



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello

### Assessment of exposure-response relationship for cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer and head and neck cancer

Silvia Peña-Cabía<sup>1</sup>, Ana Royuela-Vicente<sup>2</sup>, Ruth Ramos-Díaz<sup>3</sup>,  
Fernando Gutiérrez-Nicolás<sup>4</sup>, Benito García-Díaz<sup>1, 5</sup>, Ana López-Martín<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA); CIBERESP, Madrid, España. <sup>3</sup>Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Hospital Universitario de Canarias (CHUC), Tenerife, España. <sup>4</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias (CHUC), Tenerife, España. <sup>5</sup>Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

## Autor para correspondencia

Silvia Peña Cabía  
Avda. de Orellana, s/n  
28911 Leganés (Madrid), España.

Correo electrónico:  
silviapcabia@gmail.com

Recibido el 6 de julio de 2021;  
aceptado el 22 de octubre de 2021.  
Early Access date (11/29/2021).  
DOI: 10.7399/fh.11790

## Cómo citar este trabajo

Peña-Cabía S, Royuela-Vicente A, Ramos-Díaz R, Gutiérrez-Nicolás F, García-Díaz B, López-Martín A. Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello. Farm Hosp. 2022;46(1):21-6.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar, en condiciones de vida real, la relación entre las concentraciones valle en estado estacionario de cetuximab y el control de la enfermedad, así como buscar la relación entre estas concentraciones y la supervivencia. Además, estudiar si existe una concentración límite que se pueda asociar con la probabilidad de beneficio clínico.

**Método:** Estudio observacional prospectivo llevado a cabo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico o cáncer de cabeza y cuello en tratamiento con cetuximab. Se realizó un análisis de regresión de ecuaciones de estimación generalizadas para evaluar la asociación entre la concentración valle en estado estacionario de cetuximab y la respuesta al tratamiento (progresión o beneficio clínico). Mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, se evaluó la asociación entre la mediana de concentraciones valle en estado estacionario de cetuximab en cada paciente o la última medida con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, en cada una de las patologías. Asimismo, se buscó un punto de corte óptimo a través del área bajo la curva de características operativas del receptor.

## Abstract

**Objective:** There is limited scientific evidence on the cetuximab exposure-response relationship and no concentration threshold has been associated with optimal disease control. The aims were to assess, in a real-life setting, the relationship between steady state cetuximab concentrations ( $C_{\text{trough, SS}}$ ) and disease control.

**Method:** A prospective observational study in patients with metastatic colorectal cancer or head and neck cancer treated with cetuximab. Steady state trough concentrations were compared with the results of radiological assessment of response (progression or clinical benefit). Generalized estimating equations analysis was performed. To test the association between steady state concentrations and overall survival and progression-free survival, Cox proportional hazard models were developed. An optimal cut-off point was searched using the area under the receiver operating characteristic curve.

**Results:** A total of 30 steady state cetuximab concentrations from 16 patients were analysed. Median  $C_{\text{trough, SS}}$  was 26.86 mg/L and there was marked inter- and intraindividual variability (standard deviation).

## PALABRAS CLAVE

Cetuximab; Cáncer de cabeza y cuello; Cáncer colorrectal; Farmacocinética; Monitorización de fármacos; Resultados del tratamiento; Relación dosis-respuesta.

## KEYWORDS

Cetuximab; Head and neck neoplasms; Colorectal neoplasms; Pharmacokinetics; Drug monitoring; Treatment outcome; Dose-response relationship.



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.

**Resultados:** Se analizaron 30 muestras de 16 pacientes. La concentración valle en estado estacionario mediana fue 26,86 mg/l y se encontró una gran variabilidad inter e intraindividual (desviación estándar de 32,4 y 16,9 mg/l, respectivamente). Se observó una asociación positiva entre la concentración valle en estado estacionario y el beneficio clínico (*odds ratio* 1,24; intervalo de confianza del 95%: 0,95-1,63;  $p = 0,113$ ), aunque no alcanzó significación estadística debido a la baja potencia. El área bajo la curva de características operativas del receptor de las concentraciones ( $n = 30$ ) tuvo una moderada capacidad discriminativa (área bajo la curva de características operativas del receptor 0,710; intervalo de confianza del 95%: 0,49-0,93) y el punto de corte estimado fue de 19,12 mg/l. Sin embargo, no se observó relación entre la supervivencia y las concentraciones valle en estado estacionario en ninguna de las patologías.

