



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

## Farmacoterapia personalizada en oncología: Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos

### Personalized pharmacotherapy in oncology: Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria

Begoña Porta-Oltra<sup>1</sup>, Matilde Merino-Sanjuán<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Universidad de Valencia, Valencia, España. <sup>3</sup>Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Universidad de Valencia, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España.

## Autor para correspondencia

Begoña Porta Oltra  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Doctor Peset  
Avda. Gaspar Aguilar, 90  
46017 Valencia, España.

Correo electrónico:  
porta\_beg@gva.es

Recibido el 22 de junio de 2021;  
aceptado el 22 de septiembre de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11777

## Cómo citar este trabajo

Porta-Oltra B, Merino-Sanjuán M. Farmacoterapia personalizada en oncología: Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S45-55

## Resumen

**Objetivo:** La indicación de una farmacoterapia personalizada en oncología se sustenta en la selección del tratamiento óptimo (fármacos, dosis, vías y métodos de administración y duración) y en el método de ajuste de la dosis para alcanzar la máxima eficacia antineoplásica, expresada en términos de remisión de la enfermedad o de tiempo libre de recaída, con una toxicidad aceptable para el paciente. El objetivo de este trabajo es explorar la contribución, en la personalización terapéutica en oncología clínica asistencial, de la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas y la aplicación de la información farmacocinética y farmacodinámica disponible para algunos fármacos ampliamente utilizados.

**Método:** Se ha realizado una revisión bibliográfica no sistemática completa de los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antineoplásicos, así como de los resultados derivados de su utilización en la práctica clínica asistencial. En la búsqueda de artículos de alta calidad sobre los temas planteados se han incluido fuentes bibliográficas primarias y secundarias. La utilidad de la monitorización terapéutica se ha centrado en fármacos citotóxicos parenterales, antineoplásicos orales, anticuerpos monoclonales y otras terapias biológicas utilizadas en la práctica clínica asistencial.

**Resultados:** La personalización terapéutica de fármacos antineoplásicos basada en la monitorización terapéutica de las concentraciones

## Abstract

**Objective:** Indication of personalized pharmacotherapy in oncologic patients is based on the selection of the optimal treatment (drugs, dosing, routes and methods of administration and duration) and on the most appropriate dosing method to achieve maximum antineoplastic efficacy, expressed in terms of remission or relapse-free time and acceptable toxicity for the patients. The aim of this study was to explore the contribution of therapeutic monitoring of plasma concentrations and of the application of the pharmacokinetic and pharmacodynamic information available for some widely used drugs to therapeutic personalization to the care of oncologic patients.

**Method:** A complete non-systematic literature review was carried out of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antineoplastic agents, as well as of the results of their use in clinical practice. The search for high quality articles included primary and secondary bibliographic sources. The benefits of therapeutic monitoring were evaluated for parenteral cytotoxic drugs, oral antineoplastic drugs, monoclonal antibodies and other biological therapies used in clinical practice.

**Results:** Therapeutic personalization of antineoplastic drugs based on therapeutic monitoring of plasma concentrations together with the infor-

## PALABRAS CLAVE

Fármacos antineoplásicos; Farmacocinética; Farmacodinamia; Monitorización terapéutica de fármacos.

## KEYWORDS

Antineoplastic drugs; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Therapeutic drug monitoring.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles 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.

plasmáticas, y la información que proporcionan los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, permite reducir la toxicidad y aumentar la efectividad asociada al tratamiento. Cuando se instaura un tratamiento personalizado con metotrexato a altas dosis en pacientes con osteosarcoma se alcanza la concentración máxima objetivo en un 70% de los ciclos (49% en dosis fijas), y con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal la tasa de respuesta es del 33,7% (18,3% en dosis fijas). Con asparaginasa, busulfán, antineoplásicos orales y anticuerpos monoclonales se obtienen tasas de beneficios similares.

**Conclusiones:** Debido al bajo intervalo terapéutico de los medicamentos antineoplásicos y a su alta variabilidad en la respuesta clínica, tanto en términos de efectividad como de seguridad, la monitorización de sus concentraciones plasmáticas, y la aplicación de los principios y de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, constituyen herramientas factibles y prometedoras en la personalización de los tratamientos en oncología.

## Introducción

La disponibilidad de fármacos para el tratamiento del cáncer es amplia y la dosificación de la mayoría de ellos se realiza utilizando el enfoque basado en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) o en el peso del paciente ( $\text{mg}/\text{kg}$ ). Sin embargo, esta aproximación proporciona una elevada variabilidad interindividual en los resultados clínicos que se explica, en gran parte, por la elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) que se alcanzan. Es frecuente disponer de coeficientes de variación superiores al 50% en el aclaramiento plasmático de los fármacos antineoplásicos, expresado por unidad de superficie corporal ( $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ ) o en las unidades habituales ( $\text{l}/\text{h}$ ), lo que indica que este parámetro farmacocinético está poco correlacionado con la superficie corporal. En ocasiones, las diferencias observadas en las  $C_p$  pueden ser consecuencia de diferencias genéticas o de alteraciones del estado funcional de los pacientes con cáncer que condicionan la absorción y/o disposición de los fármacos<sup>1,2</sup>. Por ello, personalizar la pauta de administración de los fármacos antineoplásicos teniendo en cuenta las características del paciente, de la enfermedad y la información farmacocinética que proporciona la

mation provided by pharmacokinetic-pharmacodynamic models makes it possible to reduce toxicity and increase the effectiveness of treatment. When personalized treatment is established with high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma, target maximum concentrations are reached in 70% of the cycles (49% when fixed doses are used). When 5-fluorouracil is used in patients with colorectal cancer, the response rate is 33.7% (18.3% with fixed doses). Similar benefit rates are obtained with asparaginase, busulfan, oral antineoplastics and monoclonal antibodies.

**Conclusions:** Due to the narrow therapeutic range of antineoplastic drugs and the highly variable clinical response they elicit, both in terms of effectiveness and safety, the monitoring of their plasma concentrations and the application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles and models constitute feasible and promising tools in the personalization of oncologic treatment.

determinación de las  $C_p$  del fármaco se posiciona como una alternativa examinada a reducir la variabilidad en la respuesta.

La *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* define la monitorización terapéutica de fármacos (*therapeutic drug monitoring* [TDM]) como “una especialidad clínica multidisciplinar orientada a mejorar el cuidado del paciente mediante el ajuste personalizado de las dosis de los fármacos para los cuales la experiencia clínica, o los ensayos clínicos, han demostrado que mejora el resultado, bien en la población general, o bien en subpoblaciones específicas. Esta personalización de dosis puede estar basada en información *a priori* de tipo farmacogenético, demográfico o clínico y/o información *a posteriori* obtenida a partir de las concentraciones sanguíneas o plasmáticas y/o biomarcadores”. La incorporación de este concepto en el contexto de los fármacos antineoplásicos es indiscutible y está orientada a personalizar la dosis o el régimen de administración y conseguir, para cada paciente, el máximo beneficio terapéutico<sup>3</sup>. No obstante, su implantación en clínica está limitada por varias causas<sup>4,5</sup> (Tabla 1). Asimismo, para que la monitorización farmacocinética de antineoplásicos sea útil el fármaco debe cumplir varios criterios, algunos de los cuales se enumeran en la tabla 2.

**Tabla 1.** Causas que limitan la implantación de la monitorización farmacocinética de fármacos antineoplásicos en la práctica clínica asistencial

1. Disponibilidad limitada de técnicas analíticas sencillas, rápidas y económicas para fármacos y/o metabolitos.
2. Retrasos entre la obtención de la muestra biológica y la cuantificación del fármaco y/o metabolito.
3. Falta de conocimiento sobre los valores diana ( $C_p$ , AUC, etc.) del fármaco, como agente único y en esquemas de quimioterapia combinados, que permitan la predicción de respuesta (efectividad y toxicidad).
4. Escasez de ensayos clínicos que validen la importancia clínica de introducir covariables o factores predictivos de variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual.
5. Necesidad de disponer de un elevado número de muestras biológicas para estimar con exactitud el valor de AUC.

AUC: área bajo la curva concentración plasmática-tiempo;  $C_p$ : concentración de fármaco (o metabolito en sangre o en plasma).

**Tabla 2.** Criterios que deben reunir los fármacos antineoplásicos para realizar la individualización posológica a partir de la monitorización farmacocinética

1. Elevada variabilidad interindividual de los procesos cinéticos y/o dinámicos.
2. Variabilidad interocasión (o intraindividual) de los procesos cinéticos moderada.
3. Estrecho intervalo terapéutico.
4. Evidencia de que la relación entre la exposición al fármaco y su efecto terapéutico es superior a la existente entre la dosis y la respuesta.
5. Dificultad para monitorizar la respuesta clínica, para distinguir entre la respuesta clínica y los efectos adversos, o respuesta clínica diferida en el tiempo.
6. Disponibilidad de técnicas analíticas exactas y precisas para la determinación de los fármacos y/o metabolitos.
7. Existencia de métodos de individualización posológica validados sobre la base del incremento de la efectividad del tratamiento, reducción de la morbimortalidad asociada y reducción del coste por proceso.

