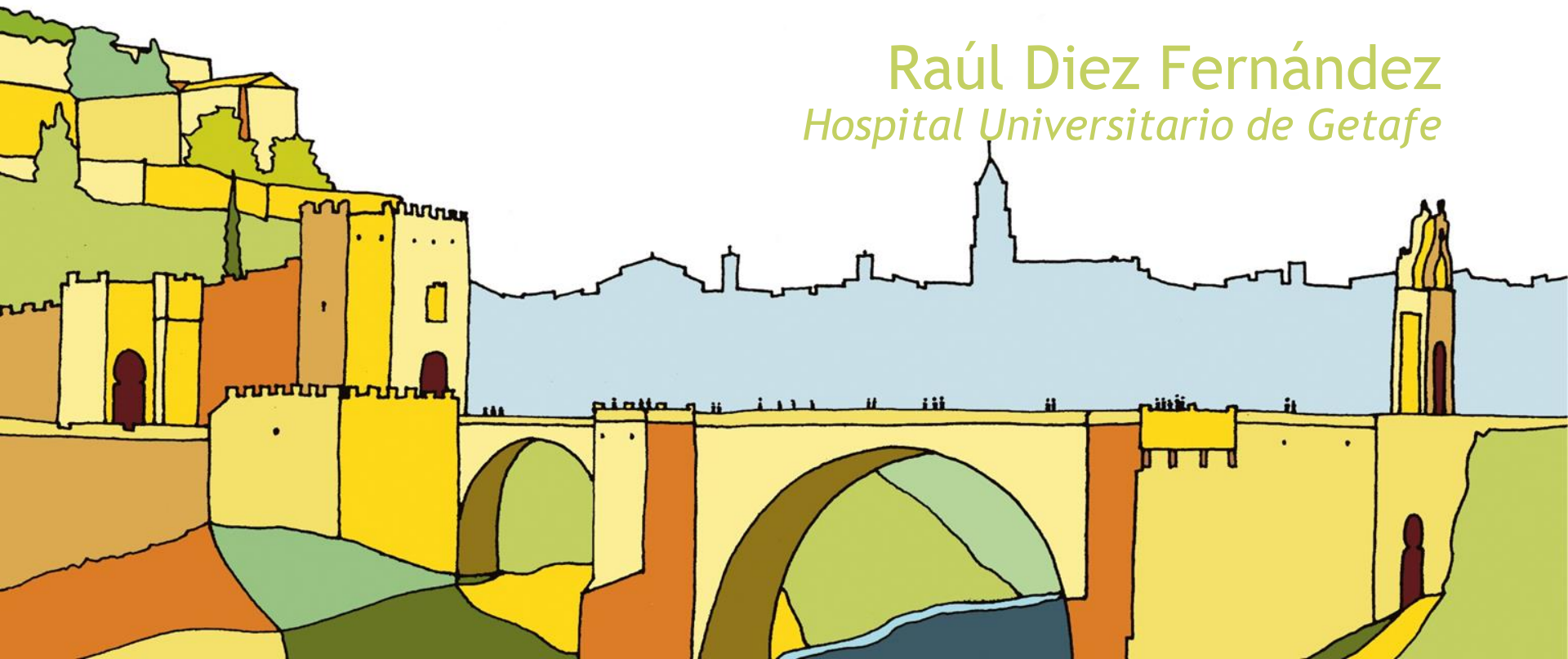
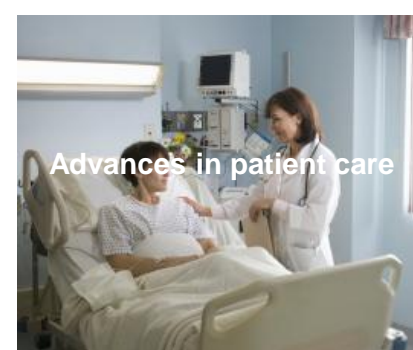


Oncohematología moderna: ¿también para las vías de administración?

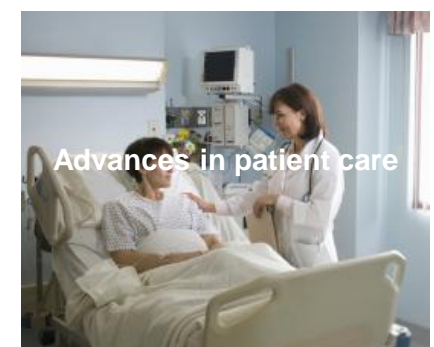
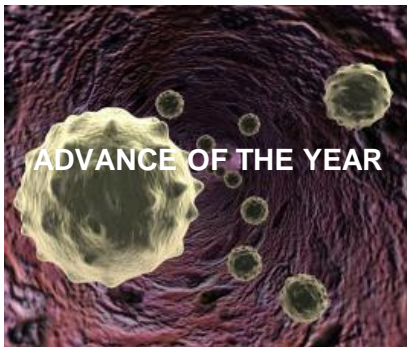
Raúl Díez Fernández
Hospital Universitario de Getafe



Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology



Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology



THE 10-YEAR HORIZON

First Cancer Nanodrugs

Nanotechnology has come a long way in the past couple of decades, and it holds tremendous promise for cancer therapy. The first nanoparticle-based cancer treatment, paclitaxel (Abraxane; Abraxis Bioscience, a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation, Summit, NJ), was approved by the FDA in 2005 for the treatment of breast cancer and has recently received approval for the treatment of lung and pancreatic cancers. Several nanotechnology-based therapies are being tested in clinical trials, including the first nanoparticle-delivered gene therapy for cancer.

NANOTECHNOLOGÍA

NANOPARTÍCULAS

TIME
R

The Use of Silicone Rubber as a Carrier for Prolonged Drug Therapy

JUDAH FOLKMAN, M.D., AND DAVID M. LONG, LCDR, MC, USNR, National Naval Medical Center

A method for prolonged systemic administration of drugs by implantation would be useful in the treatment of chronic diseases, in the prophylaxis of infectious diseases or allergies and in experimental medicine. Available methods are not satisfactory because of irregular release of the drugs, shortness of duration, or stimulation of foreign body reactions by the binding agents. While performing in vitro studies on artificial heart valves, it was noted that silicone rubber (Silastic)¹ possessed the property of absorbing certain dyes from solution and subsequently giving off these dyes. The Silastic prostheses were impregnated with dye through their full thickness. It seemed logical that certain drugs and chemicals might also possess the property of passing through or dissolving in Silastic. Silastic has been found to stimulate little foreign body reaction. Since we were interested in the development of humoral pacemakers for the treatment of heart block, Silastic capsules containing drugs were prepared and implanted in the ventricular myocardium. The theory of this application has been reported elsewhere.²

MATERIALS AND METHODS

Capsules were prepared by sealing one end of a 15 mm. length of Silastic tubing, loading the capsule with a drug, and then sealing the other end (Fig. 1). The tubing ends were sealed

From the Experimental Surgery Division, Naval Medical Research Institute, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland. Present address of Dr. Folkman: Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

The opinions or assertions expressed herein are the private ones of the authors and are not to be construed as official or reflecting views of the Navy Department or the naval service at large.

Submitted for publication July 22, 1963.

¹Silastic or silicone rubber was obtained from Mr. Silas Bralley of the Dow Corning Center for Aid to Medical Research, Midland, Michigan.

JSR - Vol. IV, No. 3 - March, 1964

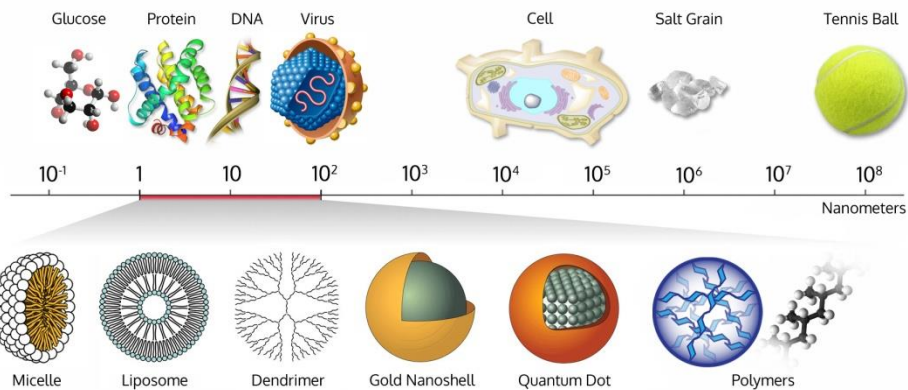
with Silastic Medical Adhesive. Other methods were also employed. Tablets of isoproterenol were dipped in a xylene solution of Silastic, the xylene was allowed to evaporate and the Silastic cured. Finally, drugs were dissolved in liquid Silastic, a catalyst was added, and the mixture of drug and Silastic was injected into the myocardium. The Silastic implants were sterilized chemically or by heat.

Thirty-six dogs with surgically induced heart block were used. The dogs were anesthetized, and a left thoracotomy was performed to expose the left ventricular myocardium. After a stab wound and a small tunnel were created in the myocardium, the drug-containing Silastic capsule was inserted in the tunnel. The capsule did not come into contact with the cavity of the left ventricle. The stab wound was closed with interrupted silk sutures and the chest incision was closed. The onset, magnitude and duration of drug action were monitored by periodic electrocardiograms and measurements of pulse rate.

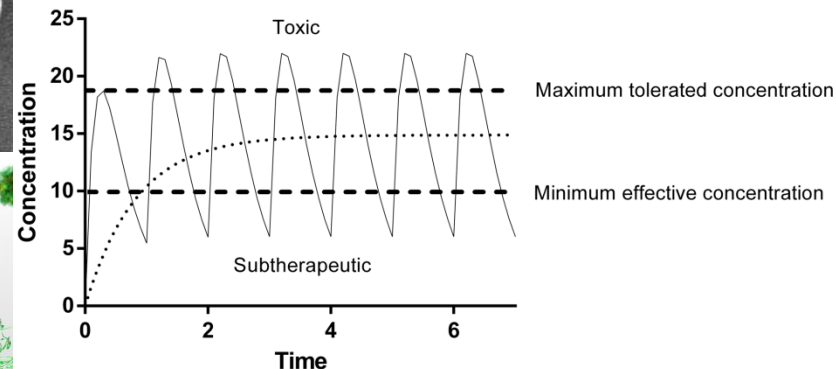
RESULTS

A number of different drugs have been used successfully in this study on heart block, including digitoxin, triiodothyronine, thyroid I¹³¹, isoproterenol, sodium ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) and tyrosine. Figure 2 illustrates results recorded electrocardiographically. Within four to five hours after implantation of the capsule, runs of ventricular extrasystoles and tachycardia appeared. Electrocardiographic evidence indicated the focus of new pacemaker activity was located in the area of implantation instead of the preoperative focus. After 8 to 10 hours there was a steady ventricular tachycardia, which decreased during the next four to five days. By the fourth to sixth day, activity from the new pacemaker was intermittent or had disappeared completely. When the Silastic capsule contained digitoxin, the new pacemaker could be reactivated by intravenous injections of