**Conclusiones:** No se ha podido confirmar una relación entre exposición a cetuximab y eficacia, a pesar de encontrar una tendencia positiva en el control de la enfermedad con el aumento de la concentración valle en estado estacionario. El nivel de evidencia se vio reducido por la pequeña muestra de pacientes en cada grupo, por lo que se necesitan estudios aleatorizados y controlados, con un número suficiente de pacientes, para evaluar adecuadamente esta relación.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) representa el tumor más frecuente en España (16%), con una tasa de mortalidad elevada, debido a que el 25% de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y otro 50% acaba desarrollando metástasis<sup>2</sup>. El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) representa el 4% de todos los tumores.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico IgG<sub>1</sub>, cuya diana específica es el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>3</sup>. Posee una farmacocinética no lineal<sup>4,6</sup> y está indicado para el tratamiento de pacientes con CCR metastásico (CCRM) con expresión del EGFR, con gen RAS de tipo nativo, y en pacientes con CCyC localmente avanzado, recurrente y/o metastásico<sup>3</sup>.

La dosificación por superficie o peso corporal es objeto de debate en fármacos oncológicos<sup>7</sup> y, sobre todo, para los mAb<sup>8,10</sup>. No obstante, es una estrategia extendida en su desarrollo clínico, basada en la teoría de que de esta manera se reduce la variabilidad interindividual en la distribución y eliminación del fármaco. Sin embargo, la dosificación de mAb basada en el tamaño corporal tiende a sobredosificar a los pacientes con un tamaño corporal grande y a infradosificar a los pacientes con un tamaño corporal pequeño<sup>10</sup>.

Por otro lado, los mAb cumplen con las características necesarias para llevar a cabo una monitorización farmacocinética y están diseñados para neutralizar de manera continua sus antígenos diana, lo que se consigue a partir de unas concentraciones mínimas (C<sub>min</sub>)<sup>11</sup>. Esto, unido a su larga semivida de eliminación, hace que las concentraciones valle en estado estacionario (C<sup>ss</sup><sub>min</sub>) tengan el potencial de representar adecuadamente la exposición sistémica<sup>12</sup>. Por ello, la mayoría de los estudios con mAb que miden exposición-respuesta han demostrado que la C<sub>min</sub> era más relevante para predecir eficacia que la concentración máxima (C<sub>max</sub>) o el área bajo la curva<sup>13</sup>.

Los principales estudios farmacocinéticos poblacionales llevados a cabo sobre pacientes oncológicos en tratamiento con cetuximab<sup>4,14-17</sup> describen sus parámetros cinéticos, su variabilidad interindividual y sus covariables. Sin embargo, son escasas las publicaciones que han estudiado la relación entre la exposición a cetuximab y respuesta clínica. Estudios en pacientes con CCRM KRAS nativo encontraron relación entre el aclaramiento o la C<sub>min</sub> a día 14 con la supervivencia<sup>14,18,19</sup>. Y en pacientes con CCyC también se ha observado una relación entre aclaramiento global y supervivencia<sup>15</sup> o entre C<sub>min</sub> y beneficio clínico<sup>16,20</sup>.

Como ya se hace con otros mAb<sup>21,26</sup>, la monitorización farmacocinética de cetuximab podría servir de herramienta para predecir la eficacia y, en el caso de una exposición insuficiente, adaptar la posología del paciente. Si bien aún existe poca evidencia científica que soporte la monitorización terapéutica de los mAb empleados en patologías oncológicas<sup>9,12,27</sup>.

El objetivo principal de este estudio ha consistido en evaluar la relación entre la C<sup>ss</sup><sub>min</sub> de cetuximab y la tasa de beneficio clínico perivalle. Como objetivos secundarios nos planteamos investigar la relación entre C<sup>ss</sup><sub>min</sub> y

tion 32.4 mg/L and 16.9 mg/L, respectively). A positive association was found between cetuximab C<sub>trough, SS</sub> and clinical benefit (odds ratio 1.24, 95% confidence interval: 0.95-1.63,  $p = 0.113$ ), although without reaching statistical significance. The area under the receiver operating characteristic curve ( $n = 30$ ) had moderate discrimination power (0.71; 95% confidence interval 0.49-0.93), and the empirical optimal cutoff point was 19.12 mg/L. However, no association was observed between cetuximab C<sub>trough, SS</sub> and survival in metastatic colorectal cancer or neck cancer patients.

**Conclusions:** We cannot confirm a relationship between cetuximab C<sub>trough, SS</sub> and disease control despite a positive association. This study was conducted with a small sample, which reduces the power analysis. Further controlled randomised studies with a sufficient number of patients are needed.

la supervivencia y estudiar si existe una C<sup>ss</sup><sub>min</sub> límite que se pueda asociar con la probabilidad de beneficio clínico.

