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), La Laguna, Canarias, Spain

Corresponding Author:

Fernando Gutiérrez Nicolás, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Ctra. General La Cuesta s/n, San Cristobal de La Laguna 38320, Spain.
Email: fgunico@gmail.com

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

after an initial loading dose of 8 mg/kg⁴ when administered intravenously or by a fixed dose of 600 mg when administered subcutaneously, without a loading dose.⁵

To date, the relationship between trastuzumab plasma concentrations and treatment efficacy has only been demonstrated in patients with HER2-positive gastric cancer.⁹⁻¹¹ In an exploratory analysis of the patients included in the ToGA study,¹² a phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab in patients with HER2-positive gastric cancer, Cosson et al⁹ found that patients with $C_{min} < 20 \mu\text{g/mL}$ after the first dose of trastuzumab showed lower overall survival compared with patients with higher quartiles of C_{min} (7.7 vs 13.8 months). The mean overall survival of 7.7 months in the lowest quartile of C_{min} is comparable to the 7.5 months overall survival of the comparator group that did not receive trastuzumab, suggesting that trastuzumab did not provide clinical benefit in terms of overall survival in patients with gastric cancer when effective plasma concentrations are not reached from the start of treatment.

In breast cancer treatment, this relationship has not yet been studied, but a suboptimal pharmacodynamic exposure to trastuzumab could be a reason for therapeutic failure of treatment of HER2-positive breast cancer.^{5,7} In fact, there is some evidence to support this hypothesis. Cobleigh et al⁶ have shown that trastuzumab plasma concentrations in patients responding to treatment are 1.6 times higher than in nonresponders.⁴ But this type of information is still scarce and even scarcer with SC administration. Under routine clinical practice conditions, we do not know what proportion of patients fail to reach this trough value of trastuzumab, nor the patient variables that might affect it.

Thus, the main objective of the present study was to analyze the C_{min} of trastuzumab in patients with nonmetastatic HER2-positive breast cancer after the first administration of trastuzumab SC and, secondarily, to identify patient variables that affect these trough levels.

Method

Design

We performed a prospective, single-center study to evaluate the pharmacokinetics of trastuzumab in patients with nonmetastatic HER2-positive breast cancer following SC administration of the first dose. All patients received trastuzumab SC (600-mg dose) every 3 weeks as part of treatment for nonmetastatic disease. Blood samples were drawn immediately before administration of the second dose of trastuzumab (C_{min}).

Study Population

Patients older than 18 years, diagnosed with nonmetastatic HER2-positive breast cancer and Performance Status

(Eastern Cooperative Oncology Group) score < 2 , who received trastuzumab SC as part of their treatment were included.

Ethical Aspects

The study was approved by the research ethics committee of Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Tenerife, Spain), and classified by the Ministry of Health, Social Services and Equality as an EPA-SP with code FER-TRAS 2015. Informed consent was obtained from all patients participating in the study. At all times, we complied with the law regarding patient confidentiality and data protection.

Determination of Plasma Concentrations of Trastuzumab

Samples were collected in K₂EDTA tubes (Becton Dickinson Company, USA) and centrifuged at 3000g for 5 minutes to obtain blood plasma. The samples were stored at -20°C until analysis.¹³ Plasma concentrations were determined using an ELISA¹⁴ (SHIKARI Q-TRAS) with automated TRITURUS analysis system (Grifols). To minimize the internal variability of the procedure, each sample was analyzed in duplicate. The results are shown as the mean concentration of each determination.

Statistical Analysis

Noncontinuous parameters were expressed as percentages and numbers, and compared by means of the χ^2 test. Continuous parameters were expressed as mean values and ranges and compared using the Jonckheere-Terpstra test. P values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using IBM SPSS v22 (IBM Corporation, Armonk, NY).

Results

The study included a total of 19 women, mean age 61.2 years, with nonmetastatic HER2-positive breast cancer (Table 1), for whom a total of 38 determinations of plasma trastuzumab concentrations were performed.

Mean C_{min} reached after the first administration of trastuzumab SC was $19.0 \mu\text{g/mL}$ (± 12.1). A C_{min} value higher than $20 \mu\text{g/mL}$ was observed in 9 patients (47.4%), as shown in Figure 1.

Relationship Between Body Mass Index (BMI) and Plasma Concentrations of Trastuzumab

Our study revealed an inverse proportional relationship between patient BMI and plasma concentrations (Figure 2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Table 1. Baseline Characteristics of Patients.

Patients	n = 19
Age, years (range)	61.2 (38-86)
Weight, kg (±SD)	75.9 (±12.9)
Body mass index, kg/m ² (±SD)	30.1 (±5.3)
Plasma albumin, g/dL (±SD)	4.4 (±0.2)

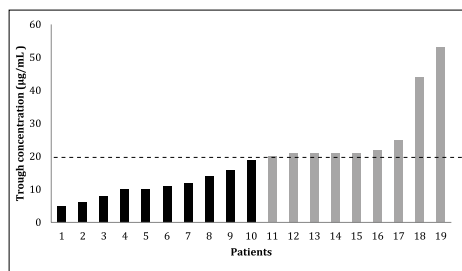


Figure 1. Variability of trastuzumab trough concentrations after first dosing in patients with HER2-positive breast cancer.^a
^aBlack bars: patients with trough concentrations of trastuzumab <20 µg/mL. Gray bars: patients with trough concentrations of trastuzumab ≥20 µg/mL.

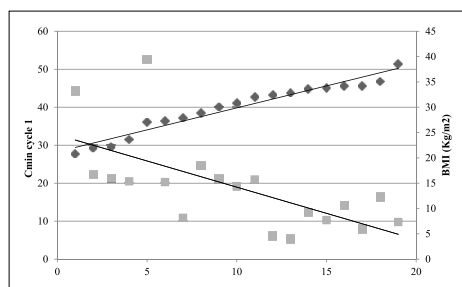


Figure 2. Relationship between body mass index (BMI) and C_{min} trastuzumab during the first treatment cycle.

The proportion of patients with a C_{min} >20 µg/mL was 89% in those with BMI ≤30 kg/m². However, this was only 10% in those with a BMI >30 kg/m² ($P < 0.01$; Figure 3).

Relationship Between Body Weight and Plasma Concentrations of Trastuzumab

To assess the influence of body weight on C_{min} trastuzumab, the study sample was distributed in weight percentiles. All patients weighing ≤65 kg had a C_{min} >20 µg/mL. However, C_{min} decreased as body weight increased. Thus, patients

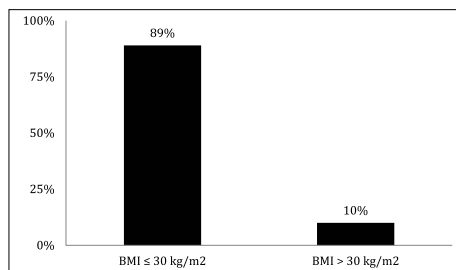


Figure 3. Proportion of patients reaching C_{min} ≥20 µg/mL according to body mass index (BMI).

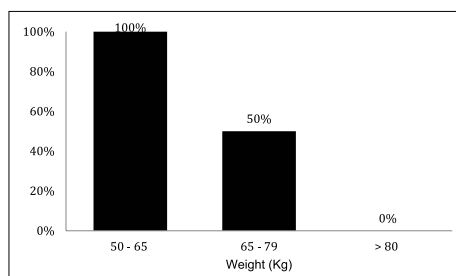


Figure 4. Proportion of patients reaching C_{min} ≥20 µg/mL according to weight.

with a body weight ≥80 kg did not reach a C_{min} higher than 20 µg/mL after the first administration of the drug ($P < 0.001$; Figure 4).

Discussion

The pharmacokinetics of trastuzumab have been extensively studied in both experimental models and in various clinical trials,^{6,8,15,16} but information on their pharmacokinetics in routine clinical practice is scarce. In the present work, we wished to determine baseline plasma concentrations of trastuzumab (C_{min}) at the beginning of treatment in patients with nonmetastatic HER2-positive breast cancer as well as the anthropometric characteristics that affect them under normal clinical practice conditions. The main objective of our study was to determine what proportion of patients reached the target C_{min} ≥20 µg/mL because this has been shown to achieve maximum inhibition of tumor growth at first administration of trastuzumab and was a major objective in the study of the SC administration of this drug (HannaH study).⁵ In that study, most patients reached a C_{min} of at least 20 µg/mL from the beginning of treatment.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

In contrast, our results revealed great interindividual variability, and only half (47.4%) of our sample showed C_{min} values greater than 20 µg/mL. In addition, the mean C_{min} observed in our study population was lower than that reported in the HannaH study (19.0 µg/mL [SD = ±12.1] vs 32.7 µg/mL [SD = ±18.5]). The discrepancy may be attributable to anthropometric differences: the mean weight of our patients was 11.6% higher than that of the HannaH study patients (75.9 vs 68.0 kg). Thus, one of our most important conclusions is that patient weight and BMI affect the pharmacokinetics of trastuzumab.