139



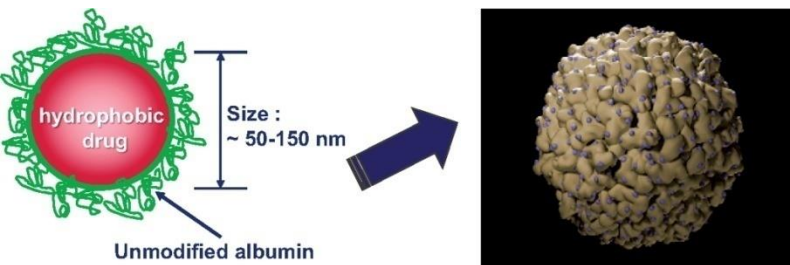
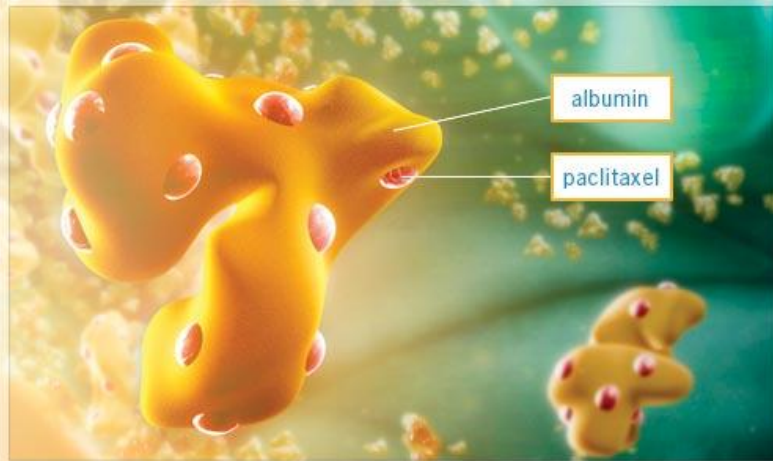
Drug Plasma Concentration Profile



— Pulse kinetics of free drug Theoretical nanoparticle drug release profile

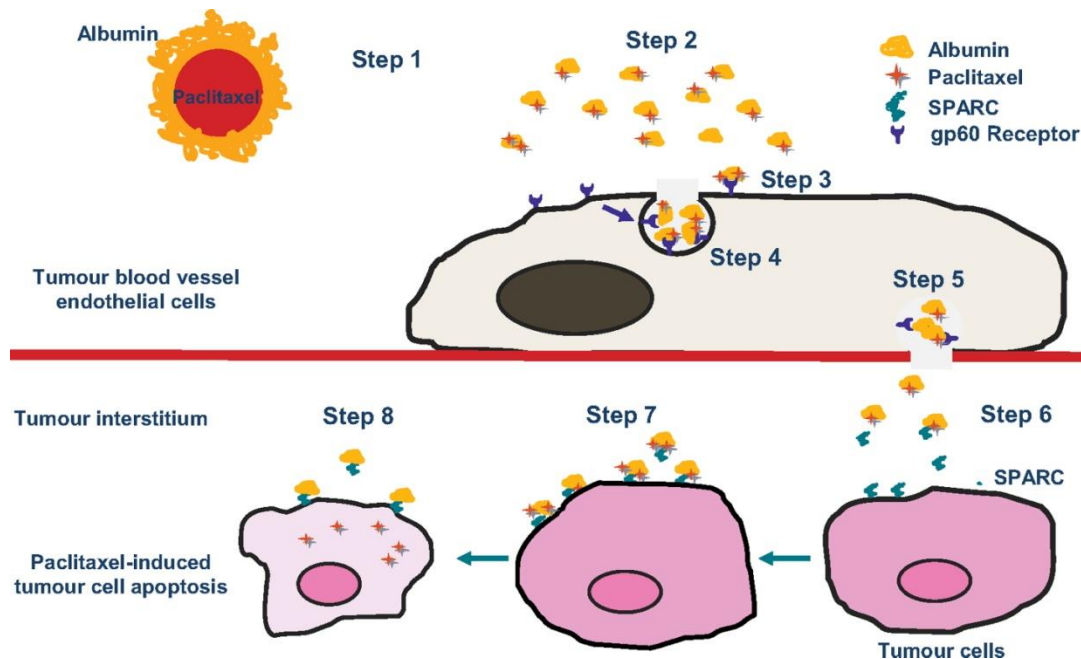
50 μ m

¿Cuanto tenemos que esperar para verlo?



¡El futuro ya está aquí!

Nab-paclitaxel





USO DE NANOPARTÍCULAS EN TERAPIA GÉNICA



Si el uso generalizado de nanopartículas para administrar fármacos es algo del futuro....

... volvamos al pasado

EL PRIMER SISTEMA INNOVADOR EN LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS (O LO QUE FUERA)

EL ENEMA



La innovación surge de la observación

NECESIDAD

CURIOSIDAD

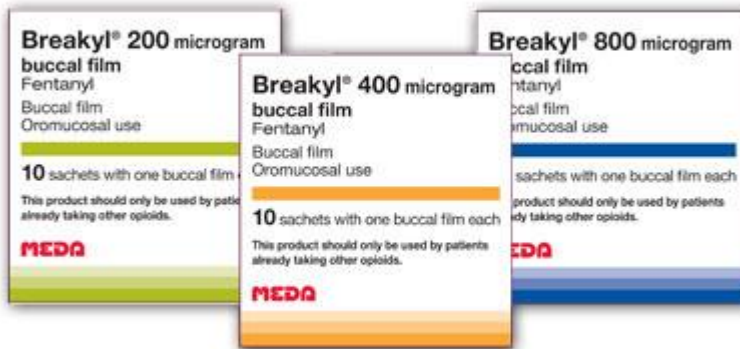
OBSERVACIÓN

EXPERIMENTACIÓN

INNOVACIÓN

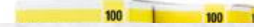


¿Los nuevos sistemas de administración son una INNOVACIÓN?



¿Los nuevos sistemas de administración son una INNOVACIÓN?

TIME
R



***“DOLOR IRRUPTIVO EN
PACIENTES EN
TRATAMIENTO CON
OPIOIDES PARA DOLOR
CRÓNICO DEL
CÁNCER”***



¿y que es lo que necesitamos mejorar?

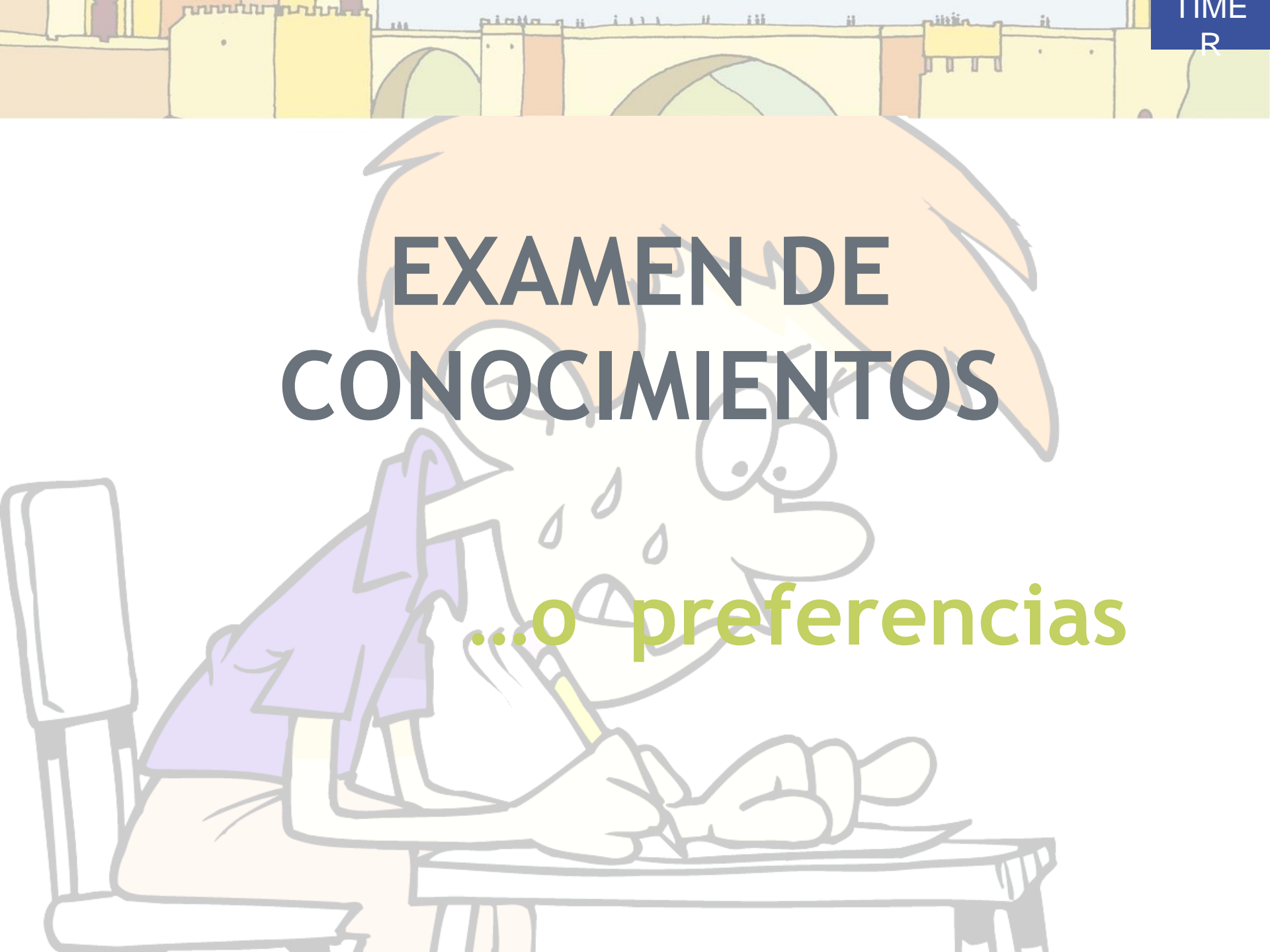
... en la administración de fármacos



- ☐ Mejorar la eficacia
- ☐ Mejorar tolerancia
- ☐ Liberación sostenida
- ☐ Reducir dolor de la administración
- ☐ Aumentar facilidad de administración
- ☐ Mayor comodidad
- ☐ Mejorar adherencia
- ☐ Optimizar recursos
- ☐ Disminuir la implicación de profesionales sanitarios
- ☐ Aumentar la seguridad de profesionales sanitarios
- ☐ Reducir impacto medioambiental (CFCs)

EXAMEN DE CONOCIMIENTOS

...o preferencias





Como profesional altamente cualificado,
por favor seleccione según su preferencia...

Vía oral

Vía subcutánea

Vía intravenosa

Como profesional altamente cualificado,
por favor seleccione según su preferencia...

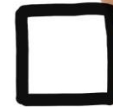
Vía oral



Vía subcutánea



Vía intravenosa



Como profesional altamente cualificado,
por favor seleccione según su preferencia...

