



Monitorización Farmacocinética de fármacos biológicos

Patricio Más Serrano
Unidad de Farmacocinética Clínica
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario de Alicante

Bilbao. 4 de octubre de 2012



/ CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA /



UN PACIENTE, UNA HISTORIA

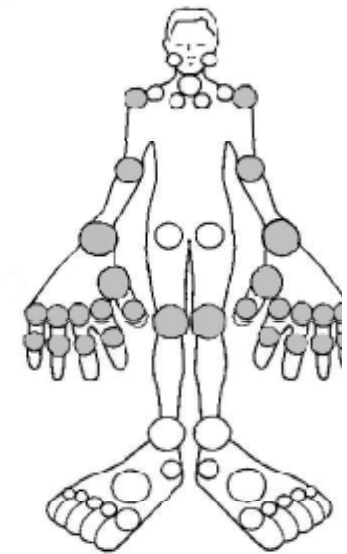
/
BILBAO DEL
2 AL 5 DE OCTUBRE
DE 2012 /

+ Características de fármacos biológicos

- Los fármacos biológicos son macromoléculas proteicas producidas en un organismo vivo.
- De gran PM, tremendamente complejos y con posible heterogeneidad
 - Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria; modificaciones post-traduccionales
- Propiedades farmacocinéticas complejas
- Cualquier fármaco biológico es potencialmente inmunogénico

+ Monitorización biológicos

- Evaluación de eficacia
 - Marcadores
 - DAS28
 - HAQ
 - Escalas de intensidad de dolor
 - Otras
 - Monitorización farmacocinética del infliximab





EDITORIAL

Are we ready for therapeutic drug monitoring of biologic therapeutics?

Charlotte LM Krieckaert*¹ and Willem F Lems^{1,2}

Condiciones monitorización PK

- Intervalo terapéutico estrecho
- Eficacia y seguridad es difícil de valorar clínicamente
- Variabilidad PK interindividual (Vd y Cl)
- Relación cuantitativa entre Cp-respuesta
- Efectos tóxicos no separables de los signos y síntomas tratados y no reconocidos clínicamente
- Aparición de efectos tóxicos a dosis terapéuticas
- Disponibilidad de Técnica analítica