Our results showed that C_{min} after the first administration of the drug was strongly related to weight and BMI. Whereas the vast majority (89%) of patients with a BMI ≤30 kg/m² or weighing less than 65 kg (100%) reached a C_{min} of 20 µg/mL, none of the patients weighing more than 80 kg and only 10% of those with a BMI >30 kg/m² exceeded this value. A correlation between weight and trastuzumab concentrations was also found in the HannaH study¹⁷; they describe how, once steady state (cycle 8) is reached, patients weighing less than 59 kg showed a higher mean C_{min} than those weighing more than 79 kg (92.6 vs 62.5 µg/mL). This seems to indicate that trastuzumab diffuses to fatty tissue, predominantly by convection or endocytosis/pinocytosis in endothelial cells.¹⁸

Therefore, our work reveals that weight and BMI condition plasma values of trastuzumab after first administration. The clinical relevance of these findings remains to be elucidated. Future analyses will show whether treatment efficacy is in fact dependent on C_{min} concentrations. However, recent work has reported that HER2-positive breast cancer patients with BMI >30 kg/m² have worse progression-free survival rates.¹⁹ The plasma concentrations of trastuzumab in these patients were not described, but in view of our results, the worse clinical results observed could have been a result of the presence of subtherapeutic concentrations in the initial phases of the treatment, as has been described in gastric cancer, where Cosson and his team showed that patients with lower C_{min} at the beginning of treatment had worse survival rates.⁶

In conclusion, our study suggests that fixed doses of 600 mg of SC trastuzumab in obese patients may not be ideal to achieve plasma concentrations >20 µg/mL after first administration. In addition, it opens the door to monitoring plasma levels of trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene*. 1999;18:2241-2251.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, Mcguire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-181.
3. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707-712.
4. Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:4285-4289.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-792.
6. Cobleigh BMA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-2648.
7. Vogel CL. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-726.
8. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:869-878.
9. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:737-747.
10. Jonathan GG, Beatriz AA, Nazco CGJ, Norberto BL, Fernando GN. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: case report [published online September 23, 2016]. *J Oncol Pharm Pract*. <https://doi.org/10.1177/1078155216670228>.
11. Kyi C, Shah MA. A case report of trastuzumab dose in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4:E19-E22.
12. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-697.
13. Jamieson D, Cresti N, Verrill MW, Boddy AV. Development and validation of cell-based ELISA for the quantification of trastuzumab in human plasma. *J Immunol Methods*. 2009;345:106-111.
14. Maple L, Lathrop R, Bozich S, et al. Development and validation of ELISA for Herceptin detection in human serum. *J Immunol Methods*. 2004;295:169-182.
15. Baselga BJ, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:737-744.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0cR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

16. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol.* 1998;16:2659-2671.
17. Quartino AL, Hillenbach C, Li J, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:77-88.
18. Dirks NL, Meibohm B. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:493-507.
19. Crozier JA, Moreno-Aspitia A, Ballman KV, Dueck AC, Pockaj BA, Perez EA. Effect of body mass index (BMI) on tumor characteristics and disease-free survival in patients from the HER2-positive adjuvant trastuzumab trial N9831. *Cancer.* 2013;119:2447-2454.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Artículo III

González García J, Gutiérrez Nicolás F, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Viña Romero MM, Llabrés Martínez M, Llanos Muñoz M, Batista López JN, Jiménez Sosa A, Ceballos Lenza I, Cruz Jurado J. Pharmacokinetics Of Trastuzumab After Subcutaneous And Intravenous Administration In Obese Patients. *Ann Pharmacother (Epub ahead of print)*. pendiente de publicar

Factor de impacto (2019): 2,443

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J


Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01



Research Report

Pharmacokinetics of Trastuzumab After Subcutaneous and Intravenous Administration in Obese Patients

Annals of Pharmacotherapy
1–5
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/106002802092318
journals.sagepub.com/home/aop
SAGE

Jonathan González García, MD¹ , Fernando Gutiérrez Nicolás, PhD¹, Ruth Ramos Díaz, PhD², Gloria Julia Nazco Casariego, PhD¹, María Micaela Viña Romero, MD³, Matias Llabres Martínez, PhD⁴, Marta Llanos Muñoz, PhD¹, José Norberto Batista López, PhD¹, Alejandro Jiménez Sosa, PhD¹, Isaac Ceballos Lenza, PhD¹, and Josefina Cruz Jurado, PhD¹

Abstract

Background: Subcutaneous trastuzumab (T-SC) administration does not allow the historical target concentration of 20 µg/mL for efficacy to be reached, from the start of treatment in patients with a body mass index (BMI) >30 kg/m². **Objectives:** To analyze the influence of the strategy of dosification (fixed vs adjusted patient's body weight dose) on the initial minimum plasma concentration (C_{min}) of trastuzumab in obese patients. **Methods:** This was an observational, prospective study, which included patients with HER2-positive nonmetastatic breast cancer treated with trastuzumab. The determination of the C_{min} of trastuzumab was performed on day +21 of the first cycle using the ELISA technique. Patients were stratified according to the strategy of dosification and BMI. **Results:** A total of 50 patients were included, 16 patients received the drug intravenously and 34 in a fixed dosage subcutaneous (T-SC) regimen. The proportion of patients who achieved an adequate plasma concentration since the beginning of treatment was significantly higher when the drug was administered intravenously (93.8% vs 67.6%, *P* = 0.042). These differences are especially greater in T-SC patients with BMI >30 kg/m², with only 20% of patients exceeding the pharmacokinetic target. **Conclusion and Relevance:** Our study suggests that trastuzumab SC fixed dose of 600 mg is not equivalent to IV administration, especially in obese patients. An adequate trastuzumab exposure in this population needs patient weight-adjusted IV dosage in the first administration. The clinical relevance of these findings remains to be elucidated, and further research, including larger controlled trials, is warranted.

Keywords

trastuzumab, pharmacokinetics, breast cancer, obesity

Background

Approximately 15% to 20% of breast cancers show gene amplification and/or overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), which is associated with poor prognosis.^{1,2} Trastuzumab (Herceptin, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland), a humanized monoclonal antibody targeting an epitope resulting from the tertiary structure of HER2,³ has proven survival benefits when added to chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer in both the early and metastatic settings as well as in patients with HER2-positive metastatic gastric cancer.⁴⁻⁷ During the preclinical development of the drug, it was established that the minimum concentration (C_{min}) at which trastuzumab achieved maximum inhibition of tumor growth was 20 µg/mL.¹ To date, the

relationship between trastuzumab plasma concentrations and treatment efficacy has been only demonstrated in patients with HER2-positive gastric cancer. In this

¹Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, La Laguna, Spain

²Fundación Canaria para la Investigación Sanitaria (FUNCANS), Santa Cruz de Tenerife, La Laguna, Spain

³Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Universidad de La Laguna, Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Tenerife, Spain

Corresponding Author: Fernando Gutiérrez Nicolás, Pharmacy Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Ctra. General La Cuesta s/n, San Cristóbal de La Laguna, 38320, Santa Cruz de Tenerife, Spain.
Email: fgunico@gmail.com

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

pathology, the C_{min} of trastuzumab reached at the beginning of treatment has been shown to have clinical relevance.⁸⁻¹⁰ Thus, Cosson et al⁸ found that patients with $C_{min} < 20 \mu\text{g/mL}$ after the first dose of trastuzumab showed lower overall survival compared with patients with higher quartiles of C_{min} (7.7 vs 13.8 months), suggesting that trastuzumab did not provide clinical benefit in terms of overall survival in patients with gastric cancer when effective plasma concentrations are not reached from the start of treatment.⁸

It has been recently described that in treatment of breast cancer with a fixed subcutaneous (SC) dose of trastuzumab, the proportion of patients with a body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ reached a $C_{min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$ from the cycle 1 was significantly lower than those with a BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ (11% vs 89%, respectively; $P < 0.01$)¹¹

Objectives

Thus, the aim of the present study was to analyze the influence of dosification strategy (fixed vs adjusted patient's body weight dose) on the initial plasma C_{min} of trastuzumab in obese patients with nonmetastatic HER2-positive breast cancer.

Methods

Design

We performed a prospective, single-center study to evaluate the influence of trastuzumab dosification strategy on plasma levels from the beginning of treatment in patients with non-metastatic HER2-positive breast cancer.