Vía oral

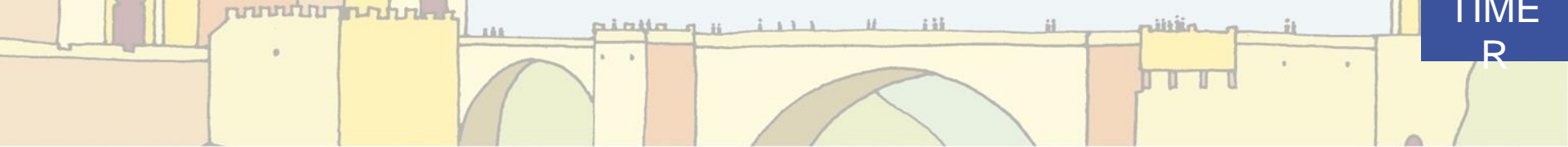


Vía subcutánea



Vía intravenosa





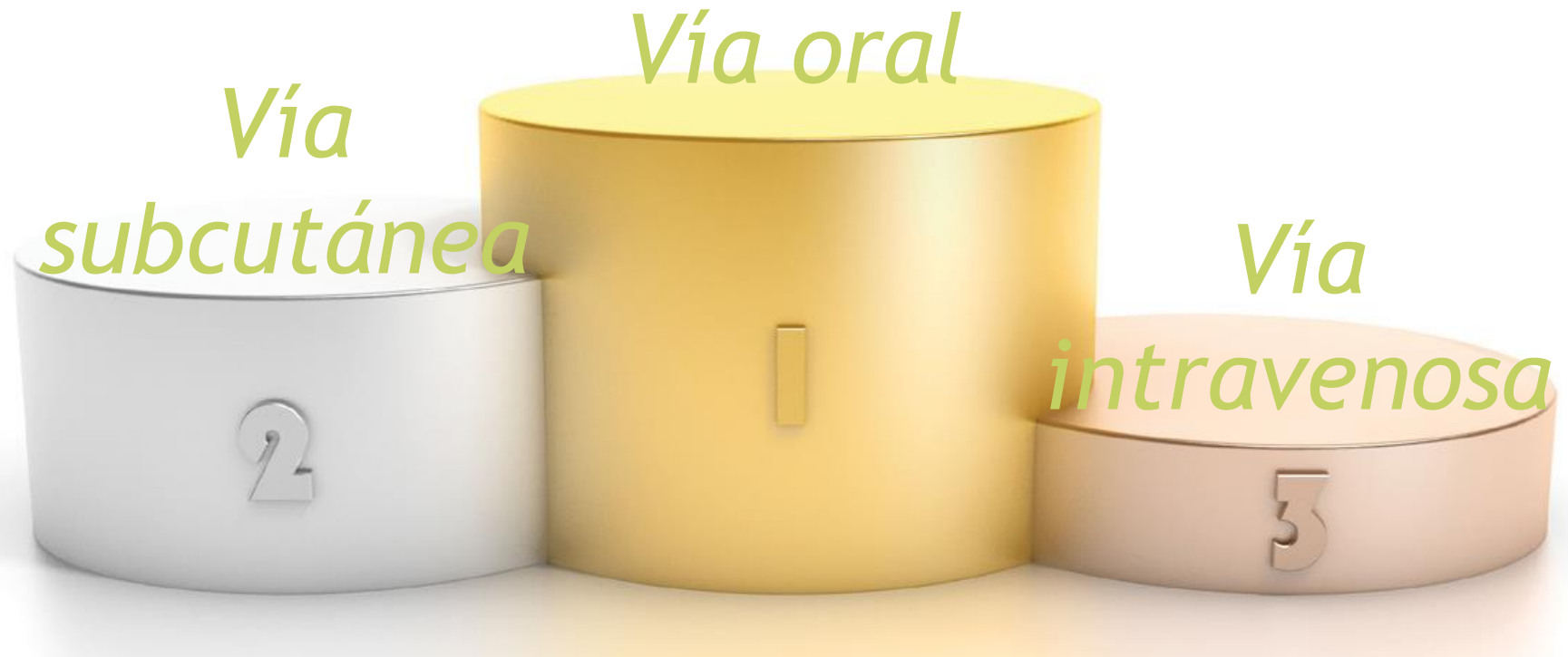
Como paciente, ordene según su preferencia...

Vía oral

Vía subcutánea

Vía intravenosa

Como paciente, ordene según su preferencia...



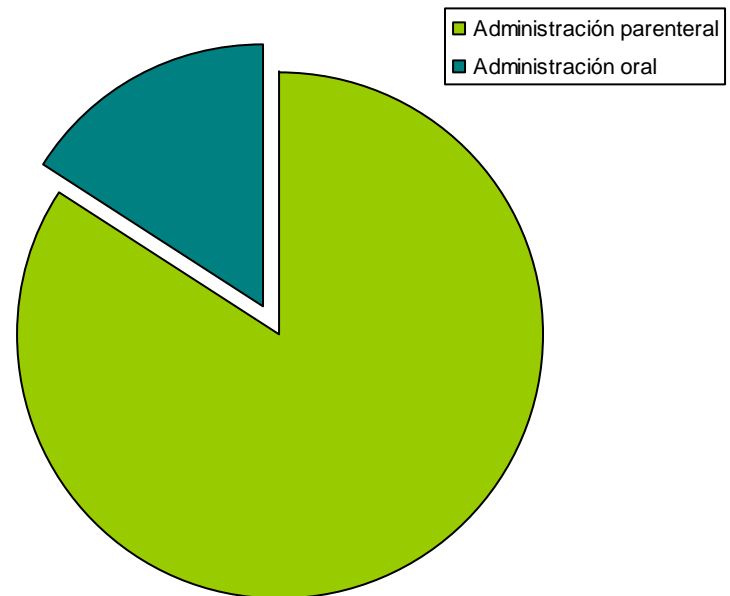
PUES OPTAMOS POR LA VÍA ORAL

... *PERO NO SIEMPRE ES POSIBLE*

¿El comienzo del fin del tratamiento intravenoso contra el cáncer?



28 de mayo de 2001



28 de mayo de 2015

El número de anticuerpos monoclonales sigue creciendo

International non-proprietary name	Trade name	Target; Format	Indication first approved or reviewed	First EU approval year	First US approval year						
						Ustekinumab	Stelara	IL-12/23; Human IgG1	Psoriasis	2009	2009
Idarucizumab	(Pending)	Dabigatran; Humanized Fab	Reversal of dabigatran-induced anticoagulation	In review	In review	Certolizumab pegol	Cimzia	TNF; Humanized Fab, pegylated	Crohn disease	2009	2008
Alirocumab	Praluent	PCSK9; Human IgG1	High cholesterol	In review	In review			EPCAM/CD3; Rat/mouse bispecific mAb	Malignant ascites	2009	NA
Mepolizumab	(Pending)	IL-5; Humanized IgG1	Severe eosinophilic asthma	In review	In review	Catumaxomab	Removab				
Necitumumab	(Pending)	EGFR; Human IgG1	Non-small cell lung cancer	In review	In review						
				EC decision pending	In review	Ecilizumab	Soliris	C5; Humanized IgG2/4	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	2007	2007
Evolocumab	Repatha	PCSK9; Human IgG2	High cholesterol					VEGF; Humanized IgG1 Fab	Macular degeneration	2007	2006
Dinutuximab	Unituxin	GD2; Chimeric IgG1	Neuroblastoma	EC decision pending	2015	Panitumumab	Vectibix	EGFR; Human IgG2	Colorectal cancer	2007	2006
Secukinumab	Cosentyx	IL-17a; Human IgG1	Psoriasis	2015	2015			a4 integrin; Humanized IgG4			
				EC decision pending	2014	Natalizumab	Tysabri		Multiple sclerosis	2006	2004
Nivolumab	Opdivo	PD1; Human IgG4	Melanoma, non-small cell lung cancer	EC decision pending	2014	Bevacizumab	Avastin	VEGF; Humanized IgG1	Colorectal cancer	2005	2004
		CD19, CD3; Murine bispecific tandem scFv	Acute lymphoblastic leukemia	In review	2014	Cetuximab	Erbix	EGFR; Chimeric IgG1	Colorectal cancer	2004	2004
Blinatumomab	Blincyto			EC decision pending	2014	Efalizumab	Raptiva	CD11a; Humanized IgG1	Psoriasis	2004#	2003#
Pembrolizumab	Keytruda	PD1; Humanized IgG4	Melanoma			Omalizumab	Xolair	IgE; Humanized IgG1	Asthma	2005	2003
						Tositumomab-1131	Bexxar	CD20; Murine IgG2a	Non-Hodgkin lymphoma	NA	2003#
Ramucirumab	Cyramza	VEGFR2; Human IgG1	Gastric cancer	2014	2014	Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	CD20; Murine IgG1	Non-Hodgkin lymphoma	2004	2002
Vedolizumab	Entyvio	α4β7 integrin; humanized IgG1	Ulcerative colitis, Crohn disease	2014	2014	Adalimumab	Humira	TNF; Human IgG1	Rheumatoid arthritis	2003	2002
Siltuximab	Sylvant	IL-6; Chimeric IgG1	Castleman disease	2014	2014		MabCampath, Campath-1H; Lemtrada	CD52; Humanized IgG1	Chronic myeloid leukemia#; multiple sclerosis	2001#; 2013	2001#; 2014
Obinutuzumab	Gazyva	CD20; Humanized IgG1; Glycoengineered	Chronic lymphocytic leukemia	2014	2013	Alemtuzumab					
Ado-trastuzumab emtansine	Kadcyla	HER2; humanized IgG1; immunoconjugate	Breast cancer	2013	2013	Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33; Humanized IgG4	Acute myeloid leukemia	NA	2000#
Raxibacumab	(Pending)	B. anthrax PA; Human IgG1	Anthrax infection	NA	2012	Trastuzumab	Herceptin	HER2; Humanized IgG1	Breast cancer	2000	1998
Pertuzumab	Perjeta	HER2; humanized IgG1	Breast Cancer	2013	2012	Infliximab	Remicade	TNF; Chimeric IgG1	Crohn disease	1999	1998
Brentuximab vedotin	Adcetris	CD30; Chimeric IgG1; immunoconjugate	Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma	2012	2011	Palivizumab	Synagis	RSV; Humanized IgG1	Prevention of respiratory syncytial virus infection	1999	1998
Belimumab	Benlysta	BLyS; Human IgG1	Systemic lupus erythematosus	2011	2011				Prevention of kidney transplant rejection	1998	1998
Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4; Human IgG1	Metastatic melanoma	2011	2011	Basiliximab	Simlect	IL-2R; Chimeric IgG1			
Denosumab	Prolia	RANK-L; Human IgG2	Bone Loss	2010	2010		Zenapax; Zinbryta	IL-2R; Humanized IgG1	Prevention of kidney transplant rejection; multiple sclerosis	1999#; in review	1997#; in review
	RoActemra, Actemra	IL-6R; Humanized IgG1	Rheumatoid arthritis	2009	2010						
Tocilizumab						Rituximab	MabThera, Rituxan	CD20; Chimeric IgG1	Non-Hodgkin lymphoma	1998	1997
Ofatumumab	Arzerra	CD20; Human IgG1	Chronic lymphocytic leukemia	2010	2009			GPIIb/IIIa; Chimeric IgG1 Fab	Prevention of blood clots in angioplasty	1995*	1994
Canakinumab	Ilaris	IL-1β; Human IgG1	Muckle-Wells syndrome	2009	2009						
						Muromonab-CD3	Orthoclone Okt3	CD3; Murine IgG2a	Reversal of kidney transplant rejection	1986*	1986#
Golimumab	Simponi	TNF; Human IgG1	Rheumatoid and psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis	2009	2009						



...y se administran I.V.