arthritis
research&therapy

Editorial

- Covariables
 - Inmunogenicidad
 - Fcos concomitantes
- Efecto de clase

+ PK infliximab

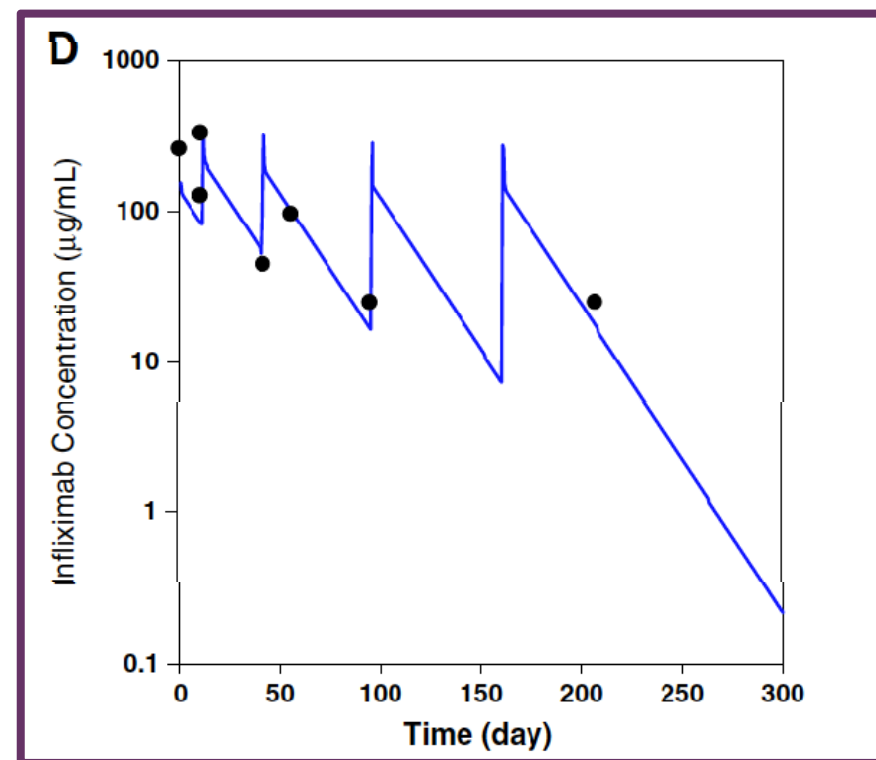
■ Modelo bicompartimental

■ Pacientes

- CL: 5.43 (0.15) mL/kg/d
- V(1): 54.2 (1.15) mL/kg
- V(2): 29.2 (2.03) mL/kg
- Q: 3.52 (0.71) mL/kg/d.

■ Covariables

- Sexo
- Albúmina
- Ac-anti-IFX
- Peso
- Corticoides
- Otros inmunomoduladores



+ PK infliximab

Eur J Clin Pharmacol (2009) 65:1211–1228
DOI 10.1007/s00228-009-0718-4

PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION

Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis

Adedigbo A. Fasanmade • Omoniyi J. Adedokun •
Joyce Ford • Danika Hernandez • Jewel Johannis •
Chuanpu Hu • Hugh M. Davis • Honghui Zhou

$$CL = 0.407 * \left(\frac{ALB}{4.1} \right)^{-1.54} * (1.471)^{ATI} * (0.764)^{SEX}$$