Patients received trastuzumab every 3 weeks in a SC fixed-dose regimen of 600 mg or a dosage regimen adjusted to the patient's body weight at a dose of 6 mg/kg intravenously, with an initial loading dose of 8 mg/kg of weight as part of their treatment of nonmetastatic disease. Choice of dosing strategy was according to physician's decision and patient's preferences. To describe initial trastuzumab C_{min} concentrations, the samples were taken immediately before the administration of the second dose of the drug (pre-Cycle 2). To assess the influence of the strategy of dosification of trastuzumab on initial plasma levels in obese patients, we analyzed the proportion of patients who reached a $C_{min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$ according to BMI.

Study Population

Participants were included from January 2015 to May 2019. Eligible patients were 18 years or older; had HER2-positive (defined as immunohistochemistry 3+ or in situ hybridization positive), newly diagnosed, nonmetastatic, primary invasive adenocarcinoma of the breast (clinical stage I to IIIC); had baseline Eastern Cooperative Oncology Group

performance status < 2 ; and had a baseline left-ventricular ejection fraction of 55% or more. Patients younger than 18 years, those with incomplete medical records, and those who were transferred to another center were excluded from this study.

Ethical Aspects

The study was approved by the research ethics committee of Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Tenerife, Spain) and classified by the Ministry of Health, Social Services and Equality as an EPA-SP with code FER-TRAS 2015. Informed consent was obtained from all patients participating in the study. At all times, we complied with the law regarding patient confidentiality and data protection.

Determination of Plasma Concentrations of Trastuzumab

The samples were collected in $K_2\text{EDTA}$ tubes (Becton Dickson Company, USA) and centrifuged at 3000g for 5 minutes to obtain blood plasma. The samples were stored at -20°C until the time of analysis.¹² Trastuzumab serum concentrations were determined using a validated enzyme-linked immunosorbent assay (SHIKARI Q-TRAS) with the automated TRITURUS analysis system (Grifols).¹³ To minimize the internal variability of the procedure, each sample was analyzed in duplicate. The results are shown as the average concentration of each value determined.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and compared using the Fisher exact test. Continuous variables were expressed as medians (minimum-maximum) and compared using the Student *t*-test or Mann-Whitney test, as appropriate. The Spearman correlation coefficient was determined to test the association between BMI and age. All *P* values lower than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY).

Results

We included 50 patients, all of them women, with nonmetastatic HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab. A total of 16 (32.0%) patients received the first dose of trastuzumab via IV (T-IV) and 34 (68.0%) patients via SC (T-SC). The average age was 55.6 years (36-79 years), with an average BMI of 28 kg/m^2 ($19\text{-}42 \text{ kg/m}^2$). The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.

	T-IV (n = 16)	T-SC (n = 34)	P Value
Age ^a (years)	48 (36-73)	57 (39-79)	0.005
Region (Western Europe)	16 (100%)	34 (100%)	—
Ethnic origin (white)	16 (100%)	34 (100%)	—
BMI ^b (kg/m ²)	29 (20-42)	27 (19-39)	0.53
C _{min} cycle 1 ^a (µg/mL)	24.9 (14.20-34.2)	21.2 (5.3-56.7)	0.03

Abbreviations: BMI, body mass index; C_{min}, minimum plasma concentration; T-IV, intravenous administration of trastuzumab; T-SC, subcutaneous administration of trastuzumab.
^aResults are expressed as medians (minimum-maximum).

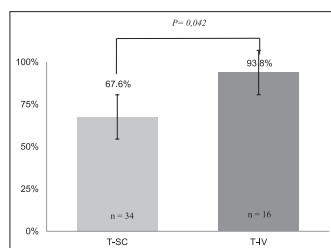


Figure 1. Percentage of patients reaching a C_{min} ≥ 20 µg/mL after the first administration of trastuzumab (n = 50).
 Abbreviations: C_{min}, minimum plasma concentration; T-IV, intravenous administration of trastuzumab; T-SC, subcutaneous administration of trastuzumab.

C_{min} after the first administration of the drug was higher in the T-IV group (24.9 µg/mL [14.2-34.2]) than in the T-SC group (21.2 µg/mL [5.3-56.7]); $P = 0.03$ (Table 1). Similarly, the proportion of patients who achieved a C_{min} pre-cycle 2 ≥ 20 µg/mL was significantly higher in the T-IV group (93.8 vs 67.6%, $P = 0.042$; Figure 1).

The proportion of patients who reached a C_{min} ≥ 20 µg/mL in the T-IV group was independent of patient BMI. Thus, 100% of patients with a BMI ≤ 30 kg/m² reached a C_{min} ≥ 20 µg/mL as compared with 90% with a BMI > 30 kg/m²; $P = 0.63$ (Figure 2, Table 2). However, in the T-SC group, the proportion of patients with a C_{min} ≥ 20 µg/mL was higher in patients with a BMI ≤ 30 kg/m² compared with those with a BMI > 30 kg/m² (87.5% vs 20%, respectively, $P < 0.001$; Figure 2, Table 2).

To explore whether other factors could contribute to this observed C_{min} difference between dosification strategies, further analyses of baseline patient characteristics were performed. Patients in the T-SC group were older than those in the T-IV group ($P = 0.005$; Table 1). However, the Spearman

correlation coefficient demonstrated the interdependence between BMI and age ($P = 0.045$). So the only covariate remaining with a significant impact on initial trastuzumab C_{min} was BMI ($P < 0.05$).

Discussion

The HannaH trial showed that a T-SC fixed dose of 600 mg without need of a loading dose was noninferior to the IV formulation.¹⁴ However, recent studies, carried out under conditions of routine clinical practice, showed that a T-SC fixed dose of 600 mg could not ensure adequate pharmacokinetic exposure from the beginning of treatment, especially in those patients with a BMI > 30 kg/m².¹¹ The present study aimed to analyze the impact of dosification strategy on the initial plasma C_{min} of trastuzumab in obese patients with nonmetastatic HER2-positive breast cancer. Our results show that both dosification strategies are not equivalent from a pharmacokinetic point of view. Thus, the proportion of patients who achieved an adequate plasma concentration since the beginning of treatment was significantly higher when the drug was administered intravenously (93.8% vs 67.6%, $P = 0.042$). These differences are especially greater in T-SC patients with BMI > 30 kg/m², with only 20% of patients exceeding the pharmacokinetic target. These results agree with other data previously reported in the literature. Thus, Quartino et al,¹⁵ in a population pharmacokinetics analysis carried out with information collected from the HannaH study, found that the patient's body weight had a significant effect on the pharmacokinetics of trastuzumab. They observed that an increase in body weight resulted in an increase in plasma drug clearance. However, exposure-response analyses showed no relationship between trastuzumab exposure and pathological complete response. It is important to clarify that this pharmacokinetic analysis was performed once the steady-state levels were reached,¹⁵ and pathological complete response in the HannaH study was not stratified according to initial trastuzumab C_{min}.¹⁴ Therefore, in our opinion, it cannot be concluded that initial trastuzumab exposure has no clinical relevance. In this way, Cosson et al⁸ found that patients in the lowest C_{min} quartile in cycle 1 had the shortest median duration of overall survival

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0cR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

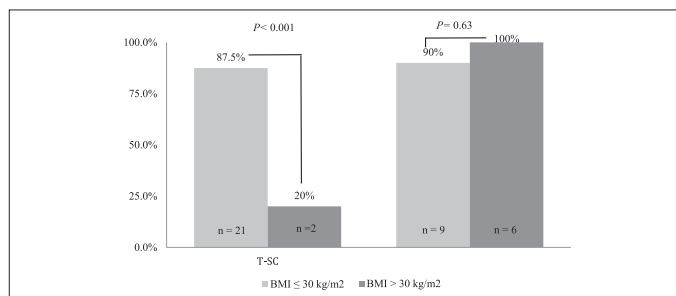


Figure 2. Patients who reached a $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$ after the first administration of the drug according to dosification strategy and BMI. Abbreviations: BMI, body mass index; C_{\min} , minimum plasma concentration; T-IV, intravenous administration of trastuzumab; T-SC, subcutaneous administration of trastuzumab.

Table 2. Patients Who Reach a $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$ After the First Administration of the Drug According to BMI and Dosification Strategy.

Dosification Strategy	BMI	Patients With $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$, n (%)	P Value
T-SC	BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ (n = 24)	21 (87.5%)	$P < 0.001$
	BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (n = 8)	2 (20.0%)	
T-IV	BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ (n = 10)	9 (90.0%)	$P = 0.63$
	BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (n = 6)	6 (100.0%)	

Abbreviations: BMI, body mass index; C_{\min} , minimum plasma concentration; T-IV, intravenous administration of trastuzumab; T-SC, subcutaneous administration of trastuzumab.

compared with patients in the higher quartiles of C_{\min} (7.7 vs 13.8 months) in HER2-positive gastric cancer patients.⁸ These data suggest that trastuzumab does not provide clinical benefit when effective plasma concentrations are not reached from the start of treatment. Limitations of our study include the single-center design, which may affect the generalizability of the results.