(...mayoritariamente)

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

Administración	Ventajas	Retos
S. C.	<ul style="list-style-type: none"> •Estancias más cortas en el HD •Optimiza el uso de recursos •Es posible la auto-administración •Menos invasivo que la administración i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> •Administración de grandes volúmenes sin dolor •Minimizar efectos adversos en el lugar de inyección. •Garantizar una correcta absorción y biodisponibilidad
i. v.	<ul style="list-style-type: none"> •Adecuado para sustancias que pueden provocar irritación •Adecuado para fármacos que deben ser administrados en grandes volúmenes. 	<ul style="list-style-type: none"> •Requiere personal formado en dispositivos de infusión •Manejo de sistemas complejos (Ej., catéter central, Hickman, PICC) •Colocación de cánula periférica •Largos periodos de tiempo en HD •Riesgo de infecciones sistémicas

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA EN ONCOLOGÍA

Fármaco	Anticuerpo	Indicación
Rituximab	Quimérico, anti-CD20	<ul style="list-style-type: none">▪Linfoma folicular estadio III-IV no tratado previamente.▪Mantenimiento de linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.▪LNH difuso de células B grandes CD20 positivas.
Trastuzumab	Humanizado, anti-HER2	<ul style="list-style-type: none">▪Cáncer de mama metastásico HER2-positivo▪Cáncer de mama precoz HER2-positivo
Denosumab	Humano anti-RANK ligand	<ul style="list-style-type: none">▪Prevención de eventos relacionados con el esqueleto pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.



¿Como administrar grandes volúmenes?

¿Cómo conseguir que se difunda?

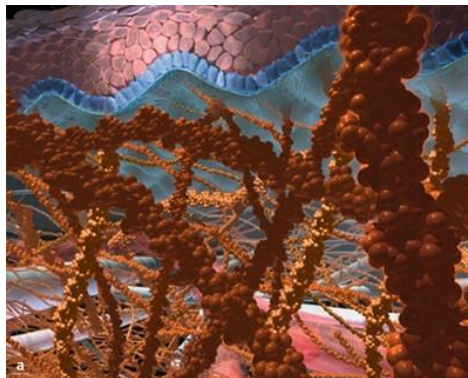
¿Como administrar grandes volúmenes?

	Concentración	Dosis	Volumen*
TRASTUZUMAB	21 mg/ml	6 mg/kg	20 ml
RITUXIMAB	10 mg/ml	375 mg/m ²	64 ml

*Para un paciente de 70 kg y 1,7 m²

MATRIZ EXTRACELULAR

Grandes volúmenes → dolor



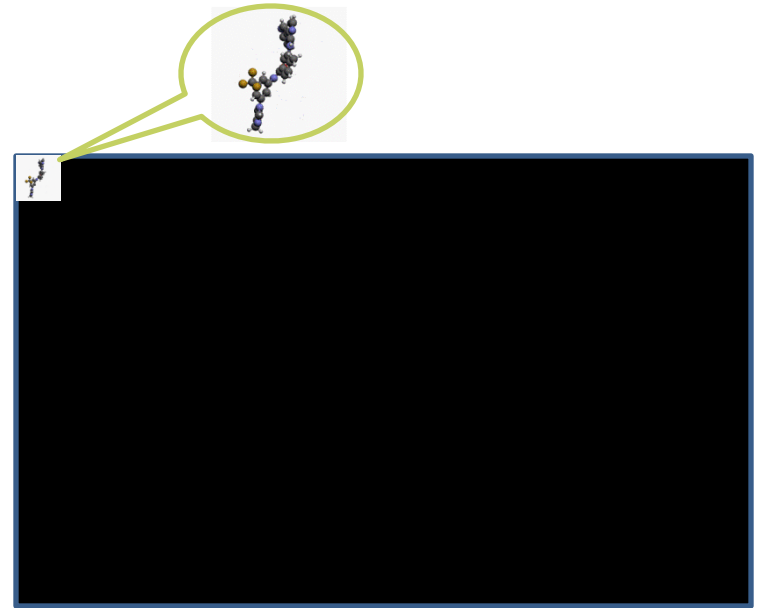
Incluso con la hiper-concentración...

TRASTUZUMAB	5 ml
RITUXIMAB	11,7 ml

Tamaño molecular



VS



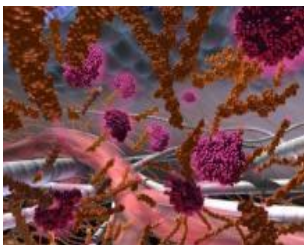
TRASTUZUMAB

148 kD

RITUXIMAB

144 kD

Moléculas de gran tamaño (proteínas) pueden quedar retenidas en el tejido debido a la viscosidad de la matriz extracelular.

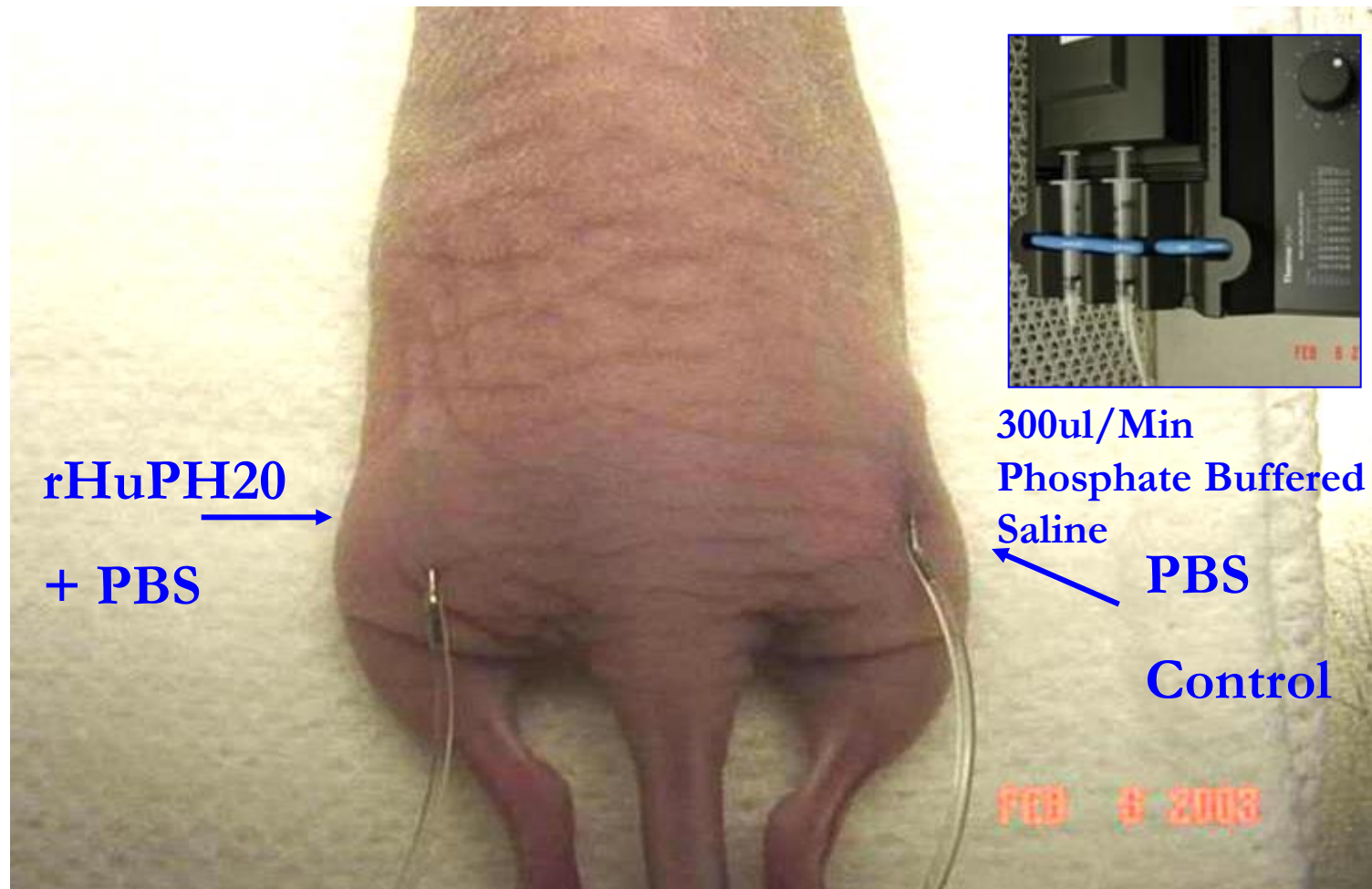


Por lo tanto, se necesita abrir espacios intersticiales...
...pero sólo temporalmente

INTRAVENOSO → SUBCUTÁNEO

¿Que es la hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)?

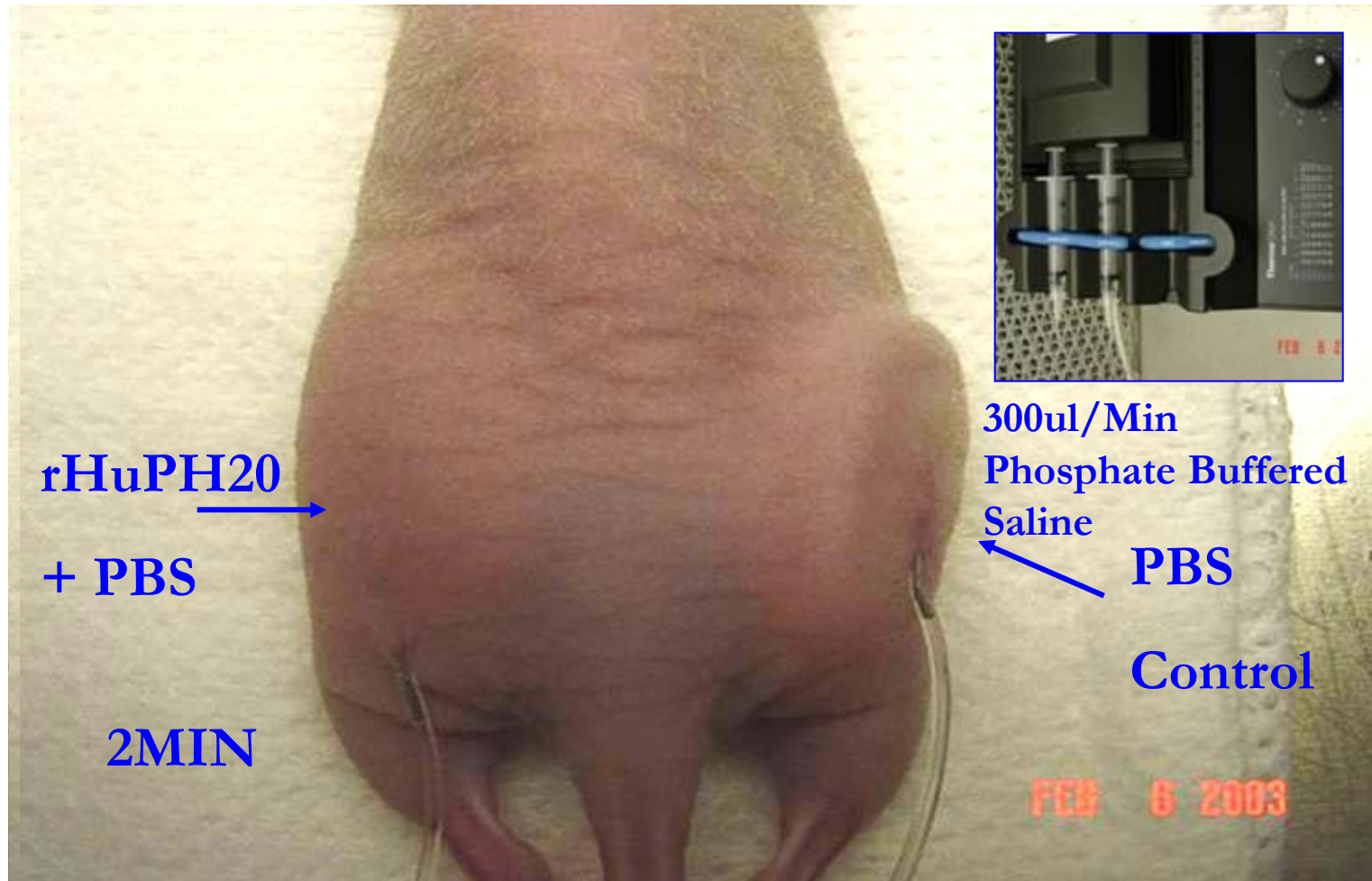
rHuPH20 permite la absorción de volúmenes mayores entre el tejido intersticial



INTRAVENOSO → SUBCUTÁNEO

¿Que es la hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)?