$$V_1 = 3.29 * \left(\frac{WGT}{77} \right)^{0.538} * (0.863)^{SEX}$$

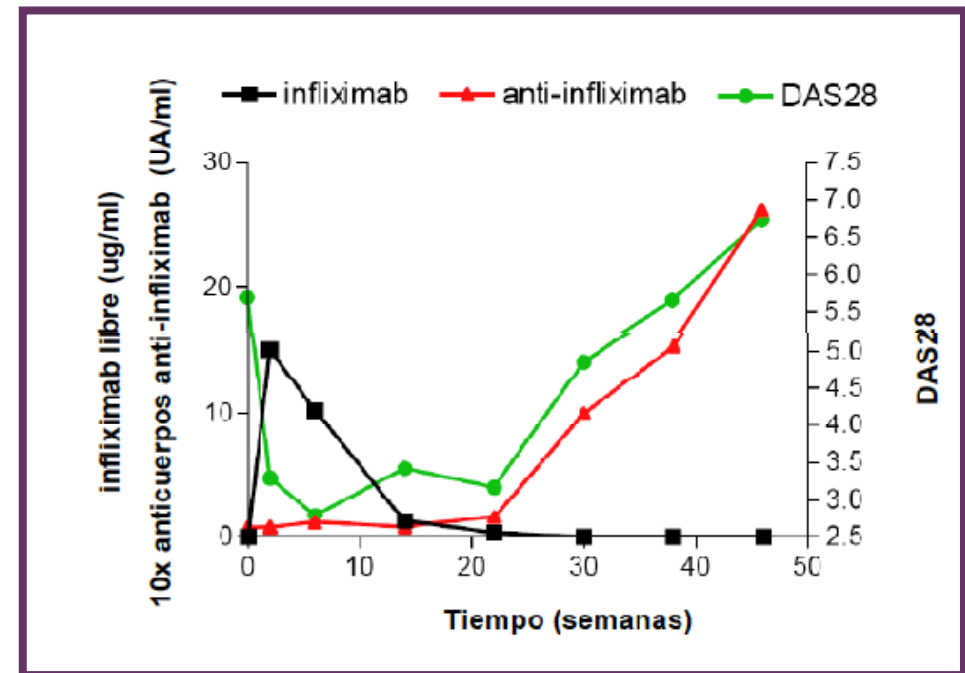
$$Q = 7.14$$

$$V_2 = 4.13$$



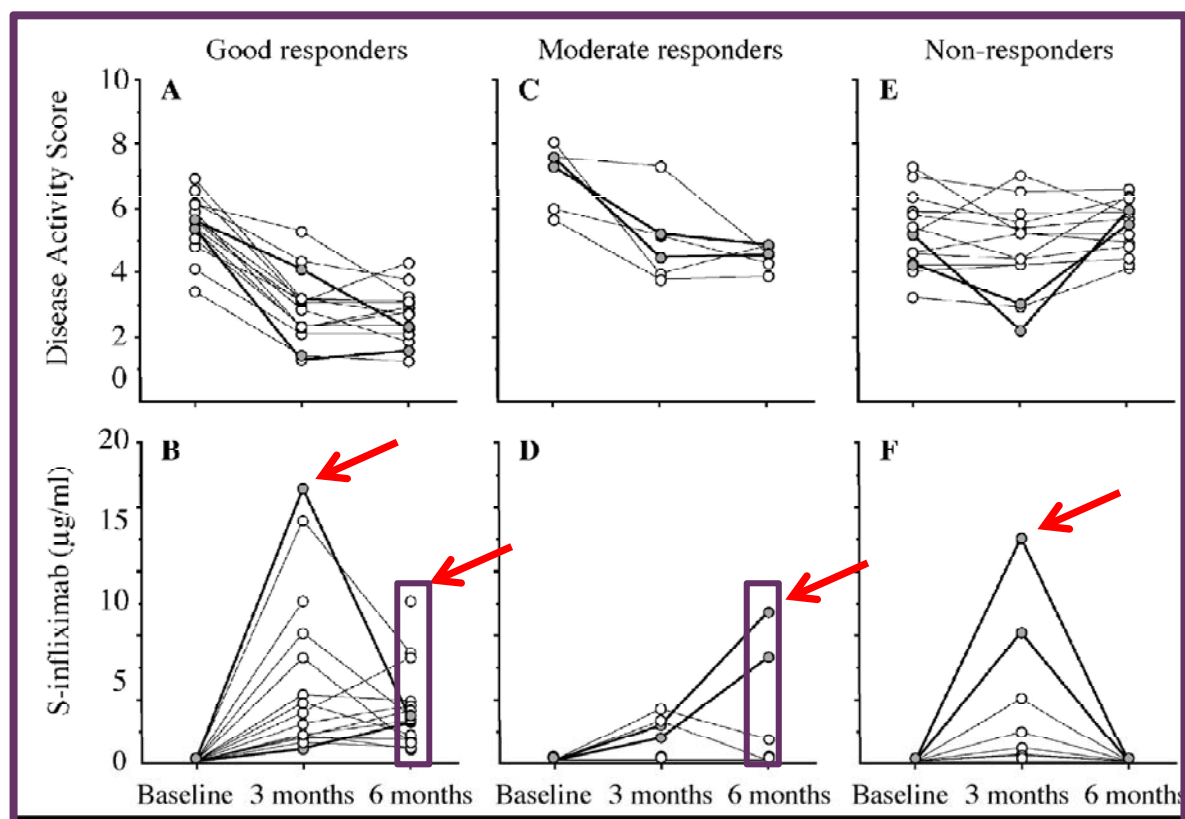
+ Monitorización PK

- Correlación entre Cp infraterapéuticas y pérdida de respuesta clínica
- Anticuerpos anti-fármaco → pérdida parcial o total de eficacia de la terapia



Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis.