Conclusion and Relevance

An exposure-response trastuzumab relationship has been demonstrated in patients with HER2-positive gastric cancer. In this pathology, the C_{\min} of trastuzumab reached at the beginning of treatment has been shown to have clinical relevance. To our knowledge, this is the first study that evaluates the impact of dosification strategy on the initial C_{\min} of trastuzumab according to BMI in HER2-positive breast cancer patients. Our study suggests that a T-SC fixed dose

of 600 mg is not equivalent to IV administration, especially in obese patients. An adequate trastuzumab exposure in this population needs patient weight-adjusted IV dosage in the first administration. The clinical relevance of these findings remains to be elucidated, and further research, including larger controlled trials, is warranted.

Authors' Note

RRD carried out the experiment; MMVR, ICL, and JCY contributed to sample preparation and interpretation of the results; JGG wrote the article with support from FGN and ML Muñoz; ML Martínez and AJS verified the analytical and statistical methods; and GJNC and JNBL supervised the project. All authors discussed the results and contributed to the final article.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Jonathan González García  <https://orcid.org/0000-0001-7598-3732>

References

- Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-182. doi:10.1126/science.3798106
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707-712. doi:10.1126/science.2470152
- Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:4285-4289. doi:10.1073/pnas.89.10.4285
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-2648. doi:10.1200/jco.1999.17.9.2639
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-726. doi:10.1200/JCO.20.3.719
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
- Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:737-747. doi:10.1007/s00280-014-2400-5
- González-García J, Alonso-Alvarez B, Nazco-Casariogo GJ, Batista-López N, Gutiérrez-Nicolás F. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:635-637. doi:10.1177/1078155216670228
- Kyi C, Shah MA. A case report of trastuzumab dose in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4:E19-E22. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.015
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariogo GJ, et al. Influence of anthropometric characteristics in patients with Her2-positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51:976-980. doi:10.1177/1060028017715727
- González-García J, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariogo GJ, Viña-Romero MM. Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions. *Farm Hosp*. 2019;43:50-52. doi:10.7399/ih.111110
- Maple L, Lathrop R, Bozich S, et al. Development and validation of ELISA for hereceptin detection in human serum. *J Immunol Methods*. 2004;295:169-182. doi:10.1016/j.jim.2004.09.012
- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:869-878. doi:10.1016/S1470-2045(12)70329-7
- Quartino AL, Hillenbach C, Li J, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:77-88. doi:10.1007/s00280-015-2922-5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

DISCUSIÓN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

Desde el desarrollo de los primeros fármacos contra el cáncer, la oncología han tratado de encontrar un método apropiado para su administración con una dosis eficaz y segura (86).

La TDM permite individualizar las dosis o régimen posológico, mejorando los ratios de eficacia/seguridad, mediante la medición e interpretación de las Cp del fármaco. A pesar de la implantación que ha tenido la TDM en diferentes áreas de la medicina, en la oncología no ha sucedido de la manera esperada. Las barreras que se ha encontrado en la era de la terapia pre-dirigida, han sido muchas, e incluyen la falta de rangos terapéuticos establecidos, relaciones de concentración-efecto, el uso frecuente de combinaciones de múltiples fármacos con efectos terapéuticos y tóxicos superpuestos, y el uso de profármacos o fármacos con metabolitos activos. Además, debido a que estos fármacos tradicionales presentan una $t_{1/2}$ corta, se necesitarían múltiples muestras de sangre para definir adecuadamente la exposición sistémica. Este hecho ha dificultado la implantación de la TDM en la rutina asistencial (11).

Sin embargo, el panorama farmacológico de la oncología ha cambiado notablemente en las últimas dos décadas con el desarrollo de agentes de "acción dirigida". Estos fármacos difieren de los fármacos tradicionales en una mayor efectividad y seguridad y con una $t_{1/2}$ mas prolongada, transformándolos en fármacos potencialmente monitorizables.

En este sentido, para diversos mAbs con actividad antineoplásica, se ha demostrado como existe una correlación entre algún parámetro farmacocinético y la eficacia del tratamiento. Así, por ejemplo, Berinstein y su equipo, en un estudio llevado a cabo en pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado, demostraron que los niveles de rituximab condicionaban la respuesta al tratamiento. Las C_{min} medias de rituximab tras la segunda administración del fármaco fueron mayores en los respondedores que en los no respondedores (71,3 vs 57,9 ug/ml respectivamente, $p = 0,006$) (87). Hallazgos similares han sido reportados recientemente por Fracasso y colaboradores, en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

el caso de cetuximab cuando se emplea en el tratamiento del cáncer colorectal. Estos autores describieron como la mediana de SLP de los pacientes con una C_{\min} de cetuximab en el día 14 < 41 mg/mL fue de 3,3 meses en comparación con 7,8 meses para los pacientes que presentaron una C_{\min} superior a este valor ($p = 0,004$) (88).

Sin embargo, en el caso del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama, esta relación no ha sido probada aún. a pesar de que su comportamiento cinético ha sido ampliamente estudiado en diversos ensayos clínicos. En la mayoría de los casos han sido descritas las características farmacocinéticas con la formulación IV y en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Los datos cinéticos disponibles cuando se administra a una dosis fija de 600 mg por vía SC, se limitan a la información proveniente del estudio Hannah, único ensayo clínico fase III realizado hasta el momento con esta formulación (89). Este hecho, junto con los últimos estudios publicados sobre la correlación entre las C_p del fármaco y la eficacia en pacientes con cáncer gástrico (78,90,91), pone de manifiesto la necesidad de analizar la farmacocinética del trastuzumab SC y comprobar la correlación entre la exposición y la eficacia del fármaco en pacientes con cáncer de mama en la practica clínica habitual.

Para lograr estos objetivos hemos tratado de solventar una de las primeras barreras necesarias para llevar a cabo estudios farmacocinéticos: conocer la estabilidad del trastuzumab en muestras biológicas. Este tipo de estudios resultan fundamentales para optimizar la eficiencia de la técnica, al poder agrupar muestras para su determinación conjunta. Los únicos datos disponibles a cerca de la estabilidad de trastuzumab en muestras de suero y plasma, habían sido publicados por Jamieson y su equipo, quienes describieron que la concentración de trastuzumab permanecía estable en muestras de plasma tras 72 horas refrigeradas a 4°C, pudiendo ser conservadas hasta 10 semanas congeladas a -20°C (84). Sin embargo, esta estabilidad puede resultar insuficiente, especialmente en el caso de grupos de investigación independientes donde el número de muestras es limitado. Tal y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

como hemos citado anteriormente, nuestro trabajo es de carácter unicéntrico, esto se traduce en una baja velocidad de reclutamiento en el número de pacientes/muestras. Por otro lado, el *kit* comercial empleado (*Shikari*[®] *q-tras*) para la determinación de la C_p de fármaco contiene 96 pocillos, por lo que, la máxima eficiencia se logra cuando se analizan 86 muestras de plasma o suero (junto con 10 controles). Ello hace que, idealmente, las muestras almacenadas tuviesen una estabilidad que permitiese, al menos, el análisis conjunto de esas 86 muestras..

Nuestros estudios demostraron como la concentración de trastuzumab permanece estable en muestras de suero durante 5 días cuando permanece refrigerada a 4°C y al menos un año cuando éstas son conservadas a -20°C. Estos resultados permiten ampliar notablemente, la conservación del fármaco en muestras biológicas, lo que nos ha permitido almacenar las muestras de las pacientes para su posterior análisis. Una vez conocida la estabilidad de trastuzumab en plasma y suero, pudimos analizar las C_{min} de fármaco al inicio del tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico.