Los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer tienen en general un estrecho intervalo terapéutico y la variabilidad interindividual de las Cp del fármaco observadas en los pacientes es elevada, lo que puede generar una respuesta terapéutica subóptima o una mayor toxicidad<sup>6</sup>. Estas características en el paciente con cáncer se magnifican, ya que es habitual administrar los antineoplásicos como profármacos o en esquemas de quimioterapia combinada, por lo que el establecimiento de un intervalo terapéutico para un fármaco individual es un objetivo complejo, ya que está relacionado con la composición global del esquema antineoplásico. En síntesis, el intervalo terapéutico para un fármaco administrado como agente único puede no ser el mismo que cuando éste se administra con una combinación de fármacos antineoplásicos.

La contribución a la individualización posológica en oncología proporcionada por los conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos parece evidente y justificaría la necesidad de desarrollar modelos integrados, idealmente farmacocinéticos, farmacogenéticos y farmacodinámicos<sup>7</sup>. Estos estudios deben permitir identificar subpoblaciones específicas de pacientes que presenten distinta respuesta clínica consecuencia de una distinta exposición al antineoplásico como resultado de factores individuales (genotipo, insuficiencia renal o hepática, estadio de la enfermedad, tratamientos asociados, etc.), o de la presencia de resistencias al antineoplásico, así como cuantificar la influencia de estas covariables o predictores sobre la variabilidad en la respuesta clínica de la población diana<sup>8</sup>.

La indicación de una farmacoterapia personalizada en oncología se sustenta en la selección del tratamiento óptimo (fármacos, dosis, vías y métodos de administración y duración) y en el método de ajuste de la dosis para alcanzar la máxima eficacia antineoplásica, expresada en términos de remisión de la enfermedad o de tiempo libre de recaída, con una toxicidad aceptable para el paciente. Hasta el momento, y en comparación con otros grupos de fármacos, la monitorización farmacocinética de antineoplásicos ha sido limitada. Sin embargo, cada vez son más los estudios que han demostrado la factibilidad de la implantación de la monitorización farmacocinética para optimizar el tratamiento de varios antineoplásicos, entre ellos 5-fluorouracilo, abiraterona, everolimus, imatinib, metotrexato, pazopanib, sunitinib y tamoxifeno<sup>9</sup>. En este contexto, el objetivo de este trabajo es explorar la contribución, en la personalización terapéutica en oncología clínica asistencial, basada en la monitorización terapéutica de las Cp y la aplicación de la información farmacocinética y farmacodinámica disponible para algunos fármacos ampliamente utilizados.

## Métodos

Para explorar la situación actual de la utilidad de la personalización terapéutica en oncología, basada en la monitorización terapéutica de las Cp, se ha realizado una revisión bibliográfica no sistemática completa de los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antineoplásicos, así como de la evidencia de su utilización en la práctica clínica asistencial. La búsqueda de artículos de alta calidad en PubMed se ha realizado sin limitación del año de publicación y hasta julio de 2020, sobre los temas planteados, incluyendo fuentes bibliográficas primarias y secundarias (revisiones) y utilizando los términos "antineoplastic agents", "pharmacokinetics", "pharmacodynamics", "therapeutic drug monitoring" junto a los respectivos fármacos o grupos de fármacos.

## Resultados

En los siguientes apartados se exponen las bases farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) que sustentan el desarrollo de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), así como la evidencia actual de la utilidad de la aplicación de la monitorización farmacocinética de antineoplásicos en la práctica clínica asistencial.

## Modelos farmacocinéticos

El análisis farmacocinético de las curvas de Cp-tiempo (t) se desarrolla a partir de: (1) Análisis no compartimental, en el que los parámetros farmacocinéticos AUC, Cp mínima (C<sub>min</sub>) o máxima (C<sub>máx</sub>), o tiempo en el que se alcanza la Cp máxima (t<sub>max</sub>), se obtienen a partir de los datos experimentales obtenidos en cada individuo, y (2) análisis compartimental en el que a partir de pares de valores experimentales Cp-tiempo se estiman

los parámetros farmacocinéticos que mejor describen el modelo farmacocinético seleccionado (mono o bicompartimental).

El análisis no compartimental permite obtener una buena aproximación sobre la exposición del organismo al fármaco cuando se dispone de un número de datos elevado pero la predicción de los perfiles de Cp-t que se obtendrían utilizando otros regímenes de dosificación es limitada. En contraste, el análisis compartimental permite conocer los parámetros farmacocinéticos (constante de velocidad de absorción [ka], biodisponibilidad [F], volumen de distribución aparente [Vd], aclaramiento total [Cl], etc.) individuales y poblacionales, cuyos valores podrán relacionarse con la situación fisiopatológica del paciente, y a partir de ellos es posible predecir las curvas de Cp-t en diferentes escenarios de dosificación.

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, la totalidad de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica y en consecuencia la biodisponibilidad es rápida y completa. Sin embargo, el proceso de absorción de los fármacos antineoplásicos administrados por vía oral es complejo y está expuesto a múltiples factores (efecto de primer paso intestinal y/o hepático, administración simultánea con los alimentos, dosis, interacciones entre fármacos administrados de forma concomitante y el estado nutricional del paciente) que pueden comprometer su biodisponibilidad y explican la mayor variabilidad en los parámetros farmacocinéticos<sup>10</sup>.

El Vd es el parámetro farmacocinético que informa sobre la distribución del fármaco en el organismo, cuyo valor se modifica por distintos factores (estado hídrico del paciente, proteínas plasmáticas y grasa corporal). El fármaco en la circulación sanguínea puede unirse a diferentes componentes de la sangre, entre ellos las proteínas plasmáticas, tales como la albúmina y la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, y alcanzará los diferentes órganos y tejidos utilizando varios procesos de transporte. El equilibrio que se establece entre la fracción de fármaco libre en plasma y la fracción unida a las proteínas plasmáticas es determinante en el proceso de disposición del fármaco. En ocasiones, las diferencias en los niveles de proteínas plasmáticas pueden explicar la variabilidad farmacocinética observada en este parámetro. Por ejemplo, en estado de desnutrición y en alteraciones hepáticas disminuyen los niveles de albúmina plasmática, lo que conlleva un incremento de la fracción de fármaco libre. Contrariamente, en los procesos inflamatorios agudos la fracción de fármaco libre puede disminuir porque aumentan los niveles plasmáticos de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y otros componentes<sup>11</sup>.

La obesidad es una situación fisiológica que explica la variabilidad interindividual en la disposición de los fármacos antineoplásicos, ya que es difícil establecer para cada fármaco cuál es el peso más apropiado para calcular la superficie corporal y seleccionar la dosis. Esta situación puede desencadenar un aumento en la toxicidad o una disminución de la eficacia. Por ejemplo, la semivida de eliminación de ifosfamida se prolonga en pacientes obesos con carcinoma bronquial, hecho que puede reflejar una distribución de ifosfamida a tejido graso<sup>12</sup>. No obstante, no está demostrado que limitar empíricamente la posología de los antineoplásicos en pacientes obesos (dosificación a partir del peso ideal o magro en lugar de total) para prevenir la toxicidad, tenga efectos beneficiosos e, incluso, puede tener efectos negativos en la supervivencia de este grupo de población<sup>13</sup>.

El hígado es el principal órgano responsable de la biotransformación metabólica y, como consecuencia, las enfermedades que afectan a su capacidad metabólica y sintética pueden explicar parte de la variabilidad farmacocinética en los parámetros de disposición del fármaco. Los polimorfismos genéticos de las enzimas que intervienen en las reacciones en fase I (citocromo P [CYP] 450), en fase II (glucuronosiltransferasas [UGT]) y en los procesos de captación hepática (proteínas polipeptídicas transportadoras de los aniones orgánicos [OATP]) explican un elevado porcentaje de esta variabilidad.

La excreción de los fármacos antineoplásicos se realiza mayoritariamente por vía biliar y por vía renal. La excreción biliar de fármacos antineoplásicos anfílicos y liposolubles se realiza a través de los transportadores ABCB1 y ABCG2 pertenecientes a la familia *ATP-binding cassette* (ABC)<sup>14</sup>, cuyos polimorfismos específicos influyen en la disposición y en la respuesta tumoral de fármacos antineoplásicos<sup>15</sup>. La excreción renal es, junto con la biotransformación hepática, la vía de eliminación principal de los fármacos antineoplásicos. Dos ejemplos de variabilidad farmacocinética en fármacos que se eliminan principalmente vía renal, que se describen con detalle más adelante, son carboplatino y metotrexato.