Timothy R.D.J. Radstake¹, MD, PhD; Morten Svenson², PhD; Agnes M. Eijsbouts³, MD, PhD; Frank H.J. van den Hoogen³, MD, PhD; Christian Enevold²; Piet L.C.M. van Riel¹, MD, PhD; Klaus Bendtzen², MD, DMSc



Alta variabilidad Cp

+ Relación Cp y eficacia clínica

Table 2. Correlation between observed disease activities, DAS28 scores and trough levels of infliximab and adalimumab over time.

		Infliximab (N = 35)			Adalimumab (N = 34)		
		Baseline	3 months	6 months	Baseline	3 months	6 months
Clinical response		Number of patients					
Good	-		11 (31%)	15 (43%)	-	17 (50%)	16 (47%)
Moderate	-		9 (26%)	6 (17%)	-	7 (21%)	8 (24%)
No	-		15 (43%)	14 (40%)	-	10 (29%)	10 (29%)
		DAS28					
Good		5.5 ± 0.9	2.9 ± 0.7	2.7 ± 0.8	5.7 ± 0.9	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.6
Moderate		7.0 ± 1.0	4.9 ± 1.3	4.5 ± 1.0	6.0 ± 1.3	3.6 ± 1.1	3.7 ± 0.8
No		5.2 ± 1.2	4.7 ± 1.4	5.4 ± 0.8	5.6 ± 1.0	4.9 ± 1.0	4.9 ± 0.5
		Serum trough levels of drug (µg/ml)					
Good	<0.2	3.1 (0.8-17)	2.7 (0.9-10)	<0.2	31 (3-151)	32 (3-150)	
Moderate	<0.2	1.9 (0-5)	0.8 (0-9)	<0.2	12 (7-138)	14 (2-41)	
No	<0.2	0.2 (0-14)	0 (0-0)	<0.2	2 (0-7)	1 (0-0)	

Clinical responses were recorded using the EULAR response criteria. Data are displayed as Means ± SD's.



EXTENDED REPORT

Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis

G J Wolbink, A E Voskuyl, W F Lems, E de Groot, M T Nurmohamed, P P Tak, B A C Dijkmans, L Aarden

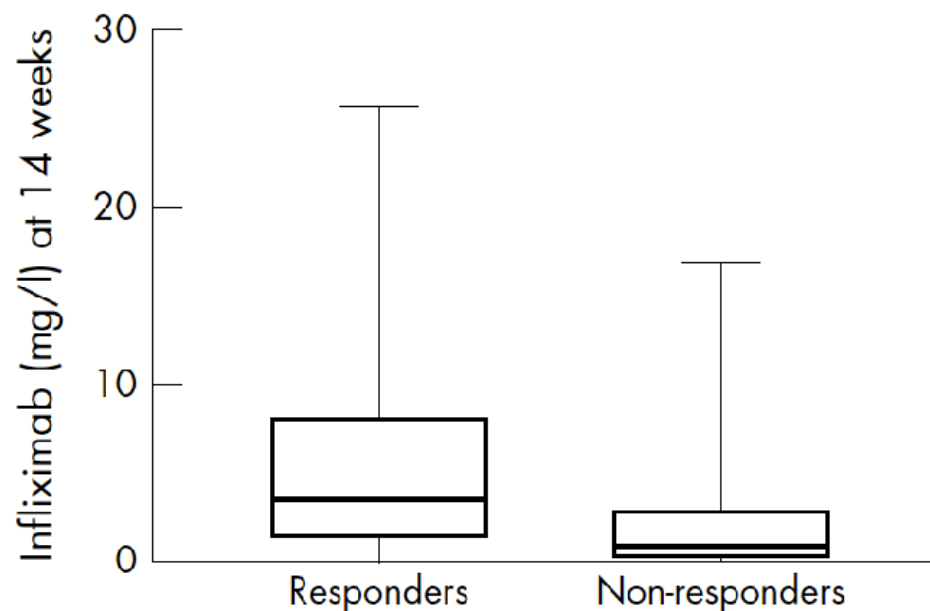


Figure 3 Serum trough infliximab levels in patients with RA treated with infliximab according to clinical response at 14 weeks.