El valor farmacocinético de 20 µg/ml proviene de la fase preclínica del desarrollo del fármaco, donde, en modelos xenobióticos, se observó que, a ésta concentración el trastuzumab conseguía la máxima inhibición del crecimiento tumoral. Se trata, por tanto, de un objetivo farmacocinético teórico que hasta la fecha no ha sido evaluado en práctica clínica en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, a pesar de ser, un valor teórico, todos los ensayos clínicos del trastuzumab han tenido como premisa esta consideración. Incluso la dosis de 600 mg SC, fue diseñada para este fin (92). Por tanto, consideramos, que si todos los estudios realizados para el desarrollo galénico del trastuzumab, en sus diferentes indicaciones y vías de administración, debían cumplir este objetivo farmacocinético, era importante analizar qué sucedía, en condiciones de práctica clínica en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

A diferencia de los descrito por el estudio HannaH, donde la C_{\min} media de trastuzumab en el ciclo 1 fue de 32,7 $\mu\text{g/mL}$ [$SD = \pm 18,5$] (89), en nuestra población de estudio, las C_p medias fueron significativamente menores, 19,0 $\mu\text{g/mL}$ [$SD = \pm 12.1$], alcanzando una $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/ml}$ únicamente el 47,4% ($n=9$) (93). Consideramos que estas diferencias podrían deberse a las características antropométricas de ambas poblaciones, concretamente al peso y el IMC de los pacientes; el peso medio de nuestra población fue un 11,6% mayor que el de los pacientes reclutados en el estudio HannaH (75,9 vs 68,0 kg respectivamente). Nuestro estudio reveló como las C_{\min} disminuían a medida que aumentaban el peso corporal. De tal forma que mientras el 100% de las pacientes con un peso inferior a 65 kg alcanzan una $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/ml}$, únicamente el 50% de las pacientes con un peso entre 65 y 79 kg lo alcanzaban y ninguna con un peso superior a 80 kg. Para evitar una interpretación errónea de estos resultados, el peso corporal debe corregirse con la estatura del paciente. Por ello, analizamos la relación entre el IMC del paciente y las C_{\min} de trastuzumab, repitiéndose los mismos hallazgos; el porcentaje de pacientes que presentaban, en su primer valle una $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g/ml}$ era significativamente mayor en las pacientes con un $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ respecto a las pacientes con un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ (89% vs 10%, $p < 0,01$).

Hallazgos similares ya habían sido puesto de manifiesto en el propio estudio HannaH. Quartino y su equipo, en un análisis farmacocinético llevado a cabo en los pacientes que recibieron trastuzumab por vía SC en el estudio HannaH, encontraron que las únicas variables que tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética del fármaco fueron la concentración plasmática de alanina transaminasa y el peso corporal del paciente (77). Así, los pacientes con un peso inferior a 59 kg presentaban una C_{\min} media mayor en comparación con aquellos pacientes con un peso mayor a los 79 kg (92.6 vs 62.5 $\mu\text{g/mL}$). A pesar de que la asociación entre el peso corporal del paciente y el CI del trastuzumab ha sido demostrada, ningún estudio ha cuestionado que una exposición farmacodinámica comprometida pueda alterar la eficacia al tratamiento, como podría suceder en aquellos pacientes con un IMC elevado en tratamiento con una dosis fija de trastuzumab SC. Ello se debe a que, a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

pesar de que uno de los objetivos principales del estudio HannaH había sido demostrar la equivalencia farmacocinética entre la administración SC e IV de trastuzumab, el análisis de las C_p no se llevó a cabo hasta alcanzar del estado estacionario (ciclo 8). Una vez alcanzado el equilibrio del estado estacionario, resulta evidente que la mayoría de los pacientes van a presentar una $C_{min} \geq 20 \mu\text{g/mL}$, independientemente de la vía de administración utilizada. Sin embargo, desconocemos el porcentaje de pacientes que, en este estudio no alcanzaron en su primera C_{min} un valor plasmático de trastuzumab de $\geq 20 \mu\text{g/mL}$.

Una vez descrita que la dosis estándar de 600 mg no permitía asegurar una exposición farmacodinámica adecuada en aquellos pacientes con un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, el siguiente objetivo era analizar qué sucedía en estos pacientes cuando el trastuzumab se administraba por vía IV con una dosis ajustada al peso corporal del paciente (dosis inicial de 8 mg/kg, y administraciones sucesivas a 6 mg/kg). Para este análisis se reclutó un total de 50 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico, de los que 16 (32%), recibieron la primera dosis de trastuzumab por vía IV (grupo T- IV) y 34 (68,0%) por vía SC (grupo T- SC). La C_{min} media tras la primera administración del fármaco fue significativamente mayor en el grupo de T- IV respecto al grupo de T-SC (24,9 $\mu\text{g/mL}$ [14,2 - 34,2] vs 21,2 $\mu\text{g/mL}$ [5,3 - 56,7]) respectivamente; $p=0,03$). De la misma manera, la proporción de pacientes que alcanzaron una C_{min} en el ciclo 1 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ fue significativamente mayor en el grupo de T-IV (93,8 vs 67,6%, $p=0,042$).

Estas diferencias entre ambas estrategias de dosificación fueron especialmente grandes cuando analizamos el subgrupo de pacientes con un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$. Así, mientras la mayoría de los pacientes que recibieron el fármaco por vía IV alcanzaron una C_p eficaz desde el inicio del tratamiento, independientemente del IMC, en el grupo de T-SC, la proporción de pacientes que alcanzaron dicho objetivo farmacocinético, fue significativamente mayor en aquellos que presentaban un IMC $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ (87,5 vs. 20% respectivamente ($p < 0,001$)).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

Es decir, cuando a una paciente con IMC elevado se le administra el trastuzumab de forma SC existe una elevada probabilidad (87,5%) de no alcanzar el objetivo farmacocinético. Conseguir una exposición farmacodinámica adecuada en esta población de pacientes, requiere de la administración de una dosis administrada IV ajustada al peso corporal del paciente.

Este aspecto, que podría tratarse de una mera curiosidad cinética, podría tener consecuencias directas sobre la eficacia del tratamiento, tal y como sucede en pacientes cáncer gástrico HER2 positivo. Cosson y su equipo, llevaron a cabo un análisis exploratorio de las C_p de trastuzumab en pacientes incluidos en el estudio ToGA, ensayo clínico de fase III llevado a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad del trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo (59). En este trabajo, Cosson describió como aquellos pacientes con $C_{min} < 20 \mu\text{g/ml}$ tras la primera administración de trastuzumab, presentaban una menor OS frente aquellos que habían superado dicho objetivo farmacocinético desde el inicio del tratamiento (7,7 vs 13,8 meses). La OS de 7,7 meses presentada por los que no alcanzaron C_{min} en el ciclo 1 de $< 20 \mu\text{g/ml}$ fue comparable a la supervivencia del brazo placebo, lo que sugiere que el trastuzumab no proporciona beneficio clínico, en términos de OS, en aquellos pacientes con cáncer gástrico que no consiguen alcanzar una exposición farmacodinámica adecuada desde el inicio del tratamiento (78).

A pesar de que el estudio HannaH demostró que la C_{min} y resto de parámetros farmacocinéticos de ambas preparaciones de trastuzumab eran equivalentes en ambos tratamientos y no existen diferencias en las pCRs, este hecho no es suficiente para poder establecer una equivalencia desde el punto de vista de eficacia entre ambas estrategias de dosificación, puesto que: por un lado, no evaluó la tasa global de respuesta al tratamiento (solo la completa) y por otro, no se analizó como influía en ambas respuestas patológicas la no consecución de ese valor de $20 \mu\text{g/ml}$ en la primera C_{min} . Así Cobleigh y su equipo en un ensayo clínico fase III diseñado para valorar la eficacia y seguridad de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Discusión

metastásico, describieron como, una vez alcanzado el equilibrio de estado estacionario, las C_{min} medias de trastuzumab eran mayores en pacientes con respuesta completa (70.3 $\mu\text{g/mL}$) y parcial (58.4 $\mu\text{g/mL}$) que en no respondedores (44.3 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0.001$) (53). El limitado tamaño muestral de nuestro estudio no nos ha permitido analizar si estos resultados se repiten en la tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo no metastásico, pero no parecería descabellado pensar que las diferencias farmacocinéticas observadas en nuestro trabajo entre la administración IV y SC de trastuzumab podrían ser clínicamente significativas.

En conclusión, los resultados de la presente tesis doctoral demuestran que, en pacientes con un cáncer de mama HER2 positivo no metastásico con un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$, la dosis estándar de trastuzumab de 600 mg por vía SC no garantizan una exposición farmacodinámica adecuada desde el inicio del tratamiento. Desconocemos la repercusión que este hecho podría tener en la tasa global de respuesta en el marco de la adyuvancia y neoadyuvancia, así como en pacientes con enfermedad metastásica, donde la carga tumoral es mayor y la difusión del fármaco al tejido tumoral mas errática. Por tanto, conseguir la saturación de la mayoría de receptores HER2 en estas poblaciones de pacientes requeriría de la administración de una dosis inicial de trastuzumab ajustada al peso corporal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

CONCLUSIONES



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Conclusiones

1. La Cp de trastuzumab permanece estable en suero durante 5 días cuando la muestra es refrigerada a 4°C y durante al menos un año cuando éstas son conservadas a -20°C.
2. La monitorización farmacocinética del trastuzumab es viable en condiciones de práctica clínica.
3. Existe variabilidad en las concentraciones plasmáticas de trastuzumab iniciales, independientemente de la estrategia de dosificación empleada.
4. Las variables que condicionan la farmacocinética del trastuzumab SC son el peso e IMC del paciente.
5. Existe una relación inversamente proporcional entre el peso e IMC del paciente y las Cp de trastuzumab observadas cuando se administra por vía SC
6. La administración SC e IV de trastuzumab no son equivalentes desde un punto de vista farmacocinético.
7. La dosis fija de 600 mg de trastuzumab SC no garantiza una exposición farmacodinámica adecuada en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico y un IMC > 30 kg/m².
8. Alcanzar una C_{min} de trastuzumab de ≥ 20 µg/ml desde el inicio del tratamiento en pacientes con un IMC > 30 kg/m² requiere de una primera administración del fármaco por vía IV ajustada al peso corporal del paciente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

ANEXOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

----- Anexos -----

ANEXO I. Publicaciones relacionadas.