## Modelos farmacodinámicos

Los modelos PD son ecuaciones que establecen la relación entre la concentración del fármaco en la biofase y la respuesta (terapéutica o tóxica). El objetivo es proporcionar información para explicar y predecir la evolución temporal de la respuesta farmacológica (inicio, intensidad y duración del efecto) tras la administración de un fármaco y optimizar su beneficio terapéutico de forma personalizada.

En oncología, la efectividad de un tratamiento se evalúa a partir de variables de resultado clínico final y de resultado clínico intermedio. Entre las variables de resultado clínico intermedio se manejan medidas que informan del tamaño del tumor (criterios RECIST en tumores sólidos<sup>6</sup>), biomarcadores y medidas que permiten cuantificar la respuesta clínica diferida en el tiempo (tiempo libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, etc.). En relación con la toxicidad de los fármacos antineoplásicos, los criterios denominados *Common Toxicity Criteria* (CTC) del National Cancer Institute<sup>17</sup> para el tratamiento del cáncer, son actualmente considerados una guía de referencia. De todos los parámetros farmacocinéticos, el AUC es el que se correlaciona con mayor frecuencia con la eficacia y/o toxicidad de los antineoplásicos. Sin embargo, la mayoría de las correlaciones establecidas para los parámetros farmacocinéticos no son superiores al 70% de la respuesta evaluada y hacen referencia fundamentalmente a la toxicidad.

Los modelos PD se construyen atendiendo a las características matemáticas de la variable que se utiliza para cuantificar la respuesta (continua o discreta). Cuando la variable (efectividad o toxicidad) es continua, los modelos PD más comunes son el lineal, el semilogarítmico, de efecto máximo y el sigmoide. Entre los modelos PD de respuesta continua destacan los modelos obtenidos con distintos biomarcadores, los de tamaño del tumor<sup>18</sup> o el de neutropenia<sup>19</sup>. Un biomarcador permite llevar a cabo la monitorización personalizada de la enfermedad, seleccionar el tratamiento de forma personalizada y/o diseñar las estrategias de seguimiento óptimas para cada paciente, cuando informa de un efecto concreto y su evolución está muy relacionada con el resultado clínico final<sup>20</sup>. La selección de biomarcadores predictivos se fundamenta en explorar variables biológicas que permitan identificar *a priori* a los pacientes que van a tener una buena respuesta a un tratamiento determinado y en conocer cuáles tendrán un riesgo elevado de recaída de enfermedad. El biomarcador de referencia de los resultados clínicos en oncología lo constituye el tamaño de tumor, ya que este conforma la base de algunos puntos clínicos de resultado final tales como progresión de la enfermedad, supervivencia global o tiempo libre de enfermedad, entre otros.

En el caso de variables binarias, los modelos PD habituales son el modelo de regresión logística, utilizado cuando no tiene importancia el tiempo en el que se manifiesta la variable, y el modelo de regresión de Cox en caso contrario. Cuando la variable toma un número de valores limitado y superior a dos (criterios CTCAE o RECIST) se recurre a otros modelos más complejos, sobre todo cuando las medidas de la variable se realizan en repetidas ocasiones a lo largo del periodo de tiempo en el que el paciente recibe tratamiento. Si el resultado de dos valoraciones consecutivas puede estar correlacionado, se recurre para su estudio a los modelos de Markov, en los que se considera que el resultado obtenido en un tiempo concreto está condicionado por el resultado observado en la determinación de la variable en un tiempo anterior. Estos modelos están muy aceptados en oncología para explicar la evolución de la enfermedad, ya que pueden utilizarse para modelizar los cambios en el paciente de un estadio de enfermedad a otro, siendo esta transición dependiente de forma exclusiva de la última determinación de la variable<sup>21,24</sup>.

Otros modelos que utilizan variables de resultado clínico final (supervivencia global) se realizan a partir de las curvas de Kaplan-Meier y de los modelos *time to event*<sup>25</sup>. En la actualidad estos últimos son los de elección, ya que permiten identificar una función de riesgo subyacente, obtener la relación de riesgo entre dos grupos, realizar simulaciones en diferentes escenarios que ayudan a personalizar la pauta de administración de los fármacos, así como incluir covariables que pueden o no cambiar con el tiempo. Aunque los modelos *time to event* se denominan con frecuencia modelos de supervivencia, también pueden utilizarse para su construcción otras variables como el tiempo libre de enfermedad, el tiempo libre de progresión y el tiempo en el que se manifiesta un efecto adverso.

Cuando se enlaza la información farmacocinética y farmacodinámica obtenida para el fármaco se obtienen los modelos PK/PD. Atendiendo a las características del equilibrio que se establece entre la concentración de fármaco en sangre o en plasma (u otro compartimento farmacocinético) y la concentración de fármaco en biofase se obtienen los modelos de efecto directo, cuando el equilibrio es rápido, y los modelos de efecto indirecto, cuando el equilibrio está diferido en el tiempo<sup>26</sup>.

## Evidencia actual de la utilización de la monitorización terapéutica de antineoplásicos en la práctica clínica asistencial

### Metotrexato

El paradigma de la implantación de la monitorización farmacocinética de antineoplásicos lo representa el metotrexato en pacientes con osteosarcoma que debido a su elevada variabilidad interocasión (intraindividual) se realiza en cada ciclo de administración. Para este fármaco se dispone de técnica analítica con fiabilidad demostrada y de un modelo PK/PD, establecido a partir de un modelo farmacocinético bicompartimental, que permite el ajuste personalizado de dosis. El objetivo de la monitorización de las Cp de metotrexato es garantizar la efectividad del tratamiento con la obtención de una Cmax de 1.000 µmol/l al finalizar la perfusión (8ª hora) y también la seguridad al prevenir el desarrollo de toxicidad evitando Cp superiores a 0,08 µmol/l durante más de 96 horas<sup>27</sup>. Durante la monitorización farmacocinética es imprescindible garantizar una correcta hidratación (3 l/m<sup>2</sup> y diuresis de 300 ml/h) y alcalinización de la orina (pH ≥ 8), a fin de promover la adecuada eliminación y prevenir el riesgo de precipitación y el daño renal asociado. El rescate con folínico es siempre obligado después de 12 horas de finalizar el metotrexato y se mantiene durante al menos 60 horas o hasta que las Cp sean inferiores a 0,05 µmol/l. Asimismo, cuando la semivida aparente a las 12 horas postperfusión es superior a 3 horas, se considera que el paciente tiene un alto riesgo de sufrir toxicidad y para evitarlo se inicia el rescate con colestipol. Por último, el régimen posológico para el siguiente ciclo se establece de acuerdo con las Cp obtenidas durante la fase de eliminación (24, 48 y 72 horas postperfusión). La utilización de este método contribuye a que los pacientes con osteosarcoma tratados con metotrexato a altas dosis alcancen la Cmax objetivo en un 70% de los ciclos frente a un 49% cuando se administran dosis fijas<sup>28</sup>.

En el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se ha establecido una correlación entre la exposición a metotrexato y la efectividad clínica. Evans *et al.* mostraron una relación entre el riesgo de recaída y el aclaramiento de metotrexato en 108 niños con LLA. Ajustar la dosis de metotrexato según el aclaramiento individual del fármaco durante la perfusión de 24 horas mejora significativamente el resultado clínico en esta subpoblación de pacientes<sup>29</sup>.

Sin embargo, en la práctica asistencial la monitorización de metotrexato en dosis altas (> 500 mg/m<sup>2</sup>) se aplica principalmente en la prevención de toxicidad más que en el ajuste de dosis y optimización de la efectividad. Actualmente, la eliminación retardada de metotrexato se define cuando la Cp está por encima de 10 µmol/l en 24 horas, 1 µmol/l a las 48 horas o 0,1 µmol/l a las 72 horas<sup>30</sup>.

Una aproximación reciente apunta al genotipado del anión orgánico transportador de polipéptidos 1B1 (OATP1B1), ya que este transportador permite la captación del metotrexato desde la sangre circulante por los hepatocitos, y sus variantes genéticas se asocian con variabilidad en el aclaramiento del fármaco. En particular, la variante rs4149056 está relacionada con una disminución de la actividad del transporte hepático y ha demostrado ser la causa de un incremento moderado (13-26%) del aclaramiento plasmático del fármaco<sup>31,32</sup>.