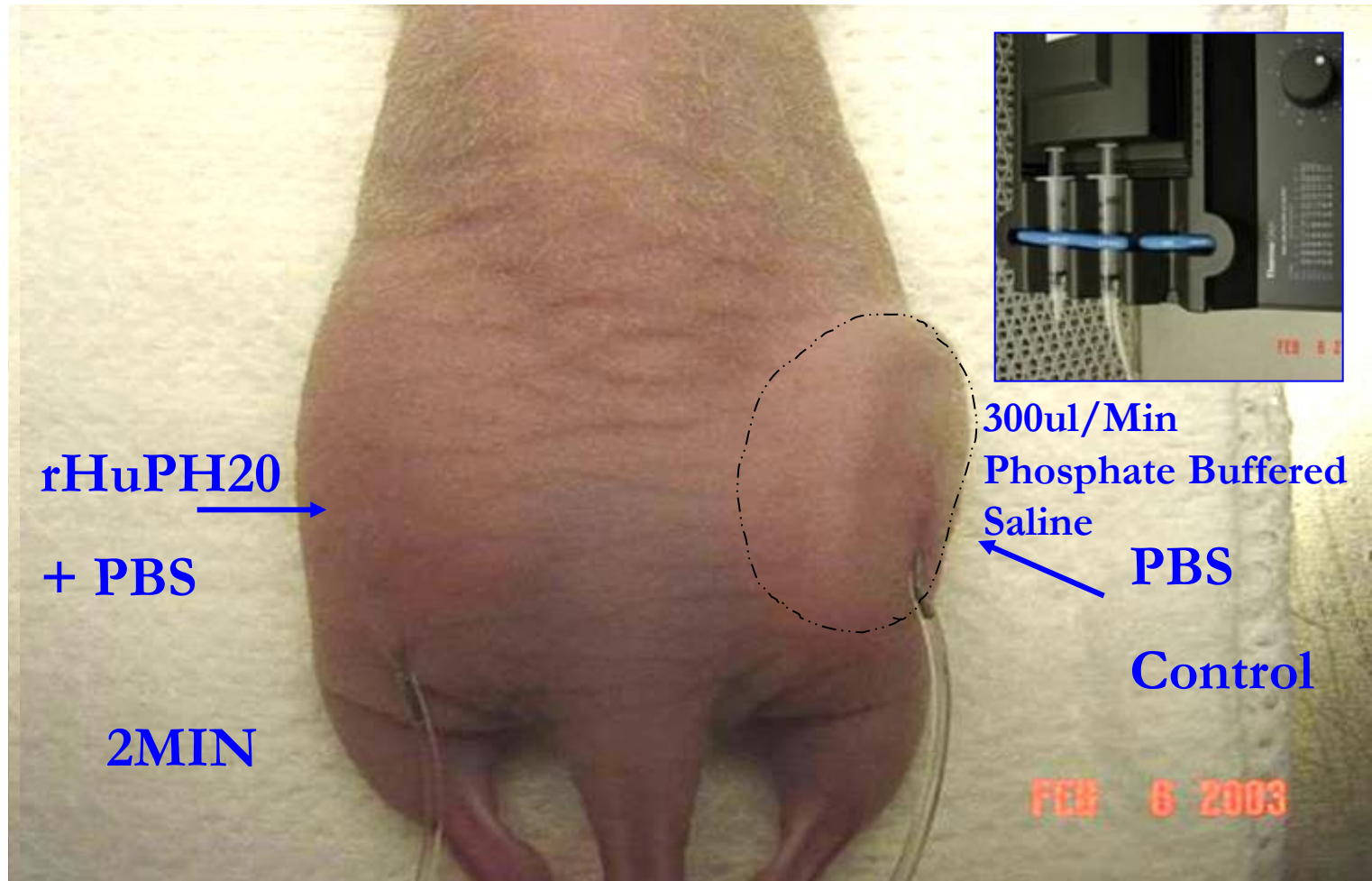
rHuPH20 permite la absorción de volúmenes mayores entre el tejido intersticial



INTRAVENOSO → SUBCUTÁNEO

¿Que es la hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)?

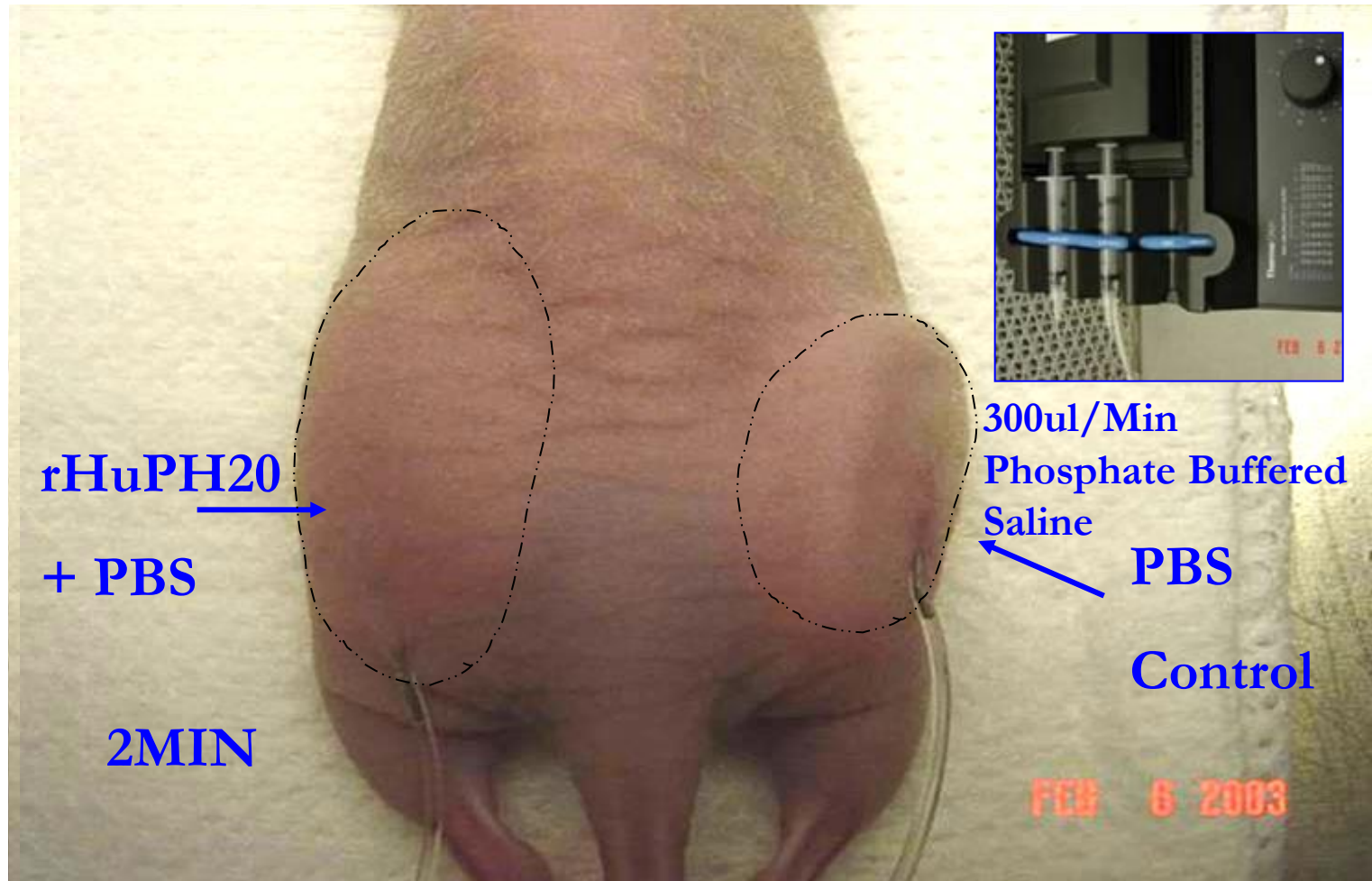
rHuPH20 permite la absorción de volúmenes mayores entre el tejido intersticial

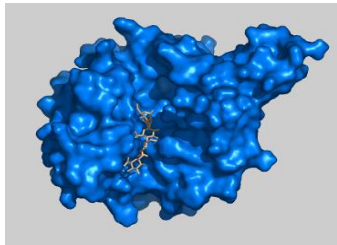


INTRAVENOSO → SUBCUTÁNEO

¿Que es la hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)?

rHuPH20 permite la absorción de volúmenes mayores entre el tejido intersticial





Inyección con o sin hialuronidasa recombinante humana

Inyección sin rHuPH20



Antes



Post-infusión

Inyección con rHuPH20 2000 U/mL



Antes



Post-infusión

TRASTUZUMAB

Estudio	Indicación	Objetivo 1	Objetivo 2
Fase Ib BP2223	Cáncer de mama HER2 localizado	Búsqueda de dosis óptima	
Fase III HannaH	Cáncer de mama HER2 localizado	Confirmar la dosis fija es equivalente a la pauta estándar	Confirmar que el cambio de vía de administración no compromete la eficacia

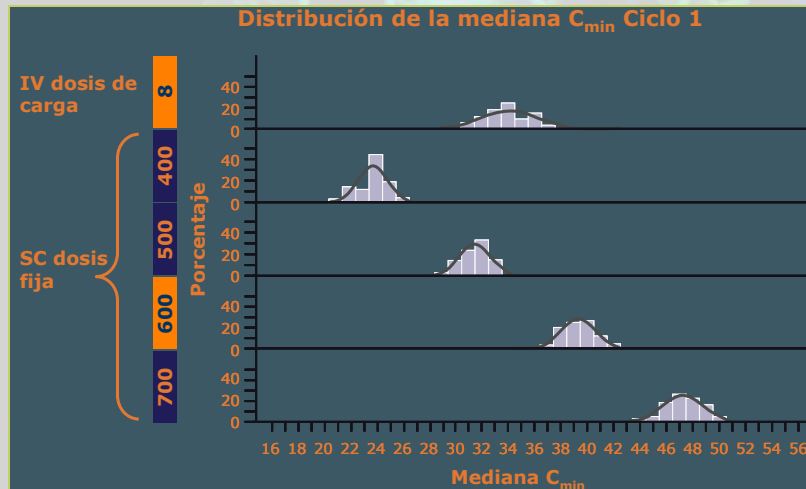
RITUXIMAB

Estudio	Indicación	Objetivo 1	Objetivo 2
Fase Ib SparkThera	Linfoma Folicular	Identificar una dosis fija en mantenimiento (estadio I: selección dosis)	Confirmar la dosis fija en mantenimiento (Estadio II: confirmación dosis)
Fase III SABRINA	Linfoma Folicular	Confirmar la dosis fija en inducción asociada a quimioterapia seguido de mantenimiento	Confirmar que el cambio de vía de administración no compromete la eficacia