## Métodos

Estudio observacional prospectivo llevado a cabo en un hospital terciario. Se incluyeron pacientes adultos en tratamiento con cetuximab diagnosticados de CCRM o CCyC, con enfermedad medible que permitiera la evaluación mediante criterios RECIST y esperanza de vida mayor de 12 semanas. Los criterios de exclusión fueron: acceso venoso inadecuado, situación que impidiera al paciente la comprensión de su participación en el estudio y pacientes que no firmaron el consentimiento informado o no estaban en condiciones de firmarlo.

Las muestras se recogieron prospectivamente y, posteriormente, se recogieron de forma retrospectiva las variables individuales. El fin de seguimiento fue el 31 de enero de 2020.

Cetuximab fue administrado según práctica clínica habitual. Las muestras de cada paciente se obtuvieron en C<sup>ss</sup><sub>min</sub> coincidiendo con cada evaluación de la respuesta al tratamiento, desde su inclusión en el estudio hasta fin de tratamiento, fallecimiento o cierre del estudio. La primera extracción programada en cualquier paciente fue tras, al menos, 12 semanas de tratamiento con el mAb, puesto que la evaluación de la respuesta al tratamiento no se suele realizar en un intervalo menor de tiempo.

Las muestras de sangre se obtuvieron en tubos de EDTA de 3 ml, se dejaron en reposo 2 horas y se centrifugaron a 1.000 x g durante 10 minutos. A continuación, el plasma obtenido se almacenó a -20 °C.

Las concentraciones de cetuximab libres se determinaron mediante una técnica validada de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*): kit SHIKARI® Q-CET (Matriks Biotek® Laboratories). Para ello se empleó el analizador automatizado TRITURUS (Grifols®) y se siguieron las especificaciones del fabricante. Las concentraciones se expresaron en mg/l. Cada muestra se analizó por duplicado y se obtuvo la media como resultado cuando la diferencia entre ambos valores fue inferior al 5%. Para diferencias mayores, el resultado se descartó y se repitió el análisis.

Se registraron, en un cuaderno de recogida de datos en Excel, 55 variables individuales (demográficas, clínicas, bioquímicas, de tratamiento y de respuesta). La información se recopiló a partir de los datos consignados en el programa de prescripción electrónica asistida (Farhos®, Visual Limes) y el sistema de información clínica y administrativa del hospital (Selene Hospitales®, Cerner).

La evaluación de la respuesta mediante criterios RECIST versión 1.1 se realizó cada 12 semanas o cuando estuvo clínicamente indicada. Las respuestas tumorales de los pacientes se clasificaron en dos categorías: beneficio clínico (enfermedad estable [EE], respuesta parcial [RP] o respuesta completa [RC]) o progresión (PE).

La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido entre la primera administración del mAb y la progresión de la enfer-

medad o fallecimiento por cualquier causa. Y la supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido entre la primera administración del mAb y el fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes que no experimentaron ninguno de los dos eventos fueron censurados en la fecha de último contacto.

Para evaluar la asociación entre el  $C^{55}$ min de cetuximab y el beneficio clínico, se realizó un análisis de regresión de ecuaciones de estimación generalizadas (*generalized estimating equations*, GEE)<sup>28</sup>. Este análisis tiene en cuenta la correlación de las diferentes medidas de  $C^{55}$ min a lo largo del tiempo para un mismo paciente. La variable dependiente fue el beneficio clínico (sí o no) en cada punto temporal de la evaluación del tumor. La función de enlace fue *logit* y la estructura de covarianza fue intercambiable. Como variable independiente se introdujo la  $C^{55}$ min de cetuximab en cada punto temporal. La *odds ratio* (OR) mostró la asociación por cada 10 mg/l adicional de  $C^{55}$ min de cetuximab con el beneficio clínico. También se obtuvieron los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

La mediana de seguimiento se estimó mediante el método de Kaplan-Meier inverso<sup>29</sup>. Se evaluaron la SG y la SLP. Se desarrollaron cuatro modelos univariados de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre la mediana de  $C^{55}$ min de cetuximab (mg/l) o la última medida de  $C^{55}$ min con cada uno de los resultados (SG y SLP, en cada patología). Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Se evaluó la asociación de riesgos proporcionales mediante los residuos de Schoenfeld.

Se estimó un punto de corte óptimo a partir del área bajo la curva de características operativas del receptor (*area under the curve of receiver characteristic operator*, AUC-ROC).