### 5-fluorouracilo

La heterogeneidad en los polimorfismos identificados en el metabolismo de 5-fluorouracilo (5-FU), especialmente los relacionados con la dihidropiridina deshidrogenasa (DPD), y su inherente variabilidad intra e interpaciente en pacientes que reciben 5-FU en perfusión intravenosa continua, justifican la monitorización farmacocinética de 5-FU. Los nomogramas, basados en el establecimiento previo de una relación entre la Cp obtenida en un deter-

minado momento, o el AUC, y la respuesta clínica han sido utilizados en la individualización posológica de 5-FU. Así, tras determinar el AUC a las 48 horas de iniciada la perfusión intravenosa, se calcula la dosis adecuada para el paciente con el objeto de garantizar una mayor efectividad y seguridad como tratamiento adyuvante, neoadyuvante y en enfermedad avanzada de los pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello<sup>33</sup>. El AUC ha mostrado buena correlación con la toxicidad grado 3-4, la respuesta tumoral y la supervivencia, y diversos estudios sugieren mejores resultados en pacientes cuando se alcanza un valor comprendido entre 20-24 mg·h/l<sup>34</sup> (ampliado a 20-30 mg·h/l en perfusiones continuas de 46 horas<sup>35</sup>). Utilizando los criterios de dosificación convencional para el 5-FU, basados en la superficie corporal, el 20-30% de los pacientes alcanzarían el objetivo terapéutico para el AUC, y aproximadamente un 60% de los pacientes tendrían una exposición inferior<sup>33</sup>. La monitorización farmacocinética de 5-FU en la práctica clínica asistencial se ha incrementado debido a la incorporación de la técnica automatizada de inmunoensayo para la determinación de 5-FU en plasma, y ha contribuido a reducir la variabilidad en su exposición y en las tasas de toxicidad (principalmente diarrea y síndrome mano-pie), aunque los resultados en términos de eficacia son más limitados, con un aumento en la tasa de respuesta (33,7% frente a 18,3%)<sup>34</sup>, pero con escasos resultados de mejoría de la supervivencia procedentes de ensayo clínicos aleatorizados<sup>36</sup>.

En este fármaco, la información proporcionada por el análisis genético para la personalización de dosis de fluoropirimidinas (5-FU y capecitabina) resulta complementaria a la monitorización de la exposición a 5-FU. Se han identificado polimorfismos en el gen DPYD, que sintetiza la DPD implicada en su metabolismo e inactivación, que dan lugar a una deficiencia completa (0,1% de la población) o parcial (3-8% de la población) de esta enzima. Diferentes grupos de expertos (ESMO, CPIC y DPWG)<sup>37-39</sup> recomiendan la determinación previa al tratamiento con fluoropirimidinas de 4 variantes del gen DPYD que han demostrado una especial repercusión a nivel funcional y clínico: DPYD\*2A (deficiencia total) c.2846A>T (deficiencia parcial), c. 1679T>G (deficiencia total) y c.1236G>A (deficiencia parcial). En base a la presencia de estos polimorfismos realizan recomendaciones para la personalización de dosis antes del inicio del tratamiento y de este modo reducir el riesgo potencial de mielosupresión, toxicidad gastrointestinal (diarrea y/o mucositis) y neurotoxicidad principalmente. Los pacientes heterocigóticos para alguna de estas cuatro variantes alélicas (8% de la población) presentaron mayor toxicidad de grado  $\geq 3$  respecto a los pacientes nativos (39% frente a 23%;  $p = 0,0013$ ), y la personalización de dosis guiada por el genotipo DPYD redujo el riesgo relativo de presentar esta toxicidad<sup>40</sup>. No obstante, se estima que sólo alrededor del 50% de casos con actividad deficiente de la enzima DPD pueden ser identificados por estas cuatro variantes.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una nota de seguridad que recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas, la monitorización farmacocinética de 5-FU en los pacientes con deficiencia parcial, y contraindica su uso en pacientes con deficiencia completa<sup>41</sup>.

### Antineoplásicos orales

Los antineoplásicos orales (AO) presentan una elevada variabilidad interindividual en sus parámetros farmacocinéticos, que incluyen también las fases de liberación y absorción altamente influenciadas por diversos factores fisiopatológicos y/o externos, y son utilizados en la mayoría de los pacientes a dosis fijas. Así, la variabilidad interindividual en la exposición cuando se administran dosis estándar de inhibidores de la tirosina cinasa se sitúa entre el 19% y el 100%. Ejemplos de fuentes de variabilidad farmacocinética son el efecto de primer paso, la presencia de interacciones a nivel de metabolismo (especialmente vía citocromo P450) y con alimentos, la existencia de polimorfismos en transportadores, la insuficiencia renal o hepática y los potenciales problemas de no adherencia al tratamiento especialmente importantes en los tratamientos de larga duración. Como consecuencia, cuando se utilizan dosis estándar, los pacientes tienen una alta probabilidad de alcanzar una exposición inferior (> 30%) o superior (> 15%) al objetivo terapéutico<sup>42</sup>.

Para la mayoría de los AO se han demostrado relaciones significativas entre la exposición y respuesta y/o entre la exposición y toxicidad<sup>43</sup>. Sin embargo, a pesar del cumplimiento de las premisas requeridas para la monitorización terapéutica asistencial<sup>44</sup>, su utilidad en la personalización de la dosis, o en la aplicación de intervenciones alternativas, para asegurar concentraciones terapéuticas e incrementar las tasas de éxito, no se ha evidenciado en estudios aleatorizados prospectivos. No obstante, para algunos AO se considera una recomendación relevante, por cuanto se ha establecido un beneficio clínico significativo a partir de estudios retrospectivos, un intervalo terapéutico, así como la factibilidad de la implantación de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica (Tabla 3). Actualmente, se está llevando a cabo un estudio prospectivo con 23 AO en una población de más de 600 pacientes (con controles históricos) con el objetivo de determinar la factibilidad, efectividad (proporción de pacientes por debajo del intervalo terapéutico, tasa de respuesta objetiva según RECIST 1.1, supervivencia libre de progresión) y seguridad de la personalización de dosis basada en la monitorización terapéutica<sup>45</sup>. Asimismo, se hace patente la falta de estándares o circuitos óptimos para implementar la monitorización farmacocinética como parte de la personalización terapéutica de los AO en oncología clínica asistencial<sup>46,47</sup>.

### Anticuerpos monoclonales y otras terapias biológicas dirigidas

Los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra antígenos celulares tienen una farmacocinética compleja caracterizada por la presencia de múltiples vías de eliminación (proteólisis, internalización en células efectoras y autoanticuerpos), con semividas de eliminación tanto dosis como tiempo dependiente. De manera que a dosis altas el aclaramiento del mAb puede ser menor, por saturación de los receptores antigénicos, que cuando se administran dosis más bajas. Por otro lado, cuando la concentración del antígeno es alta, la semivida disminuye porque el mAb se une a su epítipo y se elimina más rápidamente del organismo; a medida que se agota el antígeno, el aclaramiento plasmático se reduce y la semivida plasmática de eliminación aumenta. En consecuencia, el aclaramiento del mAb es el parámetro cinético que parece tener un papel principal en las concentraciones séricas al final del intervalo de dosificación; su elevada variabilidad interindividual (entre 29-97%) parece determinar el riesgo de situar al paciente fuera de la ventana terapéutica propuesta<sup>42</sup>. En general, se ha evidenciado una alta variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos con una exposición al mAb que depende de diversos factores biométricos (género, peso o superficie corporal) y fisiopatológicos (filtrado glomerular, *performance status*, carga tumoral, histología, infiltración en la médula ósea, etc.). Así, sólo el 32% de la variabilidad interindividual en la tasa de eliminación del rituximab se ha asociado a la cantidad de antígeno CD20 circulante, lo cual demuestra la presencia de otras covariables que influyen en su eliminación<sup>43</sup>. Por otro lado, la complejidad es mayor para los conjugados mAb-fármaco citotóxico o los mAb biespecíficos de células T (BiTE) o multispecíficos. A la compleja farmacocinética del mAb se le suman las características del agente citotóxico y de su cinética de liberación. Varios estudios aportan relaciones significativas entre la exposición y la respuesta, que justificarían la realización de estudios prospectivos que validen la aplicación de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica, ya que la exposición es variable predictiva de la eficacia y/o toxicidad de estas terapias dirigidas<sup>44</sup>.