TRASTUZUMAB SUBCUTÁNEO

TIME
R

Estudio de búsqueda de dosis óptima de TRASTUZUMAB SC



1ª parte: diferentes dosis por kg de TRASTsc

8 mg/kg/21d consigue una C_{min} al menos tan alta como TRASTiv

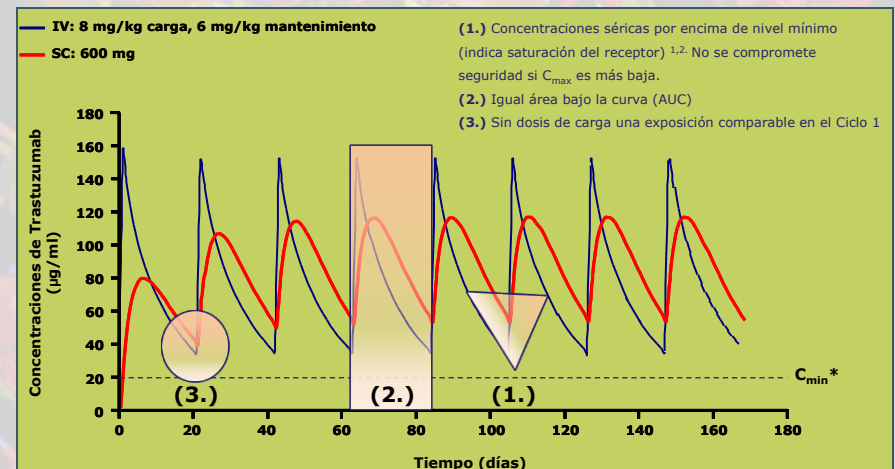


2ª parte: modelos poblacionales y de simulación para definir dosis fija

600 mg/21d no es inferior en términos PK a la pauta de TRASTiv

Demostrar una exposición similar:

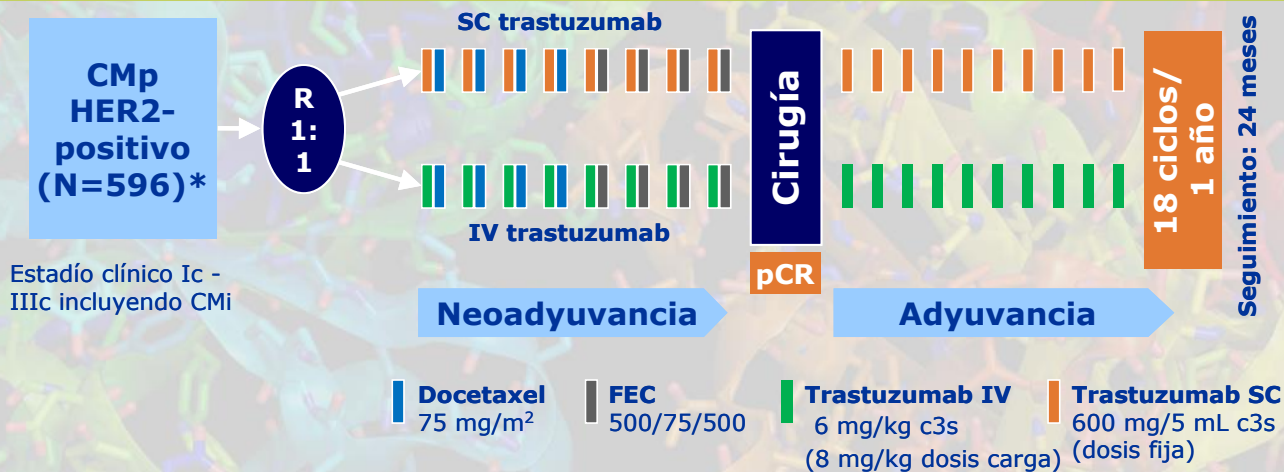
- ☐ $AUC_{SC} \geq AUC_{IV}$
- ☐ Sin dosis de carga, igual C_{min} en ciclo 1
- ☐ $C_{max} <$ dosis máxima tolerada



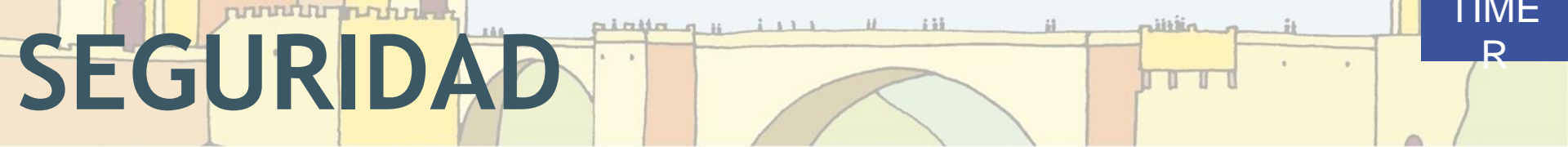
TRASTUZUMAB SUBCUTÁNEO

Hannah: comparar dosis fija de 600 mg SC con dosis según peso IV en:

- C_{min} pre-dosis ciclo 8
- Respuesta patológica Completa (RpC)



	Trastuzumab IV (n=235)	Trastuzumab SC (n=234)
C _{min} observada pre-dosis ciclo 8		
Media geométrica (µg/mL)	51,8	69,0
Relación de la media geométrica (IC 90%)	1,33 (1,24; 1,44)	
No-inferioridad de SC vs IV demostrada como límite inferior del IC 90% > margen de no inferioridad pre-especificado de 0.8		
RpC en la mama; n(%)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Diferencia en tasa de RpC (IC95%)	4,7% (-4,0%; 13,4%)	
No-inferioridad de SC vs IV demostrada como límite inferior del IC 90% > margen de no inferioridad pre-especificado de -12,5%		



SEGURIDAD

Estudio Hannah (trastuzumab)

	Intravenous trastuzumab (n=298)	Subcutaneous trastuzumab (n=297)
All body systems		
Total patients with ≥ 1 adverse event	155 (52.0%)	154 (51.9%)
Total number of adverse events	266	242
Haematological toxic effects	110 (36.9%)	105 (35.4%)
Neutropenia	99 (33.2%)	86 (29.0%)
Leucopenia	17 (5.7%)	12 (4.0%)
Febrile neutropenia	10 (3.4%)	17 (5.7%)
Granulocytopenia	6 (2.0%)	4 (1.3%)
Anaemia	3 (1.0%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders	19 (6.4%)	17 (5.7%)
Diarrhoea	8 (2.7%)	8 (2.7%)
Nausea	4 (1.3%)	4 (1.3%)
Vomiting	6 (2.0%)	2 (<1%)
Stomatitis	1 (<1%)	3 (1.0%)
Infections and infestations	15 (5.0%)	20 (6.7%)
Cellulitis	0	3 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders	12 (4.0%)	12 (4.0%)
Menstruation irregular	7 (2.3%)	5 (1.7%)
Amenorrhoea	4 (1.3%)	3 (1.0%)
General disorders and administration site conditions	11 (3.7%)	8 (2.7%)
Fatigue	5 (1.7%)	1 (<1%)
Asthenia	4 (1.3%)	1 (<1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (4.0%)	7 (2.4%)
Alopecia	6 (2.0%)	4 (1.3%)
Vascular disorders	6 (2.0%)	11 (3.7%)
Hypertension	1 (<1%)	5 (1.7%)
Investigations	7 (2.3%)	5 (1.7%)
Alanine aminotransferase increased	3 (1.0%)	2 (<1%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (1.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (2.0%)	6 (2.0%)
Back pain	3 (1.0%)	1 (<1%)
Bone pain	0	3 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	8 (2.7%)	3 (1.0%)
Hyperglycaemia	3 (1.0%)	2 (<1%)

Data number (%). Multiple occurrences of the same adverse event in an individual were counted only once.

Table 6: Summary of severe (\geq grade 3) adverse events with an incidence of $\geq 1\%$

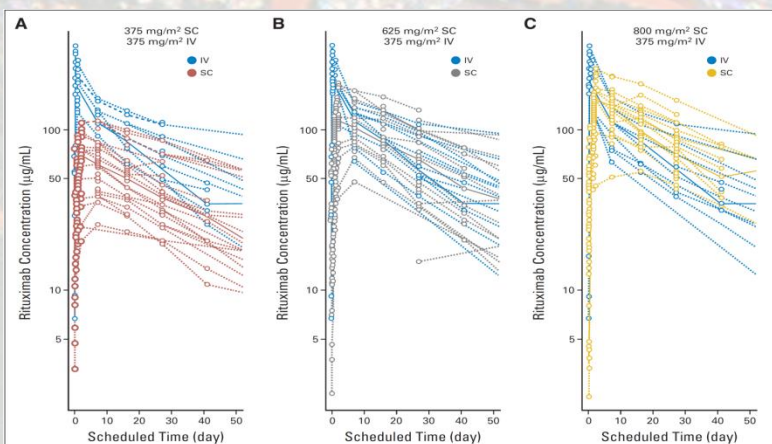
	Intravenous trastuzumab		Subcutaneous trastuzumab	
	Adverse events	Serious adverse events	Adverse events	Serious adverse events
Total	4171	50 (1.2%)	4178	90 (2.2%)
Grade 1	2669	3 (0.1%)	2732	3 (0.1%)
Grade 2	1125	6 (0.5%)	1111	17 (1.5%)
Grade 3	273	21 (7.7%)	254	46 (18.1%)
Grade 4	81	19 (23.5%)	73	21 (28.8%)
Grade 5	1	1 (100.0%)	3	3 (100.0%)
Missing	22	0 (<0.1%)	5	0 (<0.1%)
Grade 1-2	3794	9 (0.2%)	3843	20 (0.5%)
Grade ≥ 3	377	41 (10.9%)	335	70 (20.9%)

Data are number or number (% of adverse events). All events were counted irrespective of multiple occurrences in a patient.