El nivel de significación se estableció en 0,05. El *software* utilizado fue Stata/IC v.16. (StataCorp. 2019, Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. Se reclutaron pacientes entre febrero de 2018 y enero de 2020 y todos firmaron el consentimiento informado.

## Resultados

En el estudio fueron incluidos un total de 16 pacientes en tratamiento con cetuximab. Dos pacientes en el grupo de CCyC tuvieron diagnóstico histológico de cáncer de esófago y se mantuvieron en la valoración de la respuesta, pero se excluyeron de los análisis de supervivencia por la posibilidad de presentar diferente pronóstico.

De los pacientes evaluados, 7 (43,8%) fueron diagnosticados de CCRm y 9 (56,3%) de CCyC. Todos los pacientes en tratamiento con cetuximab para CCRm eran *wild type* para RAS, según protocolo del centro.

Las características basales de la población de pacientes con cetuximab se recogen en la tabla 1. Nueve de los pacientes (56,3%) en tratamiento con cetuximab tuvieron histología epidermoide y 7 (43,8%) adenocarcinoma. El 100% de los pacientes fueron estadio IV a la inclusión, aunque 4 (25%) no presentaron metástasis (pacientes con CCyC). Siete pacientes a la inclusión (43,8%) se encontraban en primera línea para la enfermedad metastásica (mediana de 1 línea previa, máximo 3).

Se analizaron 30 muestras (mínimo 1 concentración por paciente y máximo 4, media de 1,9). Se observó una gran variabilidad inter e intra-individual (desviación estándar de 32,4 y 16,9 mg/l, respectivamente). La  $C^{55}$ min mediana fue 26,86 mg/l (P25-P75 = 16,29-69,72), su desglose, según beneficio clínico, se recoge en la tabla 2.

Para el objetivo principal, se analizaron conjuntamente las 30 muestras de 16 pacientes con CCRm y CCyC: 14 muestras de 7 pacientes con CCRm y 16 muestras de 9 pacientes con CCyC. Entre los pacientes con CCRm, se observó beneficio clínico en 12/14 (86%) mediciones para 6 pacientes y en los pacientes con CCyC, en 10/16 (63%) mediciones para 7 pacientes. El modelo de GEE sugirió una asociación positiva entre la  $C^{55}$ min y el beneficio clínico (OR 1,24; IC 95%: 0,95-1,63;  $p = 0,113$ ), aunque no alcanzara significación estadística debido a la baja potencia. Para alcanzar un 80% de potencia, se necesitarían 56 pacientes. En la figura 1 se muestra la probabilidad de beneficio clínico predicha por el modelo a intervalos de  $C^{55}$ min de cetuximab de 20 mg/l.

La mediana de seguimiento de los 7 pacientes en tratamiento con cetuximab para CCRm fue de 27 meses (IC 95%: 11,13-no estimable) y no se alcanzó la mediana de SG. La regresión de Cox no mostró asociación entre la mediana de las  $C^{55}$ min (*hazard ratio* [HR] 0,99; IC 95%:

**Tabla 1.** Características basales de la población de pacientes con cetuximab

Característica	Mediana	Rango intercuartilico
<b>Variables continuas</b>		
Edad a la inclusión, años	73	69-75
Peso, kg	65	58-71
Altura, cm	160	158-163
Superficie corporal, cm <sup>2</sup>	1,69	1,59-1,74
<b>Variables categóricas</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombre	12	75
Mujer	4	25
<b>Localización tumor primario</b>		
Colorrectal	7	43,8
Colon	4	
Recto	3	
Cabeza y cuello	9	56,3
Orofaringe	4	
Laringe	4	
Faringe	1	
<b>ECOG PS al diagnóstico</b>		
0	4	25,0
≥ 1	12	75,0
Metástasis pulmonares a la inclusión	7	43,8
Metástasis peritoneales a la inclusión	6	37,5
Metástasis hepáticas a la inclusión	4	25,0
Otra localización de las metástasis a la inclusión	5	31,3
<b>N.º de órganos afectados</b>		
0-1	10	62,5
≥ 2	6	37,5
<b>N.º metástasis</b>		
0	4	25,0
1-5	7	43,8
6-10	4	25,0
> 10	1	6,3
<b>Comorbilidades</b>		
0	5	31,3
≥ 1	11	68,8
<b>Esquema de QT a la inclusión (en pauta estándar + cetuximab)</b>		
<b>Cetuximab semanal monoterapia</b>		
FOLFIRI	3	18,8
Irinotecán	1	6,3
Paclitaxel + carboplatino, semanal	7	43,8
mFOLFOX6	1	6,3
XELOX	1	6,3
<b>Posología cetuximab</b>		
250 mg/m <sup>2</sup> /sem	11	68,8
500 mg/m <sup>2</sup> /2 sem	5	31,3

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status; FOLFIRI: (Folínico/Fluorouracilo/Irinotecán); mFOLFOX6: (Folínico/Fluorouracilo/oxaliplatin); QT: quimioterapia; XELOX: (Oxaliplatin/capecitabina).