González García J, Alonso Álvarez B, Nazco Casariego GJ, Batista López N, Gutiérrez Nicolás F. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: Case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(8):635-637.

Factor de impacto (2017): 1,908

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Case Report

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice
0(0) 1–3
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1078155216670228
opp.sagepub.com
SAGE

Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: Case report

González G Jonathan¹, Alonso Á Beatriz²,
Nazco C Gloria Julia¹, Batista L Norberto² and
Gutiérrez N Fernando¹

Abstract

Introduction: The use of trastuzumab with a fluoropyrimidine and platinum compound is currently the standard first-line treatment of patients with metastatic HER2-positive gastric cancer, but it appears that serum levels of trastuzumab determine the clinical effectiveness of this treatment, affecting progression-free survival and overall survival.

Case report: We report the case of a patient with metastatic HER2-positive gastric cancer, receiving XELOX (fluoropyrimidine and oxaliplatin) plus trastuzumab at standard doses, who presented sub-therapeutic serum levels during the first two treatment cycles and rapid disease progression (progression-free survival = 5.6 months).

Discussion: This case reveals a possible cause of poor effectiveness of trastuzumab treatment for metastatic gastric cancer in some patients, namely low circulating levels of the drug. It highlights the importance of monitoring as a possible tool for individual dose adjustment to optimize this therapy.

Keywords

Trastuzumab, gastric cancer, pharmacokinetics

Introduction

Although the incidence of gastric cancer (GC) has decreased considerably in recent decades,¹ it remains the third leading cause of cancer-related deaths worldwide.² This is mainly because most cases of GC are diagnosed with advanced stages of the disease³; when diagnosed at initial stages, surgery and adjuvant chemotherapy are often curative.

Regarding the molecular biology of this tumor, around 23% of cases of GC overexpress the HER2 membrane receptor,⁴ which is a negative prognostic factor. Overall survival (OS) of patients with HER2-positive GC is around 5.5 months compared to 12.6 months for patients without over-amplification of this membrane receptor.⁵ Thus, this receptor has been identified as a potential therapeutic target, by trastuzumab. This was demonstrated in the treatment of HER2-positive GC in the ToGA trial, where the addition of trastuzumab to platinum compound and fluoropyrimidine⁵ (fluorouracil or capecitabine) in naïve patients showed a significant improvement in OS, especially in cases with high levels of HER2 expression (IHC 3+ on immunohistochemistry), 16 vs. 11.8 months (HR 0.65

(95% CI 0.51–0.83)).⁶ On the basis of these findings, the regimen of trastuzumab with 5-fluorouracil or capecitabine and cisplatin or oxaliplatin has become the standard first-line treatment for patients with HER2-positive GC. However, HER2 suppression has not proved as satisfactory as expected. In the ToGA trial, the overall response rate with the addition of trastuzumab was less than 50%.⁶ A possible explanation for these poor results is low plasma levels of the drug during treatment in some patients. Mean plasma concentrations of trastuzumab in patients with GC are 24–63% lower than those found in patients with breast cancer when used at the same dose.⁷ The clinical implications of this lower exposure are now known, as

¹Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

²Oncology, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Corresponding author:

Gutiérrez N Fernando, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Ctra., General La Cuesta s/n, San Cristobal de La Laguna 38320, Spain.
Email: fgunico@gmail.com

Downloaded from opp.sagepub.com at CORNELL UNIV on September 26, 2016

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922

Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 18/02/2020 21:53:42

Marta Llanos Muñoz
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/02/2020 22:17:35

FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/02/2020 09:11:48

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

02/03/2020 15:01:01

Anexos

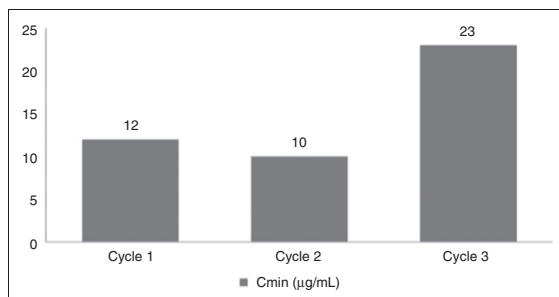


Figure 1. Minimum plasma concentrations at the first three cycles of trastuzumab.

recently shown by Yang et al.,⁸ who described that patients included in the ToGA trial, with minimum plasma concentrations (C_{min}) below 11.4 µg/mL in the first cycle, showed worse progression-free survival (PFS) and OS than patients who with higher plasma concentrations of trastuzumab.

In this paper, we describe the plasma concentrations of trastuzumab and clinical response to treatment shown by a patient diagnosed with metastatic HER2-positive GC.

Case report

A 48-year-old man, weighing 82 kg, with hypertension, dyslipidemia, alcoholism and former smoker, was admitted after two months of symptoms including dyspepsia, epigastric pain, and vomiting. Gastroscopy showed an ulcerated infiltrating tumor measuring approximately 70 × 64 mm in the antrum that compressed the pylorus (Borrmann III). Computed tomography (CT) revealed the presence of multiple thoracoabdominal hypodense lesions involving both hepatic lobes, most of them in the segment 8–5, with maximum transverse diameters of approximately 12 × 10.4 cm, confirming the diagnosis of advanced GC (stage IV) and an initial ECOG of 0. On 22 July 2015, antineoplastic treatment was initiated with EOX⁹ (epirubicin 50 mg/m² day 1, oxaliplatin 130 mg/m² day 1 and capecitabine 625 mg/m²/12 h day 1 to 21). Three weeks later, histopathology of tumor samples obtained during gastroscopy confirmed that it was a tumor over-expressing HER2 (FISH technique > 6 signals/cell, immunohistochemistry IHC 3+), which prompted therapeutic change to treatment with XELOX (capecitabine 1000 mg/m²/12 h day 1 to 14, oxaliplatin 130 mg/m² day 1) plus trastuzumab (6 mg/kg every three weeks, with initial loading dose of 8 mg/kg).¹⁰

Plasma levels of trastuzumab were determined just before administration of each dose (C_{min}), as from the second administration of the drug, using ELISA in accordance with the manufacturer's specifications (SHIKARI[®] Q-TRAS).¹¹ Trastuzumab C_{min} levels were below 20 µg/mL after administration of the first two cycles of chemotherapy (12.3 mg/mL and 10.1 µg/mL, respectively). It was not until the third administration of trastuzumab that the C_{min} exceeded 20 µg/mL (23.2 µg/mL) (Figure 1).

After two months of treatment, thoracoabdominal CT scan showed a partial response with a decrease in the size of the antrum-pyloric mass as well as the size and number of liver metastases. Despite this early response after four cycles, a new CT scan (December 2015) confirmed disease progression with an increase in pyloric antrum-mass and liver metastases. This prompted a change to second-line treatment with paclitaxel-ramucirumab. Thus, trastuzumab was associated with PFS of 5.6 months.

Discussion

This paper describes the case of a patient diagnosed with metastatic HER2-positive GC treated with XELOX and trastuzumab. Despite presenting favorable predictors of response (male, ECOG 0, measurable tumor lesions, HER2 overexpression ICH3 +) the patient showed rapid disease progression. The patient did present a PFS of 5.6 months, which is comparable to that shown by the group of control patients in the ToGA study (5.5 months). In our case, the addition of trastuzumab did not provide all the clinical benefit expected of it. We believe the poor response may be attributable to the low plasma concentrations of the drug in the first two cycles (12.3 and 10.1 mg/mL, respectively). This is based on the fact that the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Anexos

Jonathan et al.