Table 5: Adverse events and serious adverse events by severity

RITUXIMAB SUBCUTÁNEO

SparkThera : estudio de búsqueda de dosis óptima de RITUXIMAB SC



Estadio I

Paso 1: determinar niveles de RTX

Paso 2: Modelización PK (dosis fija)

• Biodisponibilidad relativa AUC_{sc}/AUC_{IV}: 65%

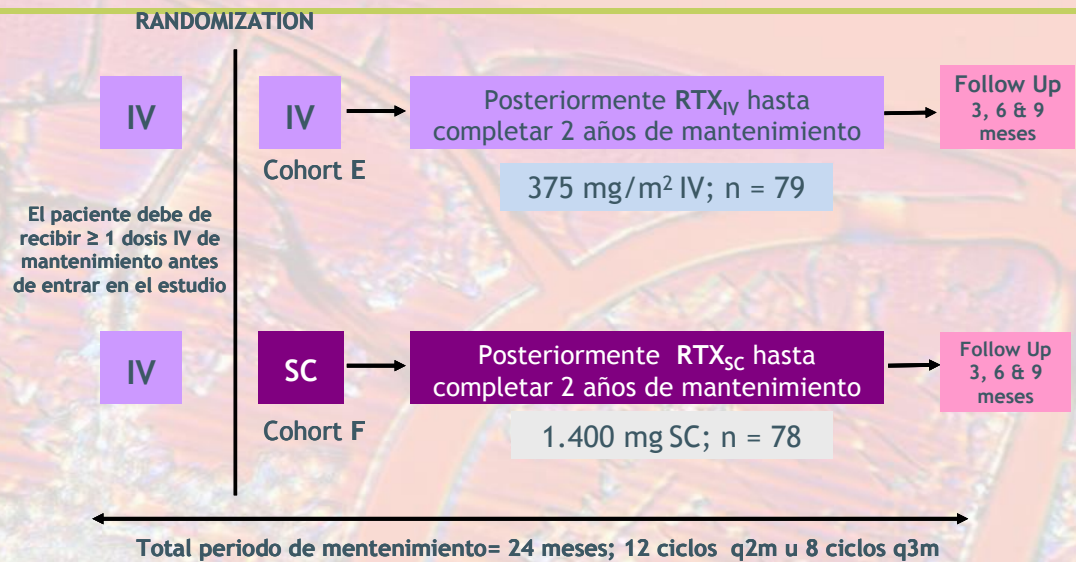
• RTX_{SC} 1.400 mg consigue un ratio SC:IV en C_{valle} ≥ 0,8 incluso en pacientes con elevada superficie corporal.

RITUXIMAB SUBCUTÁNEO

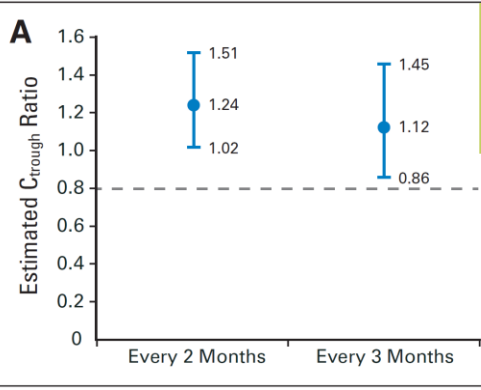
SparkThera : estudio de búsqueda de dosis óptima de RITUXIMAB SC

Estadio II

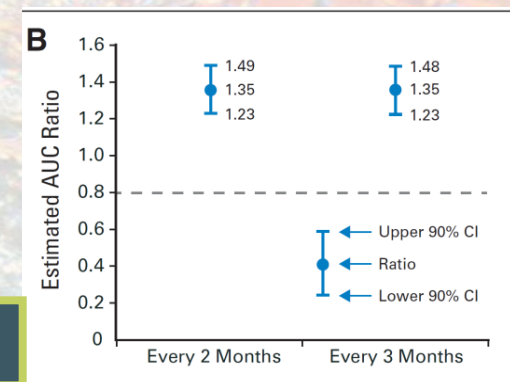
RTX_{SC} 1.400 mg no es inferior a RTX_{IV} 375 mg/m² en términos PK



El paciente debe de recibir ≥ 1 dosis IV de mantenimiento antes de entrar en el estudio



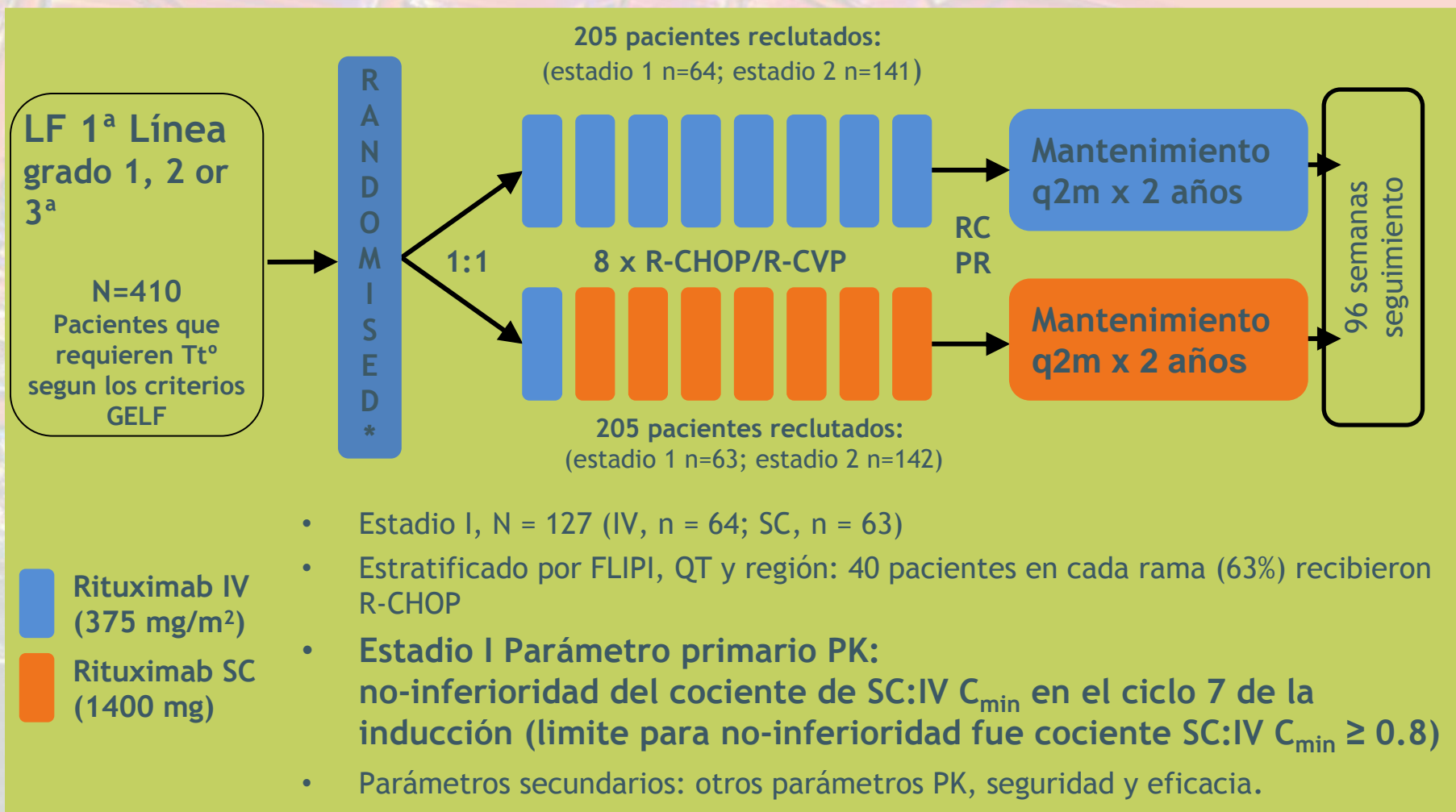
Los límites inferiores para demostrar no inferioridad excedieron a los del protocolo ($C_{valle}^{SC} : C_{valle}^V > 0,8$)



El AUC es, al menos, tan alta como con RTX_{IV}.

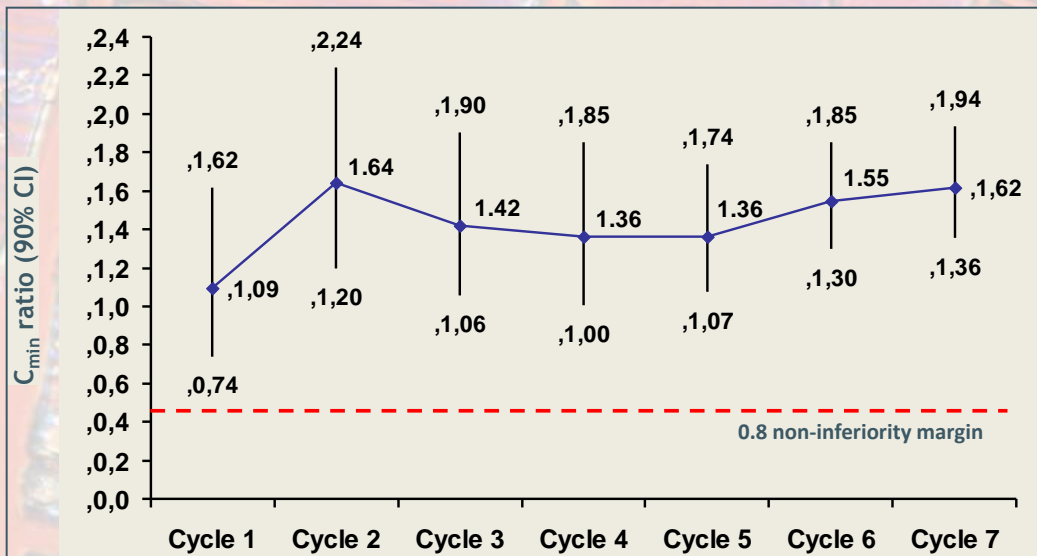
RITUXIMAB SUBCUTÁNEO

SABRINA : estudio FMK de no inferioridad de RTX_{SC} frente a RTX_{IV}



RITUXIMAB SUBCUTÁNEO

SABRINA : estudio FMK de no inferioridad de RTX_{SC} frente a RTX_{IV}



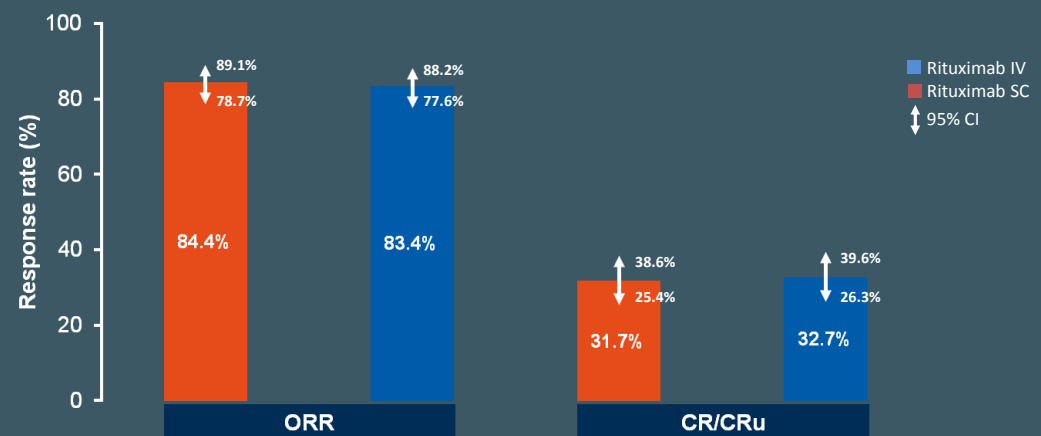
Estadio I: objetivo primario

No-inferioridad del cociente de SC:IV C_{min} en el ciclo 7 de la inducción (límite para no-inferioridad $\geq 0,8$).