**Tabla 2.** Mediana de C<sup>5S</sup>min por subgrupos de beneficio clínico

Beneficio clínico	Nº de muestras	Mediana de C <sup>5S</sup> min (mg/l)
Enfermedad estable	3	25,00
Respuesta parcial	16	43,74
Respuesta completa	3	66,54

C<sup>5S</sup>min: concentración valle en estado estacionario.

0,95-1,05;  $p = 0,938$ ) o la última C<sup>5S</sup>min (HR 1,04; IC 95%: 0,98-1,11;  $p = 0,212$ ) con la SG. La mediana de SLP fue de 16 meses (IC 95% 4,03- no estimable), y en este caso tampoco se observó asociación entre la mediana de las C<sup>5S</sup>min (HR 0,96, IC 95%: 0,92-1,01;  $p = 0,152$ ) con la SLP, ni con la última C<sup>5S</sup>min (HR 1,02; IC 95%: 0,97-1,07;  $p = 0,442$ ).

En el caso de los 7 pacientes en tratamiento con cetuximab para CCyC, la mediana de seguimiento fue de 19 meses (IC 95%: 17-no estimable) y tampoco se alcanzó la mediana de SG. La regresión de Cox no mostró asociación entre la mediana de las C<sup>5S</sup>min (HR 0,99; IC 95%: 0,91-1,07;  $p = 0,746$ ) o la última C<sup>5S</sup>min (HR 1,04; IC 95%: 0,94-1,16;  $p = 0,416$ ) con la SG. La mediana de SLP fue de 12 meses (IC 95% 4,4-o estimable), y tampoco se observó asociación entre la mediana de las C<sup>5S</sup>min (HR 1,02; IC 95%: 0,95-1,08;  $p = 0,616$ ) con la SLP, ni con la última C<sup>5S</sup>min (HR 1,12; IC 95%: 0,99-1,27;  $p = 0,063$ ).

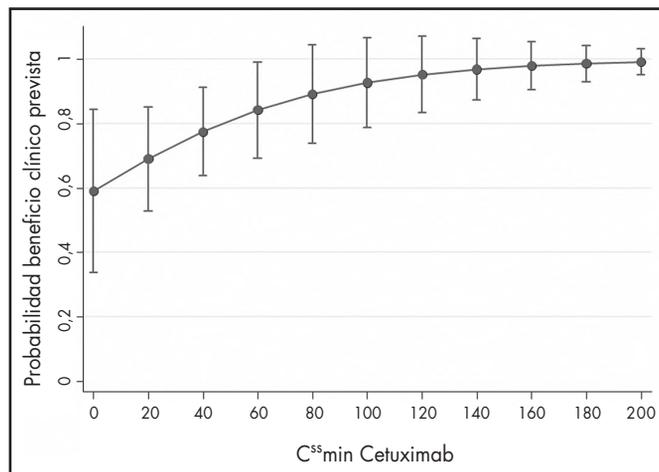
El análisis de la curva de ROC ( $n = 30$ ) tuvo una aceptable capacidad discriminatoria (AUC-ROC 0,710; IC 95%: 0,49-0,93). El punto de corte estimado, de mayor sensibilidad (73%) y especificidad (63%), fue de 19,12 mg/l (Figura 2).