Los mAb inhibidores de los puntos de control de la respuesta inmunológica (anti-CTLA-4, PD-1 y PD-L1) presentan propiedades farmacocinéticas típicas de los mAb junto a una amplia variabilidad interindividual en sus parámetros cinéticos (30-50%) y en la respuesta terapéutica y tóxica<sup>45</sup>. Se han descrito relaciones entre la exposición y la respuesta para los mAb anti-CTLA4 (ipilimumab y tremelimumab) y anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab), aunque los datos disponibles para los anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) son limitados. Para algunos de ellos se ha evidenciado un aclaramiento tiempo dependiente (nivolumab, pembrolizumab y anti-PD-L1), y en el caso de atezolizumab, la alta tasa de inmunogenicidad que se ha observado podría afectar a sus propiedades farmacocinéticas. En cualquier caso, estudios PK/PD adicionales para este grupo de mAb permitirían definir mejor la asociación entre la concentración y/o el aclaramiento de estos fármacos con la respuesta clínica y confirmarían la utilidad de su monitorización en la práctica clínica<sup>46</sup>. Además, la correlación entre el peso y el aclaramiento, tal y como se ha observado para ipilimumab, pembrolizumab y avelumab, debe confirmarse para legitimar

**Tabla 3.** Antineoplásicos orales con evidencia de utilidad de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica asistencial (adaptado de Mueller-Schoell *et al.*<sup>42</sup>, Groenland *et al.*<sup>44</sup> y Verheijen *et al.*<sup>47</sup>)

Fármaco	IT (ng/ml)	Pacientes < IT con dosis estándar (%)	Media/mediana Css, min a dosis estándar [ng/ml] (IIV)	Relación exposición-respuesta (S/N)	Relación exposición-toxicidad (S/N)	Modelo NLME	Observaciones
<b>Abiraterona</b>	Css, min ≥ 8,4 <sup>48</sup>	35-42	9,3 (70%)	Sí SLP: 12,2 vs 7,4 meses (HR: 0,55; p = 0,044)	No	Sí	La ingesta junto a alimentos aumenta la exposición sin toxicidad adicional
<b>Axitinib</b>	AUC ≥ 300 <sup>49</sup> Css, min ≥ 5 <sup>50</sup>	38	AUC: 367 (77%)	Sí RP: aumenta 1,5 veces la probabilidad de lograr una RP por cada aumento de 100 en AUC SLP: 13,8 vs 7,4 meses (HR: 0,558; p = 0,003) OS: 37,4 vs 15,8 meses (HR: 0,489; p < 0,001)	Sí (hipertensión, hipertiroidismo, proteinuria, fatiga, diarrea)	Sí	Evidencia en monoterapia. Ensayo fase II aleatorizado de escalada de dosis con beneficio clínico
<b>Everolimus</b>	Css, min 10 (11,9)-26,3 <sup>51</sup>	37	15,65 (IC90: 14,79-16,55)	Sí SLP: Css, min < 11,9 ng/ml se asoció a un riesgo 3 veces mayor de progresión (HR = 3,2; p = 0,001)	Sí (eventos pulmonares, estomatitis)	Sí	5 mg BID disminuye Cmax y disminuye el riesgo de toxicidad respecto a 10 mg QD
<b>Gefitinib</b>	Css, min ≥ 200 <sup>52</sup>	30	266 (41%)	Sí SG: 14,6 vs 4,7 meses (p = 0,007)	Sí (toxicidad dérmica, diarrea, hepatotoxicidad)	No	Css, min más altos de gefitinib asociados a control de la enfermedad
<b>Imatinib</b>	Css, min LMC: 1.000-1.600 <sup>53,54</sup> GIST: 1.100-1.600 <sup>55</sup>	73	979 (54%)  926 (52%)	Sí RCC 2 años: 80 vs 73% RMM 2 años: 78 vs 73% Sí TP: 30 vs 11,3 meses (p = 0,003)	Sí (neutropenia, rash, diarrea, artralgia, edema)	Sí	Alternativa a GIST Css, min ≥ 960 Evidencia en estudio de cohortes y EC aleatorizado
<b>Pazopanib</b>	Css, min ≥ 20.500 <sup>56,57</sup>	16-20	28.100 (40%)	Sí SLP: 52 vs 19,6 semanas (p = 0,004) Reducción tumor: 37,9 vs 6,9%	Sí (fatiga, anorexia, hipertensión)	Sí	Dosis de 400 mg BID e ingesta concomitante con comida aumenta la exposición respecto a 800 mg QD
<b>Sunitinib</b>	Fármaco + metabolito activo: Con descanso (4 + 2 semanas): Css, min : 50-100 <sup>58</sup> Sin descanso: Css, min ≥ 37,5 <sup>59</sup>	49-52	51,6 (39%)	Sí AUC asociado a TTP y SG más prolongados en GIST y mRCC Correlación Css, min y AUC (r <sup>2</sup> : 0,8-0,9)	Sí (hipertensión, fatiga, anorexia, mielosupresión, síndrome mano-pie, alteración gusto, mucositis)	Sí	Elevada semivida biológica de fármaco y metabolito: TDM en la última semana de tratamiento previo al descanso
<b>Tamoxifeno</b>	Metabolito activo endoxifeno: Css, min ≥ 5,97 <sup>60</sup>	20	9,72 (1,73-30,80)	Sí TR: 30% menos riesgo recurrencia (HR = 0,70; IC95: 0,52-0,94)	No	Sí	La escalada de dosis guiada por genotipo (CYP2D6) ha demostrado ser segura
<b>Trametinib</b>	Css, min ≥ 10,4 <sup>61</sup>	27	12,1 (6-34)	Sí Mayor tasa de respuesta (RC y RP) y mayor SLP	No	Sí	Evidencia en monoterapia

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ng·h/ml); BID: dos veces al día; Css, min : concentración mínima (pre-dosis) en estado estacionario; HR: hazard ratio; IIV: variabilidad interindividual; IT: intervalo terapéutico; NLME: non-linear mixed effects; QD: una vez al día; RC: respuesta completa; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TDM: monitorización terapéutica de fármacos; TP: tiempo hasta progresión; TR: tasa de recurrencia; vs: versus.

Nota: En la columna Relación exposición-respuesta [S/N] se indican los valores del indicador disponible en condiciones de monitorización farmacocinética y en su ausencia se recoge la información disponible que hace referencia a la aportación de la monitorización farmacocinética sobre el indicador referenciado.

cuestiones relacionadas con la dosis fija frente a la dosis normalizada por peso corporal. Las variaciones en su naturaleza (quimérico, humanizado o humano), tipo (IgG1-4) e incluso los sitios de unión (monoespecíficos, biespecíficos) y su afinidad, pueden explicar las diferencias entre los distintos perfiles farmacocinéticos (Tabla 4).

#### Otros fármacos

**Asparaginasa** se usa en regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de la LLA y ha incrementado las tasas de curación, especialmente en población pediátrica. Los efectos terapéuticos óptimos dependen de una depleción completa y sostenida de la asparagina sérica. Sin embargo, la elevada variabilidad interindividual en la exposición, las diferencias en las propiedades farmacocinéticas entre diferentes asparaginasas, así como la formación de anticuerpos anti-asparaginasa, dificultan la predicción del grado de depleción de la asparagina tras la administración de una dosis determinada. En condiciones fisiológicas, el intervalo de concentraciones de asparagina circulante se sitúa entre 40 y 80  $\mu\text{M}$ , y aunque no existe un consenso universal, algunos investigadores han definido la deficiencia completa de asparagina cuando la concentración es inferior a 0,1-0,2  $\mu\text{M}$ . Así, en un estudio en 214 niños en primera recaída de LLA, los pacientes con niveles de asparagina sérica < 1  $\mu\text{M}$  el día 14 tenían más probabilidad de lograr una segunda remisión en comparación con los pacientes con niveles más altos<sup>75</sup>. Sin embargo, debido al rápido metabolismo *ex vivo* de la asparagina en pre-

sencia de asparaginasa, y un método analítico complejo, la determinación directa de la concentración de asparagina *in vivo* es compleja. El programa de monitorización terapéutica en LLA debería incluir también la determinación de la actividad de asparaginasa ( $\geq 100$  U/l; entre 100-250 U/l), y de anticuerpos anti-asparaginasa, y así identificar situaciones de hipersensibilidad subclínica, y actividad enzimática sub-óptima (inactivación silente), y personalizar el tratamiento actual, o bien, evaluar el beneficio de un cambio de formulación<sup>96</sup>. Ello permitiría identificar situaciones de pacientes que desarrollan reacciones tipo alérgico, pero sin inactivación enzimática, los cuales no requieren un cambio de formulación para asegurar un tratamiento adecuado.

**Busulfán** representa la piedra angular de muchos regímenes mieloablativos. Se administra frecuentemente en perfusión de 2 horas cada 6 horas durante 4 días. Su monitorización está recomendada durante la primera dosis para individualizar las dosis posteriores mediante el cálculo del AUC a partir de tres muestras de  $C_p$  (final de la infusión, 4 y 6 horas postinfusión). Actualmente, el objetivo terapéutico es un AUC entre 900-1.350  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  en pacientes pediátricos (900-1.500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  en adultos; cuatro veces superior para esquemas de dosis diaria). El AUC se puede estimar mediante análisis no compartimental, modelos farmacocinéticos poblacionales o métodos de muestreo combinado con un número reducido de muestras<sup>97,98</sup>. La monitorización minimiza la incidencia de enfermedad venooclusiva hepática y toxicidad neurológica, así como fracaso del injerto y recurrencias de la

**Tabla 4.** Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anticuerpos monoclonales, conjugados anticuerpo monoclonal-fármaco y los anticuerpos monoclonales biespecíficos de células T (BiTE) (adaptado de Paci *et al.*<sup>64</sup> y Desnoyer *et al.*<sup>66</sup>)