C_{min} media:
RTX_{SC} 134,6 $\mu\text{g/mL}$ vs RTX_{IV} 83,1 $\mu\text{g/mL}$

Las estimaciones puntuales (ORR, CR/CRu) son comparables entre los grupos

Los IC95% son, en gran medida, superponibles y dentro del rango esperado

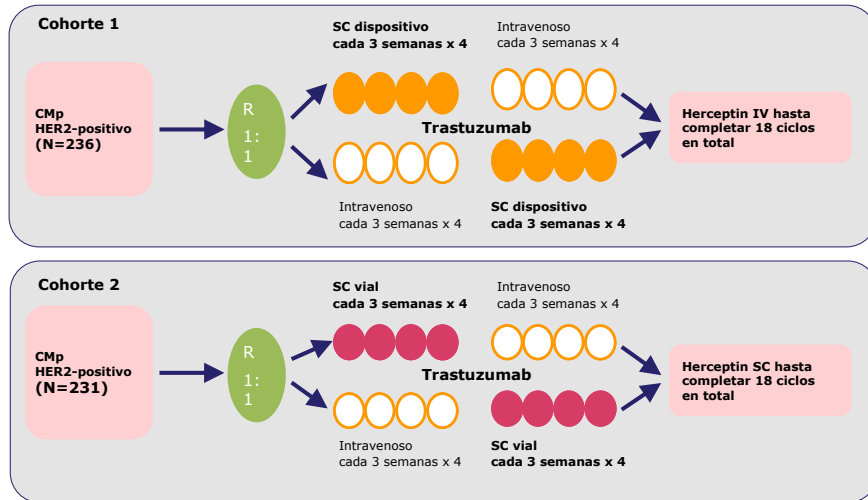


Estudio SABRINA (rituximab)

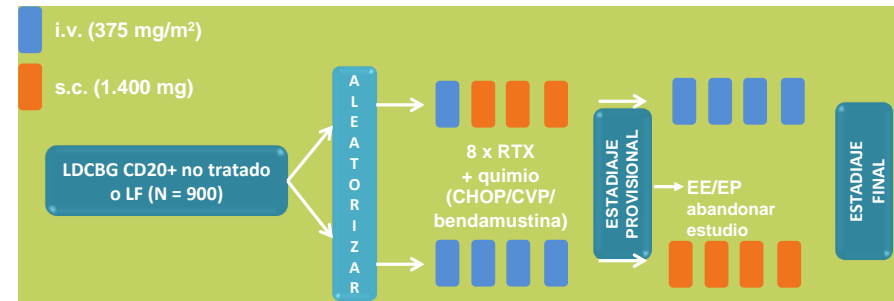
	Intravenous rituximab plus chemotherapy (n=65)*						Subcutaneous rituximab plus chemotherapy (n=62)*†					
	Overall	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Overall	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Gastrointestinal disorders												
Nausea	15 (23%)	10 (15%)	5 (8%)	0	0	0	18 (29%)	10 (16%)	8 (13%)	0	0	0
Constipation	17 (26%)	16 (25%)	1 (2%)	0	0	0	14 (23%)	8 (13%)	6 (10%)	0	0	0
Vomiting	13 (20%)	6 (9%)	5 (8%)	2 (3%)	0	0	12 (19%)	5 (8%)	7 (11%)	0	0	0
Diarrhoea	11 (17%)	7 (11%)	3 (5%)	1 (2%)	0	0	10 (16%)	6 (10%)	4 (6%)	0	0	0
Abdominal pain	7 (11%)	6 (9%)	1 (2%)	0	0	0	10 (16%)	7 (11%)	3 (5%)	0	0	0
Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	8 (13%)	3 (5%)	5 (8%)	0	0	0
General disorders and administration-site disorders												
Asthenia	10 (15%)	8 (12%)	2 (3%)	0	0	0	14 (23%)	9 (15%)	4 (6%)	1 (2%)	0	0
Pyrexia	11 (17%)	7 (11%)	4 (6%)	0	0	0	8 (13%)	3 (5%)	5 (8%)	0	0	0
Mucosal inflammation	10 (15%)	4 (6%)	6 (9%)	0	0	0	3 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Injection-site erythema	0	0	0	0	0	0	9 (15%)	3 (5%)	5 (8%)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders												
Neutropenia	23 (35%)	3 (5%)	6 (9%)	10 (15%)	4 (6%)	0	22 (35%)	0	6 (10%)	5 (8%)	11 (18%)	0
Anaemia	8 (12%)	7 (11%)	1 (2%)	0	0	0	9 (15%)	3 (5%)	3 (5%)	0	0	0
Leukopenia	4 (6%)	1 (2%)	2 (3%)	0	1 (2%)	0	6 (10%)	1 (2%)	0	4 (6%)	1 (2%)	0
Febrile neutropenia	2 (3%)	0	0	0	2 (3%)	0	6 (10%)	0	0	5 (8%)	1 (2%)	0
Nervous system disorders												
Paraesthesia	7 (11%)	6 (9%)	1 (2%)	0	0	0	12 (19%)	10 (16%)	2 (3%)	0	0	0
Headache	5 (8%)	3 (5%)	2 (3%)	0	0	0	10 (16%)	7 (11%)	3 (5%)	0	0	0
Peripheral neuropathy	7 (11%)	2 (3%)	5 (8%)	0	0	0	1 (2%)	0	0	0	0	0
Infections and infestations												
Pneumonia	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)	0	2 (3%)	0	0	2 (3%)	0	0
Sepsis	0	0	0	0	0	0	2 (3%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders												
Alopecia	7 (11%)	1 (2%)	6 (9%)	0	0	0	12 (19%)	7 (11%)	5 (8%)	0	0	0
Erythema	2 (3%)	2 (3%)	0	0	0	0	10 (16%)	7 (11%)	3 (5%)	0	0	0
Rash	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0	7 (11%)	4 (6%)	3 (5%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders												
Myalgia	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0	0	7 (11%)	4 (6%)	3 (5%)	0	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders												
Cough	7 (11%)	5 (8%)	2 (3%)	0	0	0	9 (15%)	7 (11%)	2 (3%)	0	0	0
Dyspnoea	5 (8%)	2 (3%)	3 (5%)	0	0	0	9 (15%)	6 (10%)	3 (5%)	0	0	0
Psychiatric disorders												
Insomnia	3 (5%)	2 (3%)	1 (2%)	0	0	0	9 (15%)	7 (11%)	2 (3%)	0	0	0

PREFERENCIA PACIENTES

Estudio PrefHER



Estudio PrefMAB



> 80 % de los pacientes prefieren la vía SC

- ahorro de tiempo,
- menos dolor y molestias

¿EL FIN DE UNA ERA

...de largas horas de administración del tratamiento?



¿ALGO MÁS?

TIME
R

No todo lo que tiene que ver con la administración de fármacos son nuevos sistemas de administración

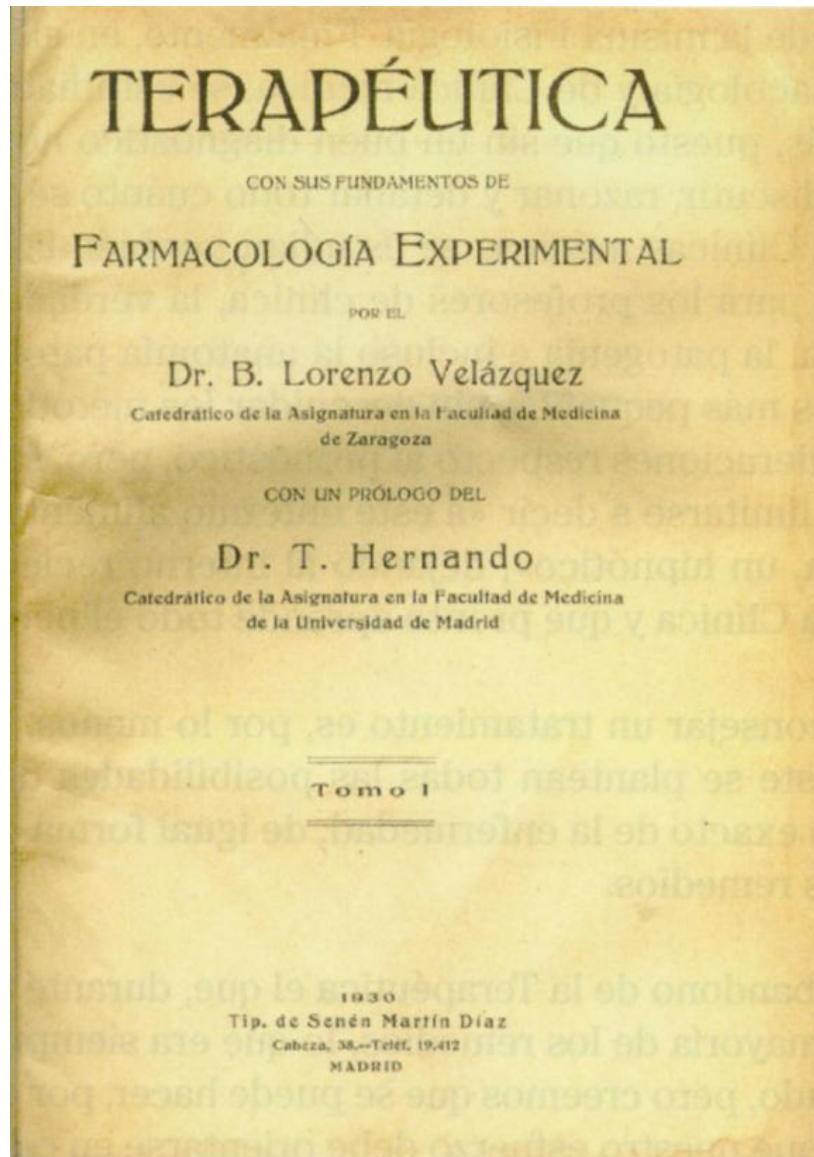


1.6 En las unidades, donde se administran **medicamentos de alto riesgo**, se dispondrá al menos de un sistema de verificación por código de barras, radiofrecuencia o similar, que en el momento de la administración compruebe paciente / medicamento y garantice en todo momento la correcta administración

1.5 El 80% de los hospitales dispondrán de un sistema, integrado en la historia clínica, para el **registro de la administración** de medicamentos, que incluya **bases de datos** de apoyo a la administración.

3.6 En el 100% de los hospitales, el SF dispensará los medicamentos, incluidos los medicamentos inyectables, en dosis unitarias y siempre que sea posible en una **forma lista para su administración**.

3.5 En el 100% de los hospitales el SF participará activamente en el establecimiento de **procedimientos normalizados** que contemplen la seguridad de la preparación y administración de los medicamentos inyectables.



“Creemos que el momento de aconsejar un tratamiento es, por lo menos, tan importante como aquel en el que se busca un diagnóstico y, si en este se plantean todas las posibilidades de confusión y se recurre a todos los medios para llegar al conocimiento exacto de la enfermedad, de igual forma debe discutirse y resolverse cuantos problemas plantee el empleo de los remedios.”

Prólogo a la 1ª. Edición (1930) del tratado **TERAPÉUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL,**

Dr. B. Lorenzo Velázquez



MUCHAS GRACIAS

raul.diez@salud.madrid.org