## Discusión

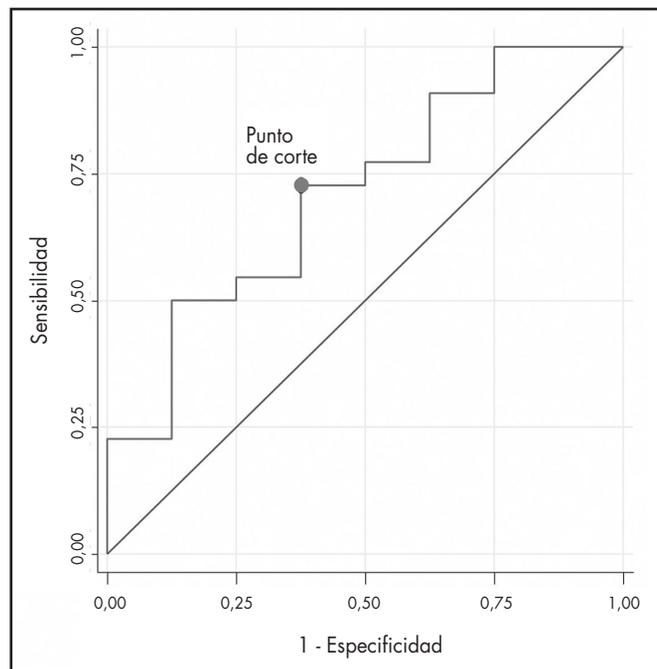
Nuestro estudio no ha podido probar una relación entre las C<sup>5S</sup>min de cetuximab y el beneficio clínico en pacientes con CCRm o CCyC. El resultado del modelo de GEE asoció, por cada 10 mg/l adicionales de cetuximab, una probabilidad del 24% de respuesta, aunque sin significación estadística debido a la baja potencia estadística. Para alcanzar un 80% de potencia serían necesarios 56 pacientes. Tampoco se ha encontrado asociación ni entre la mediana de las C<sup>5S</sup>min con la SG o la SLP, ni con la última C<sup>5S</sup>min en ambas patologías. Es más, en el grupo de pacientes con CCyC se invierte la relación observada en el objetivo principal, puesto que se advierte una tendencia a mayor riesgo de progresión con concentraciones últimas mayores, rozando la significación estadística ( $p = 0,063$ ).

Hasta donde conocemos, solo Becher *et al.*<sup>20</sup> habían evaluado previamente la relación entre la C<sup>5S</sup>min de cetuximab y el control de la enfermedad. Estudiaron, en 25 pacientes con CCyC KRAS y NRAS nativos en condiciones de práctica clínica, la relación entre las C<sup>5S</sup>min y la eficacia del tratamiento a los 3 meses del inicio de cetuximab. Encontraron dife-

**Figura 1.** Probabilidad de beneficio clínico predicha por el modelo, a intervalos de C<sup>5S</sup>min de cetuximab de 20 mg/l. Las líneas verticales representan los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).



**Figura 2.** Curva ROC para C<sup>5S</sup>min de cetuximab.



rencias estadísticamente significativas entre las C<sup>5S</sup>min de pacientes con beneficio clínico y las de los no respondedores ( $49,0 \pm 16,3$  mg/l versus  $25,8 \pm 17$  mg/l;  $p < 0,01$ , t test), según criterios RECIST 1.0. Por otro lado, en el estudio retrospectivo de Pointreau<sup>5</sup> llevado a cabo en 34 pacientes con CCyC tratados en monoterapia o con quimioterapia y/o radioterapia, se observó una relación estadísticamente significativa entre el aclaramiento global y la supervivencia. Tanto la SLP (14,1 meses versus 11,6 meses;  $p = 0,037$ ) como la SG (16,56 meses versus 6,34 meses;  $p = 0,007$ ) fueron mayores en pacientes con un aclaramiento global de cetuximab menor que la mediana de 0,747 l/día. Estos datos podrían reflejar que una mayor exposición a cetuximab proporciona mayor supervivencia (premisa no probada en dicho estudio). Adicionalmente, en el estudio PK/PD de Le Louedec *et al.*<sup>16</sup> se obtuvieron datos de 16 pacientes con Cmin y respuesta tumoral. Dicho estudio formó parte de un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado y abierto realizado en pacientes con CCyC metastásico o recurrente en el que fueron tratados con platino, fluorouracilo y cetuximab como primera línea. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según su respuesta tumoral medida por criterios RECIST 1.1: respuesta al tratamiento y progresión. Se observó que los pacientes con respuesta tuvieron una Cmin más alta que los pacientes con progresión, tanto en el día 7 (42,6 versus 18,8 mg/l;  $p = 0,03$ ) como en el día 21 (47,4 versus 19,0 mg/l;  $p = 0,04$ ). Aunque también encontraron relación entre la Cmin y el *performance status* (PS) y entre la SLP y el PS. Al estratificar a los pacientes de acuerdo con su Cmin el día 7, con la mediana como valor de corte (29 mg/l), la mediana de SLP fue de 194 días en pacientes con una Cmin mayor frente a 106 días en pacientes con una Cmin menor ( $p = 0,0503$ ;  $n = 23$ ). En este estudio, como concentraciones bajas de cetuximab se asociaron con peor PS, los autores no pudieron concluir que una baja exposición, en lugar del PS del paciente, fuera responsable de una menor SLP.