Fármaco (nombre comercial)	Tipo Ig	Vd (l)	Aclaramiento (ml/h)	$T_{1/2}$	Objetivo terapéutico: Cmin o AUC
<b>Rituximab</b> (Mabthera®, Rixathon®, Truxima®)	IgG <sub>1</sub>	2,7	25	22 días	Cmin: > 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (NHL) <sup>67,68</sup> AUC: > 9.400 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ (DLBCL) <sup>69</sup>
<b>Obinutuzumab</b> (Gazyvaro®)	IgG <sub>1</sub>	3,0	3,3-4,6	26-37 días	Cmin: > 244 $\mu\text{g}/\text{ml}$ cuando tumor > 1.750 $\text{mm}^2$ <sup>70</sup>
<b>Ofatumumab</b> (Arzerra®)	IgG <sub>1</sub>	5,3	7,5	21,8 días	n.d. <sup>71</sup>
<b>Bevacizumab</b> (Avastin®)	IgG <sub>1</sub>	2,7-3,3	7,9-9,2	18-20 días	Cmin: > 15,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>72</sup>
<b>Cetuximab</b> (Erbix)	IgG <sub>1</sub>	5,0	22	4 días	Cmin: > 33,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (SCCHN) <sup>73</sup> Cmin: > 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CCR) <sup>74</sup>
<b>Panitumumab</b> (Vectibix®)	IgG <sub>2</sub>	6,54	14	7 días	n.d. <sup>75</sup>
<b>Trastuzumab</b> (Herceptin®, Herzuma®)	IgG <sub>1</sub>	2,6-3,6	4,7-7,3	n.d.	Cmin: > 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CM) <sup>76,77</sup>
<b>Pertuzumab</b> (Perjeta®)	IgG <sub>1</sub>	2,50-3,11	9,8	18 días	n.d. <sup>78</sup>
<b>Alemtuzumab</b> (Campath®)	IgG <sub>1</sub>	10,5	n.d.	6 días	AUC <sub>0-12 horas</sub> : > 5 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ <sup>79</sup> Cmin: > 13,2 $\text{mg}/\text{ml}$ <sup>80</sup>
<b>Daratumumab</b> (Darzalex®)	IgG <sub>1</sub>	4,2	n.d.	18-23 días	Cmin: > 274 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>81</sup>
<b>Gentuzumab-ozogamicin</b> (Mylotarg®)	IgG <sub>4</sub>	21,0 (mAb)	265 (mAb)	72 horas (mAb)	n.d. <sup>82</sup>
<b>Brentuximab-vedotin</b> (Adcetris®)	IgG <sub>1</sub>	6-10 (conj)	73 (conj)	4-6 días (conj)	n.d. <sup>83</sup>
<b>Trastuzumab-emtasa</b> (Kadcyla®)	IgG <sub>1</sub>	4,0 (conj)	38 (conj)	3-4 días (conj)	n.d. <sup>84</sup>
<b>Inotuzumab-ozogamicin</b> (Besponsa®)	IgG <sub>4</sub>	12 (conj)	33,3 (conj)	12,3 días (conj)	n.d. <sup>85</sup>
<b>Blinatumomab</b> (Blyncyto®)	n.d.	4,5	122	2 horas	Cmin: > 1.830 $\text{pg}/\text{ml}$ <sup>86</sup>
<b>Ipilimumab</b> (Yervoy®)	IgG <sub>1k</sub>	7,5	15	15 días (8-15 días en niños)	Cmin: > 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ( <i>in vitro</i> ) <sup>87</sup>
<b>Tremelimumab</b>	IgG <sub>2</sub>	6,0	8-9,9	19-24 días	Cmin: > 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>88</sup>
<b>Nivolumab</b> (Opdivo®)	IgG <sub>4</sub>	8,0	7,9-9,5	25-26,7 días	n.d. <sup>89</sup>
<b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)	IgG <sub>4k</sub>	7,4	8,3	27 días	Cmin: > 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>90</sup>
<b>Cemiplimab</b> (Libtayo®)	IgG <sub>4</sub>	5,2	8,8	19 días	> 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>91</sup>
<b>Atezolizumab</b> (Tecentriq®)	IgG <sub>1</sub>	6,9	8,3	27 días	> 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>92</sup>
<b>Avelumab</b> (Bavencio®)	IgG <sub>1k</sub>	4,7	24,6	6,1 días	> 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>93</sup>
<b>Durvalumab</b> (Imfinzi®)	IgG <sub>1</sub>	5,6	8,2	17-18 días	n.d. <sup>94</sup>

CCR: carcinoma colorrectal; CM: cáncer de mama; conj: conjugado mAb-fármaco citotóxico; DLBCL: linfoma difuso de células B grandes; Ig: inmunoglobulina; n.d.: no disponible; NHL: linfoma no Hodgkin; SCCHN: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

enfermedad. Los pacientes pediátricos presentan una mayor variabilidad farmacocinética que los pacientes adultos, y ésta es mayor en recién nacidos y lactantes < 9 kg, donde un 40% de los niños alcanzan valores de AUC fuera del objetivo y consecuentemente en esta subpoblación de pacientes la monitorización está especialmente recomendada<sup>99</sup>.

La dosificación de **carboplatino** está basada en la función renal de los pacientes (principal fuente de variabilidad farmacocinética), y su exposición (AUC) ha demostrado presentar buena correlación con la respuesta terapéutica y toxicidad, tanto en pacientes pediátricos como adultos. La monitorización de carboplatino está recomendada principalmente en subpoblaciones de pacientes en que la exposición es más impredecible, demostrando un impacto positivo en el tratamiento de niños con cáncer cuando se administran altas dosis en protocolos de intensificación, donde el riesgo de toxicidad severa es mayor, y la disposición puede presentar más variabilidad que en pacientes adultos<sup>100</sup>. Asimismo, la monitorización puede tener un impacto significativo en pacientes anúricos y con fallo renal, en los que predomina el aclaramiento no renal. En pacientes obesos, cuando se dosifica en función del peso corporal total (TBV) se sobrestima el aclaramiento renal de carboplatino más del 20%; por el contrario, el peso corporal ideal (IBW) puede infraestimar su aclaramiento. El mejor predictor del peso para la dosificación de carboplatino en pacientes obesos es el valor intermedio entre el peso ideal y total ( $IBW * 0,512x [TBW - IBW]$ )<sup>101</sup>. Respecto a la mielotoxicidad, modelos PK/PD poblacionales han descrito el efecto de la exposición de carboplatino sobre la trombocitopenia, que se multiplicó por 1,45 veces cuando se administró en esquemas con etopósido, 2,33 veces con gemcitabina y 0,764 veces (efecto protector) con paclitaxel<sup>102</sup>.

Varios estudios PK/PD analizan las relaciones exposición-eficacia o las relaciones exposición-toxicidad para los taxanos, **paclitaxel** y **docetaxel**. Se ha demostrado la utilidad de la monitorización de paclitaxel para reducir la variabilidad interindividual utilizando métodos bayesianos; no obstante, aunque el tiempo durante el cual la concentración de paclitaxel supera  $0,05 \mu M$  ( $42,7 \mu g/ml$ ) puede considerarse un factor predictivo de toxicidad hematológica, neuropatía y respuesta terapéutica, se requieren más estudios para confirmar su beneficio clínico<sup>99</sup>. En un ensayo controlado aleatorizado prospectivo para evaluar la viabilidad y el rendimiento de la dosificación de docetaxel a partir del AUC, como factor predictivo de mielotoxicidad y neutropenia febril, la variabilidad interindividual en el grupo de tratamiento individualizado se redujo más del 50% en relación con el grupo de dosificación basado en superficie corporal<sup>103</sup>.

**Irinotecán** es otro fármaco antineoplásico candidato a monitorización por la elevada variabilidad interindividual en el metabolismo de su metabolito activo SN-38 mediado por la UDP glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1). En este caso, la aproximación genética representa el mejor enfoque para reducir el riesgo de toxicidad (neutropenia y toxicidad digestiva). Se han identificado diversos polimorfismos funcionales en el gen UGT1A1 (UGT1A1\*28 en población europea, africana y latina, y UGT1A1\*6 en población asiática principalmente; UGT1A1\*36 y UGT1A1\*37 en población africana casi exclusivamente), que conducen a una baja expresión enzimática y una disminución de la actividad de glucuronidación, que tienen un impacto significativo en la incidencia de toxicidad en los pacientes; por tanto, su determinación debería establecerse de forma rutinaria para identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad grave que deben ser tratados inicialmente con dosis más bajas<sup>104,105</sup>. Esta estrategia es especialmente útil en regímenes con intensidad de dosis de irinotecán que sólo han demostrado ser seguros en pacientes homocigotos para la variante UGT1A1\*1. *The Royal Dutch Pharmacists Association-Pharmacogenetics Working Group* recomienda reducir inicialmente la dosis un 30% para los individuos homocigotos para la variante UGT1A1\*28, o individuos pobres metabolizadores, y realizar un incremento posterior en base al recuento de neutrófilos<sup>106</sup>. Por otro lado, el *Group of Clinical Onco-pharmacology (GPCO-Umicancer)* y el *National Pharmacogenetics Network (RNPGx)* recomiendan una reducción de dosis inicial del 30% en individuos homocigotos UGT1A1\*28 para esquemas con dosis entre 180 y 230 mg/m<sup>2</sup> (si la dosis es inferior a 180 mg/m<sup>2</sup> no se propone ajuste de dosis); por el contrario, la administración de la dosis completa en esquemas con dosis  $\geq 240 \text{ mg/m}^2$  sólo se recomienda en los pacientes homocigotos para la variante UGT1A1\*1 y en pacientes heterocigotos UGT1A1\*1/\*28 en ausencia de factores de riesgo y bajo condiciones estrictas de vigilancia<sup>107</sup>.