3

minimum therapeutic concentration of trastuzumab necessary to block all HER2 receptors is considered to be 20 µg/ml.^{12,13} A first dose of 8 mg/kg iv or 600 mg subcutaneous trastuzumab has been established as necessary to ensure a C_{min} of at least 20 µg/ml.¹⁴ In many cases, these levels are not achieved in patients with GC, as in the present case. In fact, for HER2-positive GC patients, higher initial doses of trastuzumab are currently being investigated in an ongoing international phase III trial, comparing the current dose (6 mg/kg every three weeks with an initial loading dose of 8 mg/kg) versus 8 mg/kg every three weeks, with an initial loading dose of 10 mg/kg (the HELOISE study).¹⁵ While awaiting the publication of results, we wished to add to existing information about the relationship between levels of trastuzumab in HER2-positive GC patients and clinical response to treatment. The present case also suggests that monitoring plasma levels of trastuzumab could be a potential tool to optimize treatment by individual dose adjustment.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Supplemental material

All supplemental material mentioned in the text, is available in the online version of the journal at <http://opp.sagepub.com/supplemental>

References

1. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030–3044.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013, <http://globocan.iarc.fr> (link is external) (accessed 1 February 2016).
3. Verdecchia A, Corazzini I, Gatta G, et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer* 2004; 109: 737–741.
4. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006; 15: 65–71.
5. Song Y, Huang J and Wang JW. [Relationship between HER2/neu gene amplification and protein expression and prognosis in patients with advanced gastric carcinoma]. *Chin J Cancer* 2010; 29: 76–81.
6. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
7. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 737–747.
8. Yang J, Zhao H, Garnett C, et al. The combination of exposure-response and case-control analyses in regulatory decision making. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 160–166.
9. Chen W, Shen J, Pan T, et al. FOLFOX versus EOX as a neoadjuvant chemotherapy regimen for patients with advanced gastric cancer. *Exp Ther Med* 2014; 7: 461–467.
10. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639–2648.
11. Jamieson D, Cresti N, Verrill MW, et al. Development and validation of cell-based ELISA for the quantification of trastuzumab in human plasma. *J Immunol Meth* 2009; 345: 106–111.
12. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–1235.
13. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639–2648.
14. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 869–878.
15. Hoffman-La Roche F. HELOISE study: a study of Herceptin (trastuzumab) in combination with cisplatin/capecitabine chemotherapy in patients with HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Clinical Trials* 2013; NCT01450696.

Downloaded from opp.sagepub.com at CORNELL UNIV on September 26, 2016

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Anexos

ANEXO II. Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales

- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Casaña Sanchez V, Cruz Jurado J, González de la Fuente G, García Gil S, Batista López N. ¿Monitorización farmacocinética del trastuzumab como potencial herramienta de optimización terapéutica?. 4º Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. 24 – 26 noviembre 2016, Toledo.
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Ramos Diaz R, Viña Romero MM, González de la Fuente G, Casaña Sánchez V, Llabrés Martínez M. Long-Term stability of trastuzuamb in serum samples. EAHP
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, , González de la Fuente G, Viña Romero MM. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: case report. ASHP midyear 2016.
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Viña Romero MM, Rodriguez Rodriguez M, Llabrés Martínez M. Farmacocinética del trastuzumab subctunáeo en la práctica clínica habitual. 3º Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. 26 – 28 noviembre 2015

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Anexos

ANEXO III. Premios otorgados.

Gutiérrez Nicolás F, González García J, Nazco Casariego GJ, Batista López N.
Farmacocinética del trastuzumab subcutáneo en la práctica clínica habitual. 2º
premio "Tendiendo Puentes". Año 2016

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Anexos



Toledo 15 noviembre 2016

ACTA DE CONCESIÓN DE LOS PREMIOS TENDIENDO PUENTES 2016

De conformidad con las bases normativas de los Premios Tendiendo Puentes, leídos los trabajos presentados en la presente convocatoria y tras la oportuna deliberación, el jurado ha acordado por unanimidad otorgar los citados Premios 2016 a:

-Primer premio:

Efecto de la conciliación del tratamiento domiciliario sobre la seguridad del uso de medicamentos en el paciente oncológico.

Autores:

1. Triana González-Carrascosa Vega.
2. Jesús Francisco Sierra Sánchez.
3. María José Martínez Bautista.
4. José Manuel Baena Cañada.

-Segundo premio:

Farmacocinética del trastuzumab subcutáneo en la práctica clínica habitual.

Autores:

1. Fernando Gutierrez Nicolás.
2. Jonathan González García.
3. Gloria Julia Nazco Casariego.
4. José Norberto Batista López.

Los proyectos presentados por orden de valoración son:

- 1) *Efecto de la conciliación del tratamiento domiciliario sobre la seguridad del uso de medicamentos en el paciente oncológico.*
- 2) *Farmacocinética del trastuzumab subcutáneo en la práctica clínica habitual.*
- 3) *Estudio de la adherencia y calidad de vida asociada al uso de Quimioterápicos orales en los pacientes con mieloma múltiple*
- 4) *Efectividad y toxicidad de carboplatino en pacientes obesos o con sobrepeso.*

Secretaría Técnica

Congresos y Reuniones Científicas
Tel.: 91 372 02 03
E-mail: tendiendopuentes@doctaforum.com

@oncofarmatoledo
#tendiendopuentes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Anexos

- 5) *Cuadro de mando integral para el análisis económico por tumores en el área de oncología.*
- 6) *Creación y puesta en marcha de una consulta de atención farmacéutica al paciente oncohematológico: consulta presencial y online.*
No valorado por ser un proyecto todavía no implantado, incumpliendo de este modo el primer punto reflejado en las Bases:
"El ámbito de la convocatoria es nacional, para proyectos realizados e implantados en España antes del 31 de octubre de 2016."
- *Abordaje Nutricional en Pacientes Oncológicos con Tumores Sólidos en Tratamiento con Quimioterapia.*
 - *Implementación de "rondas de seguridad" en hospital de día.*

El Jurado de estos Premios está compuesto por:

Oncólogos:

- Dra. Ruth Álvarez Cabellos, Hospital Virgen de la Salud, Toledo
- Dr. Francisco Ayala de la Peña, Hospital Morales Meseguer, Murcia
- Dr. Carlos Camps Herrero, Hospital General Univ. de Valencia
- Dr. José Ignacio Chacón López-Muñiz, Hospital Virgen de la Salud, Toledo
- Dra. Laura de Paz Arias, Complejo Hospitalario Univ. de Ferrol
- Dra. Yolanda Escobar Álvarez, Hospital Univ. Gregorio Marañón, Madrid
- Dr. Antonio Fernández Aramburo, Complejo Hospitalario Univ. de Albacete
- Dra. Elena Galve Calvo, Hospital Univ. de Basurto, Bilbao
- Dr. José Luis González Larriba, Hospital Univ. Clínico San Carlos, Madrid

Farmacéuticos:

- Dra. Amparo Burgos San José, Hospital General Univ. de Alicante
- Dra. Paula de Juan-García Torres, Hospital Univ. de Guadalajara
- Dra. Ana García de la Paz, Hospital Univ. Marqués de Valdecilla, Santander
- Dra. M^a Ángeles Gil Lemus, Hospital Univ. Cruces, Barakaldo
- Dr. Jordi Ginés Rubio, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca
- Dra. Garbiñe Lizeaga Cundín, Hospital Univ. Donostia
- Dra. M^a Belén Matilla Fernández, Hospital Univ. de León
- Dra. Paloma Moya Gómez, Hospital Virgen de la Salud, Toledo
- Dra. Ana Rosa Rubio Salvador, Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

BIBLIOGRAFÍA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

1. Patel K, Kirkpatrick CMJ. Pharmacokinetic concepts revisited--basic and applied. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(12):1983–90.
2. Hempel G, Boos J. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area Based Dosing of Anticancer Drugs: There Is a Difference. *Oncologist.* 2007;12(8):924–6.
3. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Targeted Anticancer Therapies. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 10;30(32):4017–25.
4. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2590–611.
5. Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs.* 2001;19(2):171–7.
6. Bankoff ML. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. *Acad Med.* 1951;26(4):334.
7. Baker R, Kozoll D, Meyer K. The use of surface area as a basis for establishing normal blood volume. *Surg Gynecol Obstet.* 1957;104(2):183–9.
8. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia.* 1932;6(11):315–53.
9. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1958;18(3):853–6.
10. Mathijssen RHJ, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *Oncologist.* 2007;12(8):913–23.
11. Gao B, Klumpen H-J, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(10):1307–19.
12. Kawaguchi T, Hamada A, Hirayama C, Nakashima R, Nambu T, Yamakawa Y, et al. Relationship between an effective dose of imatinib, body surface area, and trough drug levels in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2009;89(5):642–8.
13. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): A phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

14. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): Stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):343–52.
15. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): An open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):962–70.
16. Wagner JG. History of pharmacokinetics. *Pharmacol Ther.* 1981;12(3):537–62.
17. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009;24(1):1–10.
18. Calvo MV, García MJ, Martínez J FM. Farmacocinética clínica. In: *Farmacia Hospitalaria.* 2002.
19. Wenk M, Vozeh S, Follath F. Serum level monitoring of antibacterial drugs. A review. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(6):475–92.
20. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther.* 2002;24(3):330–50.
21. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239–76.
22. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 2011;33(3):265–74.
23. Gotta V, Widmer N, Decosterd LA, Chalandon Y, Heim D, Gregor M, et al. Clinical usefulness of therapeutic concentration monitoring for imatinib dosage individualization: Results from a randomized controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(6):1307–19.
24. Bouchet S, Titier K, Moore N, Lassalle R, Ambrosino B, Poulette S, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: Experience from 1216 patients