En pacientes con CCRm KRAS nativo, el estudio de Azzopardi *et al.*<sup>14</sup> encontró relación entre el aclaramiento global de cetuximab y la Cmin a día 14 con la SLP ( $p = 0,013$  y  $p = 0,03$ , respectivamente); Jiang *et al.*<sup>18</sup> concluyeron que las dosis estándar de cetuximab no son óptimas para todos los pacientes, puesto que aquellos con un aclaramiento menor tienen mejores SLP y SG; y en el estudio EVEREST<sup>19</sup>, los pacientes KRAS nativo que recibieron dosis semanales mayores a 250 mg/m<sup>2</sup> en mantenimiento tuvieron mayores concentraciones, mayores tasas de respuesta global y mayor SLP, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En lo que respecta a la C<sup>5S</sup>min objetivo, Robert *et al.*<sup>6</sup> plantearon que la dosis óptima biológica de cetuximab es la dosis más baja necesaria

para mantener una eliminación de orden cero de manera continua. Esta saturación se ha demostrado que se alcanza con dosis de mantenimiento de 250 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, en simulaciones de concentraciones plasmáticas en pacientes con diferente superficie corporal, los pacientes con mayor superficie corporal alcanzaron mayores concentraciones en estado estacionario y, por tanto, no se podía excluir el riesgo de subexposición en pacientes con una superficie corporal pequeña<sup>30</sup>. Por otro lado, en el estudio de Becher *et al.*<sup>20</sup> se señaló que la C<sub>min</sub> era más relevante que la C<sub>max</sub> en relación con la eficacia, lo que volvería a apuntar a la necesidad de una inhibición constante de la diana EGFR con niveles de cetuximab mantenidos hasta la siguiente administración. Teniendo en cuenta este contexto, parece primordial disponer de un biomarcador predictivo de eficacia. En nuestro estudio buscamos como biomarcador una C<sub>55</sub>min umbral relacionada con beneficio clínico, pero el IC 95% del AUC-ROC incluyó valores por debajo del 0,5 debido probablemente, entre otros, al pequeño tamaño muestral. No estudiamos el grado de expresión del EGFR, el cual podría variar con el tiempo e influir en el aclaramiento. Becher *et al.*<sup>20</sup>, asociaron una C<sub>55</sub>min de 33,8 mg/l con beneficio clínico (curva ROC: 78% de especificidad y 87% de sensibilidad; prueba exacta de Fisher: OR 18,6; IC 95%: 1,9-327,8; *p* = 0,003), medido mediante cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas.

En nuestro estudio, el hecho de no encontrar relación estadísticamente significativa entre la exposición y la respuesta puede ser debido a las limitaciones que, en el reclutamiento de pacientes, tiene ser un único centro y el limitado tamaño muestral. También a la alta variabilidad inter e intraindividual encontrada en las concentraciones, a la inclusión de dos pacientes con cáncer de esófago, la pobre correlación entre la tasa de respuesta y la supervivencia o a las diferencias en los regímenes posológicos, esquemas quimioterápicos y líneas de tratamiento, como estudio en práctica clínica que es. Por otro lado, para identificar concentraciones diana de mAb oncológicos, aunque comparar la exposición con el control de la enfermedad puede ser razonable, quizás no es la mejor opción<sup>1</sup>. Todo ello podría haber contribuido a que no se evaluara adecuadamente el efecto.

En conclusión, a pesar de la baja potencia estadística del análisis y, por tanto, la ausencia de significación, hemos encontrado como punto de corte para cetuximab que concentraciones superiores a 19 mg/l podrían

asociarse a una buena respuesta al tratamiento. Ayudando así al diseño de futuros estudios con un mayor tamaño muestral.

El avance en la monitorización de mAbs empleados en oncología debe venir de la mano de ensayos prospectivos multicéntricos, que permitan establecer la relación exposición-respuesta, un valor objetivo de eficacia por indicación y demostrar beneficio tras el aumento de dosis en pacientes con concentraciones bajas. Esto a su vez permitiría optimizar los tratamientos desde el punto de vista de la eficiencia.

## Financiación

Este trabajo fue apoyado por la Fundación Universidad Alfonso X el Sabio y el Grupo Santander, a través de la VIII Convocatoria Proyectos de Investigación (número de proyecto: 1.010.708).

## Agradecimientos

A todos los profesionales del Hospital Universitario Severo Ochoa que de una u otra manera han contribuido a que este proyecto se llevara a cabo.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Presentación en congresos

El trabajo ha sido previamente presentado al 66° Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en la categoría de Proyectos I+i.