## Consideraciones finales y conclusiones

Históricamente, la TDM se ha centrado principalmente en medir la exposición a los fármacos y analizar la farmacocinética en un paciente individual. Los ejemplos que se han expuesto son una representación de esta actividad de aplicación de criterios PK/PD, cada vez más instaurada en el manejo de fármacos utilizados en oncología. No obstante, la aplicación de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica asistencial todavía es limitada, quizá porque queda mucho por aprender sobre el beneficio clínico, en términos de toxicidad y especialmente de efectividad, de los tratamientos antineoplásicos, que aporta la personalización terapéutica a partir de la información farmacocinética que proporciona la determinación de las Cp.

En este sentido, la interpretación de las Cp es un aspecto clave, puesto que a partir de ellas se realiza el ajuste personalizado de dosis. Por ello, se deberá conocer, para cada fármaco antineoplásico, el parámetro farmacocinético de exposición (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, etc.) que mejor se correlaciona con la respuesta. Considerando los principios de los modelos PD, el parámetro PK de elección debería ser el AUC, pero análisis farmacocinéticos realizados en diversos ensayos clínicos validan el uso de C<sub>min</sub> como medida subrogada de la exposición del organismo al fármaco. Esta medida será tanto más adecuada para realizar el ajuste de dosis cuando se trate de un fármaco de semivida terminal prolongada. Sin embargo, para fármacos cuya farmacocinética es no lineal (concentración dependiente o tiempo dependiente), entre ellos nivolumab, cuya eliminación varía con el tiempo y está relacionada con la eficacia del tratamiento, o asparaginasa, cuya farmacocinética se relaciona con la formulación utilizada, o el desarrollo de anticuerpos en varios mAb, la personalización de la dosis a partir de la monitorización de las Cp es más compleja.

En la actualidad, los parámetros PK se obtienen a partir de la base de datos disponibles utilizando los recursos de farmacocinética poblacional (o farmacometría), donde los modelos obtenidos caracterizan la farmacocinética del fármaco para el individuo típico y cuantifican el efecto de las covariables que explican parte de la variabilidad farmacocinética interindividual. En el contexto de la personalización terapéutica, son indiscutibles los beneficios que aporta la monitorización farmacocinética, no sólo porque aumenta la probabilidad de lograr beneficios terapéuticos en los pacientes tratados, sino porque a partir de los modelos PK, PD y/o PK/PD es posible predecir, mediante ejercicios de simulación, la exposición al fármaco que se obtendrá en los pacientes al utilizar otros regímenes de dosificación y, tras comparar los resultados obtenidos en los diferentes escenarios, seleccionar el óptimo. Ahora bien, estos beneficios podrán alcanzarse cuando los modelos se hayan obtenido en la población diana a partir de un número mínimo de Cp. Solo así disminuirán las inexactitudes inherentes a los modelos y será posible aprovechar la capacidad y el potencial de las herramientas informáticas actuales, que es caracterizar los parámetros PK y sus fuentes de variabilidad para personalizar los tratamientos oncológicos de manera que la mayoría de los pacientes tratados alcancen el máximo beneficio terapéutico.

La revisión bibliográfica sobre la personalización terapéutica de fármacos antineoplásicos basada en la monitorización terapéutica de las Cp a partir de la información que proporcionan los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos indica que utilizando este método es posible reducir la toxicidad y aumentar la efectividad asociada al tratamiento. En concreto, cuando se instaura un tratamiento personalizado con metotrexato a dosis altas en pacientes con osteosarcoma se alcanza la C<sub>max</sub> objetivo en un 70% de los ciclos (49% en dosis fijas), y con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal la tasa de respuesta es del 33,7% (18,3% en dosis fijas). Con asparaginasa, busulfán, AO y anticuerpos monoclonales se obtienen tasas de beneficios similares. Por consiguiente, debido al bajo intervalo terapéutico de los medicamentos antineoplásicos y a su alta variabilidad en la respuesta clínica, tanto en términos de efectividad como de seguridad, la monitorización de sus Cp, y la aplicación de los principios y de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, constituyen herramientas factibles y prometedoras en la personalización de los tratamientos en oncología.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Grochow LB. Individualized dosing of anti-cancer drugs and the role of therapeutic monitoring. En: Grochow L, Ames M, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*. USA: Williams & Wurzosek; 1998; p. 3-53.
- Zandvliet AS, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment optimization in clinical oncology. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:487-513.
- Wilkinson DS. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology. *Ther Drug Monit*. 2019;41:551-2.
- De Jonge ME, Huitema DR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:147-73.
- Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachâtre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer agents. *Clin Pharmacokinetic*. 2000;38:315-53.
- Sassen SDT, Zwaan CM, Van der Sluis IM, Mathôt RAA. Pharmacokinetics and population pharmacokinetics in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28132. DOI: 10.1002/pbc.28132
- ICH Expert Working Group. International Conference of Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. General considerations for clinical trials E8 [Internet]. Step 4 version, July 17, 1997 [consultado 23/06/2021]: [17 p.]. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E8\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf)
- Mandema JW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Welling P, Tse FLS, eds. *Pharmacokinetics: regulatory, industrial, academic perspective*. New York: Marcel Dekker; 1995; p. 441-50.
- Menz BD, Stocker SL, Verougstraete N, Kocic D, Galetti P, Stove CP, et al. Barriers and opportunities for the clinical implementation of therapeutic drug monitoring in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:227-33.
- Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V, eds. *Manual de procedimientos para farmacocinética clínica*. Valencia: AFAHPE (Fundación para el desarrollo clínico de la Farmacia); 1997.
- Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2003;4:224-32.
- Cheyamol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. Implications for Drug Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:215-31.
- Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Doping chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev*. 2009;35:69-78.
- Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos*. 2005;33:434-9.
- Han JY, Lim HS, Yoo YK, Shin ES, Park YH, Lee SY, et al. Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2007;110:138-47.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0, november 27, 2017 [consultado 23/06/2021]: [147 p.]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Craci V, Pesenti E, et al. Predictive Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Kinetics in Xenograft Models after Administration of Anticancer Agents. *Cancer Res*. 2004;64:1094-101.
- Friberg LE, Henningson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol*. 2002;20:4713-21.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
- Schindler E, Karlsson MO. A Minimal Continuous-Time Markov Pharmacometric Model. *AAPS J*. 2017;19:1424-35.
- Xu C, Ravva P, Dang JS, Laurent J, Adessi C, McIntyre C, et al. A continuous-time multistate Markov model to describe the occurrence and severity of diarrhea events in metastatic breast cancer patients treated with lumretuzumab in combination with pertuzumab and paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82:395-406.
- Xie F, Van Bocxlaer J, Colin P, Carlier C, Van Kerschaver O, Weerts J, et al. PKPD Modeling and Dosing Considerations in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated with Cisplatin-Based Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. *AAPS J*. 2020;22:96. DOI: 10.1208/s12248-020-00489-2
- Hansson EK, Ma G, Amantea MA, French J, Milligan PA, Friberg LE, et al. PKPD Modeling of Predictors for Adverse Effects and Overall Survival in Sunitinib-Treated Patients With GIST. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e85. DOI: 10.1038/psp.2013.62
- Austin PC. A Tutorial on Multilevel Survival Analysis: Methods, Models and Applications. *Int Stat Rev*. 2017;85:185-203.
- Bonate PL. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. New York, NY: Springer; 2006.
- Pignon T, Lacarelle B, Duffaud F, Guillet P, Durand A, Monjanel S, et al. Pharmacokinetics of high dose methotrexate in adult osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33:420-4.
- Legido Perdices E, González Álvarez A, Borrás Almenar C, Albert Marí A, Porta Oltza B, Jiménez Torres NV. Individualización posológica de metotrexato a dosis altas en pacientes con osteosarcoma. Póster nº 750. Presentado en 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2010. Madrid.
- Evans W, Crom WR, Stewart CF, Bowman WP, Chen CH, Abramowitch M, et al. Methotrexate systemic clearance influences probability of relapse in children with standard-risk acute lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 1984;323:359-62.
- Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1-cytotoxics. *Eur J Cancer*. 2014;50:2010-9.
- Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, Yang W, Fan Y, Winick NJ, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLC1B1. *Blood*. 2013;121:898-904.
- Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, et al. Germ-line genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121:5145-53.
- Beumer JH, Chu E, Allegra C, Tanigawara Y, Milano G, Diasio R, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105:598-613.
- 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;26:2099-105.
- Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Immunoassay to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *The Oncologist*. 2012;17:296-302.
- Beumer JH, Boisdron-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, et al. Multicenter Evaluation of a Novel Nanoparticle Immunoassay for 5-Fluorouracil on the Olympus AU400 Analyzer. *Ther Drug Monit*. 2009;31:688-94.
- Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol*. 2017;28:2915-22.
- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:210-6.
- Lunenburg CATC, Van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, De Boer-Veeger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:508-17.
- Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19:1459-67.
- Agencia Española del Medicamento. Nota de seguridad: Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. May 11, 2020 [consultado 23/06/2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumanos/seguridad/2020/docs/NL\\_MUH\\_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf#x16990](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumanos/seguridad/2020/docs/NL_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf#x16990)
- Groenland SL, Van Eerden RAG, Verheijen RB, Koolen SLV, Moes DJAR, Desar IME, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anticancer Drugs: The Dutch Phar