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

- at a centralized laboratory. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013;27(6):690–7.
25. Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Wang Y, Krahnke T, Riviere GJ, 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;111(8):4022–8.
26. Evans WE, Relling M V, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(8):499–505.
27. Hegyi M, Gulácsi Á, Cságoly E, Csordás K, Eipel OT, Erdélyi DJ, et al. Clinical relations of methotrexate pharmacokinetics in the treatment for pediatric osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(10):1697–702.
28. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2099–105.
29. Dupuis C, Mercier C, Yang C, Monjanel-Mouterde S, Ciccolini J, Fanciullino R, et al. High-dose methotrexate in adults with osteosarcoma: a population pharmacokinetics study and validation of a new limited sampling strategy. *Anticancer Drugs.* 2008;19(3):267–73.
30. Le Guellec C, Blasco H, Benz I, Hulin A. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate au décours de son administration à haute-dose. Vol. 65, *Thérapie.* 2010. p. 163–9.
31. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):4017–25.
32. Bruno R, Washington CB, Lu J-FF, Lieberman G, Banken L, Klein P. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(4):361–9.
33. de Jonge ME, Huitema ADR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JHJH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring: a review. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(2):147–73.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

34. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015;1(4):505–27.
35. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ Br Med J. 2000;321(7261):624–8.
36. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. Nature. 312(5994):513–6.
37. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. Ann Oncol. 2001;12(SUPPL. 1):S3-8.
38. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007;357(1):39–51.
39. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science (80-). 1987;235(4785):177–82.
40. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(4):1340–9.
41. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344(11):783–92.
42. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science (80-). 1989;244(4905):707–12.
43. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast. J Clin Oncol. 2013;31(31):3997–4013.
44. Holbro T, Civenni G, Hynes NE. The ErbB receptors and their role in cancer progression. Exp Cell Res. 2003 Mar;284(1):99–110.
45. Yano T, Doi T, Ohtsu A, Boku N, Hashizume K, Nakanishi M, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. Oncol Rep. 2006 Jan;15(1):65–71.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

46. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19(9):1523–9.
47. Song Y, Huang J, Wang J-W. [Relationship between HER2/neu gene amplification and protein expression and prognosis in patients with advanced gastric carcinoma]. *Chin J Cancer.* 2010 Jan;29(1):76–81.
48. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 1991 Feb;51(3):1034–8.
49. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Kinoshita T, Sasako M, Saito T, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer.* 1993 Dec;72(11):3179–84.
50. Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer.* 2000 Jan;88(1):238–40.
51. Vogel CL. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):719–26.
52. Baselga BJ, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II Study of Weekly Intravenous Recombinant Humanized Anti-p185HER2 Monoclonal Antibody in Patients With HER2/neu-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):737–44.
53. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2639–48.
54. Smith G, Henderson IC. New treatments for breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(4):506–28.
55. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3439–60.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

56. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):236–44.
57. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 - Positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744–52.
58. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
59. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2010 Aug 28;376(9742):687–97.
60. Nahta R, Esteva FJ. Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett.* 2006 Feb;232(2):123–38.
61. Bittner B, Richter WF, Hourcade-Potelleret F, McIntyre C, Herting F, Zepeda ML, et al. Erratum: Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab - Nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen (*Drug Research* (2012) 62 (401-409) DOI:10.1055/s-0032-1321831). *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(11):602.
62. Jackisch C, Müller V, Maintz C, Hell S, Ataseven B. Subcutaneous administration of monoclonal antibodies in oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(4):343–9.
63. Levêque D, Wisniewski S, Jehl F. Pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology. *Anticancer Res.* 2005;25(3 C):2327–43.
64. Less JR, Posner MC, Boucher Y, Borochovit D, Wolmark N, Jain RK. Interstitial hypertension in human breast and colorectal tumors. *Cancer Res.* 1992 Nov;52(22):6371–4.
65. Juweid M, Neumann R, Paik C, Perez-Bacete MJ, Sato J, van Osdol W, et al.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

- Micropharmacology of monoclonal antibodies in solid tumors: direct experimental evidence for a binding site barrier. *Cancer Res.* 1992 Oct;52(19):5144–53.
66. Netti PA, Hamberg LM, Babich JW, Kierstead D, Graham W, Hunter GJ, et al. Enhancement of fluid filtration across tumor vessels: implication for delivery of macromolecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar;96(6):3137–42.
67. Dellian M, Yuan F, Trubetsky VS, Torchilin VP, Jain RK. Vascular permeability in a human tumour xenograft: molecular charge dependence. *Br J Cancer.* 2000 May;82(9):1513–8.
68. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol.* 2005 Apr;23(10):2162–71.
69. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(11):2349–51.
70. Stemmler H-J, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs.* 2007 Jan;18(1):23–8.
71. Van Lammerts Bueren JJ, Bleeker WK, Bøgh HO, Houtkamp M, Schuurman J, Van De Winkel JGJ, et al. Effect of target dynamics on pharmacokinetics of a novel therapeutic antibody against the epidermal growth factor receptor: Implications for the mechanisms of action. *Cancer Res.* 2006;66(15):7630–8.
72. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of Immunoglobulins. In 1969. p. 1–110.
73. Comber PG, Rossman MD, Rappaport EF, Chien P, Hogarth PM, Schreiber AD. Modulation of human mononuclear phagocyte FcγRII mRNA and protein. *Cell Immunol.* 1989 Dec 1;124(2):292–307.
74. Junghans RP, Andersont CL. The protection receptor for IgG catabolism is the ,32-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor (Brambell receptor/Fc receptor/IgG survival/recycling/differential catabolism). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(May):5512–6.
75. Israel EJ, Wilsker DF, Hayes KC, Schoenfeld D, Simister NE. Increased clearance of IgG in mice that lack β2-microglobulin: Possible protective role of FcRn. *Immunology.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

- 1996;89(4):573–8.
76. Sockolosky JT, Szoka FC. The neonatal Fc receptor, FcRn, as a target for drug delivery and therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 Aug 30;91:109–24.
 77. Quartino AL, Hillenbach C, Li J, Li H, Wada RD, Visich J, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous “manual syringe” injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(1):77–88.
 78. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Apr 12;73(4):737–47.
 79. Quartino AL, Li H, Kirschbrown WP, Mangat R, Wada DR, Garg A, et al. Population pharmacokinetic and covariate analyses of intravenous trastuzumab (Herceptin®), a HER2-targeted monoclonal antibody, in patients with a variety of solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(2):329–40.
 80. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2 / neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene.* 1999;18:2241–51.
 81. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: A phase i/ib trial in healthy male volunteers and patients with her2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(2):192–201.
 82. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24(14):2137–50.
 83. Vogel CL, Cobleigh M a, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Lin Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2003;20(3):719–26.
 84. Jamieson D, Cresti N, Verrill MW, Boddy A V. Development and validation of cell-based ELISA for the quantification of trastuzumab in human plasma. *J Immunol Methods.* 2009

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01

Bibliografía

- Jun 30;345(1-2):106-11.
85. Maple L, Lathrop R, Bozich S, Harman W, Tacey R, Kelley M, et al. Development and validation of ELISA for Herceptin detection in human serum. *J Immunol Methods*. 2004;295(1-2):169-82.
86. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg*. 1963;105(5):574-8.
87. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White C a, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 1998 Sep;9(9):995-1001.
88. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6329-37.
89. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):869-78.
90. González-García J, Alonso-Alvarez B, Nazco-Casariago GJ, Batista-López N, Gutiérrez-Nicolás F. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: Case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(8):635-7.
91. Kyi C, Shah MA. A case report of trastuzumab dose in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(4):19-22.
92. Hourcade-Potelleret F, Lemenuel-Diot A, McIntyre C, Brewster M, Lum B, Bittner B. Use of a Population Pharmacokinetic Approach for the Clinical Development of a Fixed-Dose Subcutaneous Formulation of Trastuzumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(1):e87.
93. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariago GJ, Batista López JN, Ceballos Lenza I, Ramos Díaz R, et al. Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017 Nov 23;51(11):976-80.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2396922 Código de verificación: OZT0eR5J

Firmado por: JONATHAN GONZALEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/02/2020 21:53:42
Marta Llanos Muñoz UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/02/2020 22:17:35
FERNANDO GUTIERREZ NICOLAS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/02/2020 09:11:48
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	02/03/2020 15:01:01