## Aportación a la literatura científica

Cetuximab se usa en la práctica clínica desde 2004 para el tratamiento de diversas neoplasias, pero carecemos de un biomarcador predictor de su eficacia y de información relevante sobre su relación exposición-respuesta. En este sentido, este trabajo permite avanzar en la evidencia existente entre las concentraciones de cetuximab y su eficacia clínica, así como en la búsqueda de una concentración objetivo.

## Bibliografía

1. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021; Madrid, España: REDECAN; 2021.
2. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, *et al.* SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):46-54. DOI: 10.1007/s12094-018-02002-w
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2020 [consultado 17/10/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf)
4. Fracasso PM, Burris H, Arquette MA, Govidan R, Gao F, Wright LP, *et al.* A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res.* 2007;13(3):986-93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1542
5. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, Cohen R, Burtness B, Bos M, *et al.* Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):904-14. DOI: 10.1200/jco.2000.18.4.904
6. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB, *et al.* Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3234-43. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3234
7. Mathijssen RHJ, De Jong FA, Loos WJ, Van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *Oncologist.* 2007;12(8):913-23. DOI: 10.1634/theoncologist.12-8-913
8. Nolting A, Fox FE, Kovar A. Clinical drug development of cetuximab, a monoclonal antibody. En: Meibohm B, ed. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies in Drug Development.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2006:353-70.
9. 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(12):2020-36. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.015
10. Wang DD, Shuzhong Z, Hong Z, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(9):1012-24. DOI: 10.1177/0091270009337512
11. Oude Munnink TH, Henstra MJ, Segerink LJ, Movig KL, Brummeluis-Visser P. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies in inflammatory and malignant disease: Translating TNF- $\alpha$  experience to oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(4):419-31. DOI: 10.1002/cpt.211
12. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):4017-25. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.5362
13. Ferrer F, Fanciullino R, Milano G, Ciccolini J. Towards Rational Cancer Therapeutics: Optimizing Dosing, Delivery, Scheduling, and Combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(3):458-70. DOI: 10.1002/cpt.1954
14. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, *et al.* Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17(19):6329-37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1081
15. Pointreau Y, Azzopardi N, Ternant D, Calais G, Paintaud G. Cetuximab Pharmacokinetics Influences Overall Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Their Drug Monit.* 2016;38(5):567-72. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000321
16. Le Louedec F, Alix-Panabières C, Lafont T, Allal BC, Garrel R, Digue L, *et al.* Cetuximab pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in advanced head and neck carcinoma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1357-66. DOI: 10.1111/bcp.13907
17. Dirks NL, Nolting A, Kovar A, Meibohm B. Population pharmacokinetics of cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(3):267-78. DOI: 10.1177/0091270007313393

18. Jiang DM, Sim HW, Siu LL, Shapiro JD, Liu G, Jay T, *et al.* Cetuximab (Cet) clearance and survival in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2017;35(4\_suppl):699-699. DOI: 10.1200/jco.2017.35.4\_suppl.699
19. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, *et al.* Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: The randomized EVEREST study. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2861-68. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.9243
20. Becher F, Ciccolini J, Imbs DC, Marin C, Fournel CI, 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 OPEN. *Sci Rep.* 2017;7(2714):1-11. DOI: 10.1038/s41598-017-02821-x
21. Strik AS, Wang YMC, Ruff IE, Yashar W, Messmer BT, Mould DR. Individualized Dosing of Therapeutic Monoclonal Antibodies-a Changing Treatment Paradigm? *AAPS J.* 2018;20(99):1-10. DOI: 10.1208/s12248-018-0257-y
22. Vande Castele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;153:835-57. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.031
23. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, Van den Reek J, Temmerman L, Boonen H, *et al.* Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis a step toward personalized treatment. *JAMA Dermatology.* 2015;151(6):616-22. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.5479
24. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YH, Hsieh CW, *et al.* Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):1-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203893
25. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, *et al.* Key findings towards optimising adalimumab treatment: The concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):513-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204172
26. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, *et al.* Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015;148:1320-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
27. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D, *et al.* Therapeutic drug monitoring in cancer: Are we missing a trick? *Eur J Cancer.* 2014;50:2005-09. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.013
28. Hanley J, Negassa A, Edwardes M, Forrester J. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *Am J Epidemiol.* 2003;157(4):364-75. DOI: 10.1093/aje/kwf215
29. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer.* 2003;89(2):232-8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601118
30. Committee for Medicinal Products for Human Use. Erbitux EPAR-Scientific Discussion. Initial Marketing-Authorisation Documents [Internet]. European Medicine Agency. 2006 [consultado 17/10/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/erbitux-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/erbitux-epar-scientific-discussion_en.pdf)