- macology Oncology Group–Therapeutic Drug Monitoring Protocol for a Prospective Study. *Ther Drug Monit.* 2019;41:561-7.
43. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014;50:2020-36.
  44. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, Huijtema ADR, Steeghs N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75:1309-18.
  45. Netherlands Trial Register NTR6866. Therapeutic drug monitoring for oral anti-cancer drugs [Internet]. Dec 2017 [consultado 08/09/2021]. Disponible en: <https://www.trialregister.nl/trial/6695>
  46. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, Van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, *et al.* Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:441-64.
  47. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huijtema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:765-76.
  48. Carton E, Noe G, Huillard O, Golmard L, Giroux J, Cessot A, *et al.* Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Cancer.* 2017;72:54-61.
  49. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, *et al.* Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53:491-504.
  50. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N, Fujiyama N, Narita S, Inoue T, *et al.* Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33:suppl 7; abstract 506 [consultado 09/09/2021]. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.506](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.506)
  51. Verheijen RB, Atrafi F, Schellens JHS, Beijnen JH, Huijtema ADR, Mathijssen RHJ, *et al.* Pharmacokinetic Optimization of Everolimus Dosing in Oncology: A Randomized Crossover Trial. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:637-44.
  52. Zhao YY, Li S, Zhang Y, Zhao HY, Liao H, Guo Y, *et al.* The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol.* 2011;28:697-702.
  53. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, *et al.* Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood.* 2008; 111:4022-8.
  54. Rousselot P, Johnson-Ansah H, Huguet F, Legros L, Escoffre-Barbe M, Gardembas M, *et al.* Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. *Blood* [Internet]. 2015 [consultado 09/09/2021];126:133. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/126/23/133/104854/Personalized-Daily-Doses-of-Imatinib-By>
  55. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, *et al.* Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27:3141-7.
  56. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, *et al.* Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111:1-8.
  57. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, Van Doorn L, Schellens JHM, *et al.*; on behalf of the Dutch Pharmacology Oncology Group. Individualized Pazopanib Dosing: A Prospective Feasibility Study in Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5738-46.
  58. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:357-71.
  59. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huijtema ADR. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:305-25.
  60. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, *et al.* Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:718-25.
  61. Ouellet D, Kassir N, Chiu J, Moukasssi MS, Leonowens C, Cox D, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response of trametinib, a MEK inhibitor, in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:807-17.
  62. Fleisher B, Ait-Oudhia S. A retrospective examination of the US Food and Drug Administration's clinical pharmacology reviews of oncology biologics for potential use of therapeutic drug monitoring. *Onco Targets Ther.* 2017;11:113-21.
  63. Cartron G, Letestu R, Dartigeas C, Tout M, Mahé B, Gagez AL, *et al.* Increased rituximab exposure does not improve response and outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia after fludarabine, cyclophosphamide, rituximab. A French Innovative Leukemia Organization (FILO) study. *Haematologica.* 2018;103:e356e9. DOI: 10.3324/haematol.2017.182352
  64. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, Blondel L, Maritz C, Chaput N, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 1, monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers. *Eur J Cancer.* 2020;128:107-18. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.005
  65. Le Luedec F, Leenhardt F, Marin C, Chatelut E, Evrard A, Ciccolini J. Cancer Immunotherapy Dosing: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *Vaccines.* 2020;8:632; DOI: 10.3390/vaccines8040632
  66. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritz C, Blondel L, Mir O, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *Eur J Cancer.* 2020;128:119-28. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.003
  67. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, 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;9:995-1001.
  68. Jäger U, Fridrik M, Zeitlinger M, Heintel M, Hopfinger G, Burgstaller S, *et al.* Rituximab serum concentrations during immuno-chemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica.* 2012;97:1431-8.
  69. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, *et al.* Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a lymphoma Study Association report. *Blood.* 2017;129:2616-23.
  70. Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, Jamois C, Buchheit V, Frey N. Population pharmacokinetics of obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma and exposure-response in CLL. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3:1-11. DOI: 10.1038/psp.2014.42
  71. Nightingale G. Ofatumumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1248-55.
  72. Caulot M, Lecomte T, Bouché O, Rollin J, Gouilleux-Gruart V, Azzopardi N, *et al.* Bevacizumab pharmacokinetics influence overall and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:1381-94.
  73. Becher F, Ciccolini J, Imbs DC, Marin C, Fournel C, Dupuis C, *et al.* A simple and rapid LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cetuximab: a GPCO-UNICANCER proof of concept study in head-and-neck cancer patients. *Sci Rep.* 2017;7:2714. DOI: 10.1038/s41598-017-02821-x
  74. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdrón-Celle M, Piller F, Morel A, *et al.* Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6329-37.
  75. Yang BB, Lum P, Chen A, Arends R, Roskos L, Smith B, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives on the clinical drug development of panitumumab. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:729-40.
  76. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene.* 1999;18:2241-51.
  77. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego 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;51:976-80.
  78. Rocca A, Andreis D, Fedeli A, Maltoni R, Sarti S, Cecconetto L, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of pertuzumab in breast cancer therapy. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2015;11:1647-63.
  79. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, Veronese S, Cairali R, Intropido L, *et al.* Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:2337-42.
  80. Mould DR, Baumann A, Kuhlmann J, Keating MJ, Weitman S, Hillman P, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath) in patients with chronic lymphocytic leukaemia and its link to treatment response. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:278-91.
  81. Xu XS, Yan X, Puchalski T, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, *et al.* Clinical implications of complex pharmacokinetics for daratumumab dose regimen in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:721-4.
  82. Dowell JA, Korth-Bradley J, Liu H, King SP, Berger MS. Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, an antibodytargeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:1206-14.

83. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363:1812-21.
84. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 Weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2698-704.
85. Besponza: EPAR - Product Information [Internet] [consultado 08/09/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponza-epar-product-information_en.pdf)
86. Lee KJ, Chow V, Weissman A, Tulpule S, Aldoss I, Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1301-10.
87. Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1810-5.
88. Wang E, Kang D, Bae KS, Marshall MA, Pavlov D, Parivar K. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:1108-16.
89. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6:58-66.
90. Freshwater, T., Kondic, A., Ahamadi, M. *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J. Immunotherapy Cancer* 5, 43 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5>
91. Libtayo: EPAR - Product information [Internet] [consultado 08/09/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf)
92. Stroh M, Winter H, Marchand M, Claret L, Eppler S, Ruppel J, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:305-12.
93. Kim ES. Avelumab: first global approval. *Drugs.* 2017;77:929-37.
94. Imfinzi: EPAR - product information [Internet] [consultado 08/09/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf)
95. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2273-80.
96. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Kruseman HA, Van den Bos C, Van der Sluis IM. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38:715-24.
97. Russell JA, Kangaroo SB. Therapeutic Drug Monitoring of Busulfan in Transplantation. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1936-49.
98. Kishimoto K, Hasegawa D, Irie K, Okada A, Nakamura S, Tamura A, *et al.* Pharmacokinetic analysis for model-supported therapeutic drug monitoring of busulfan in Japanese pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Transplant.* 2020;24:e13696. DOI: 10.1111/ptr.13696
99. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014;50:2010-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.014
100. Barnett S, Kong J, Makin G, Veal GJ. Over a decade of experience with carboplatin therapeutic drug monitoring in a childhood cancer setting in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:256-62.
101. Bénêzet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P. How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Ann Oncol.* 1997;8:607-9.
102. Maillard M, Le Louedec F, Thomas F, Chatelut E. Diversity of dose-individualization and therapeutic drug monitoring practices of platinum compounds: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:907-25.
103. Gerritsen-van Schieveen P, Royer B; Therapeutic drug monitoring group of the French Society of Pharmacology and Therapeutics. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of taxanes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25:414-24.
104. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:61-8.
105. Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer.* 2020;141:9-20.
106. The Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group. Dutch guidelines [Internet] November 2018 update [consultado 08/09/2021]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104951>
107. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, *et al.*; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Uncancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:219-37. DOI: 10.1111/fcp.12117