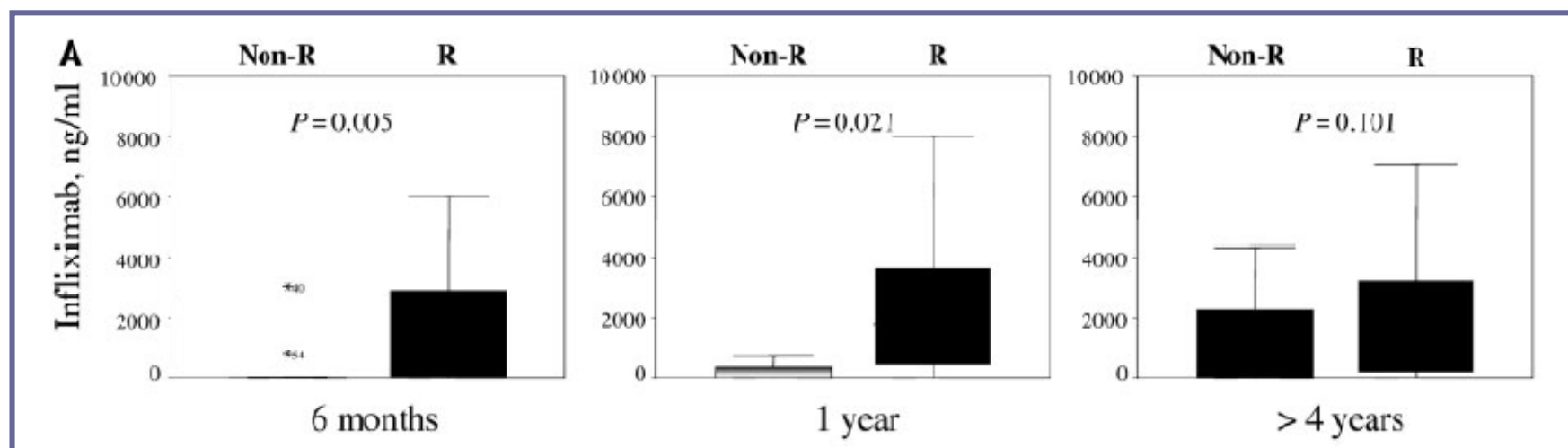
Table 1 Clinical response of patients with low, intermediate, and high serum trough infliximab levels at 14 weeks

Clinical response	Serum trough infliximab levels at 14 weeks			Significance
	Low (0–1.2 mg/l)	Intermediate (1.3–4.7 mg/l)	High (5.0–25.8 mg/l)	
Mean DAS28, t=0	6.4	6.1	5.8	NS
Mean CRP, t=0	49	29	17	*
EULAR responders (%)	50	90	88	*
Mean change in DAS28 between				
0–2 Weeks	–1.3	–1.2	–1.1	NS
2–6 Weeks	–0.4	–0.7	–1.0	NS
6–14 Weeks	0.9	–0.1	–0.2	*
0–14 Weeks	–0.9 (–1.4)	–2.0 (–1.3)	–2.4 (–1.4)	*

*Indicates statistical significance, NS indicates no statistical significance.

+ Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

Dora Pascual-Salcedo¹, Chamaida Plasencia², Susana Ramiro¹, Laura Nuño², Gema Bonilla², Daniel Nagore³, Ainhoa Ruiz del Agua³, Antonio Martínez³, Lucien Aarden⁴, Emilio Martín-Mola² and Alejandro Balsa²





CONCISE REPORT

Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation

Mirjam K de Vries, Gerrit Jan Wolbink, Steven O Stapel, Henk de Vrieze, J Christiaan van Denderen, Ben A C Dijkmans, Lucien A Aarden, Irene E van der Horst-Bruinsma

Ann Rheum Dis 2007;**66**:1252–1254. doi: 10.1136/ard.2007.072397

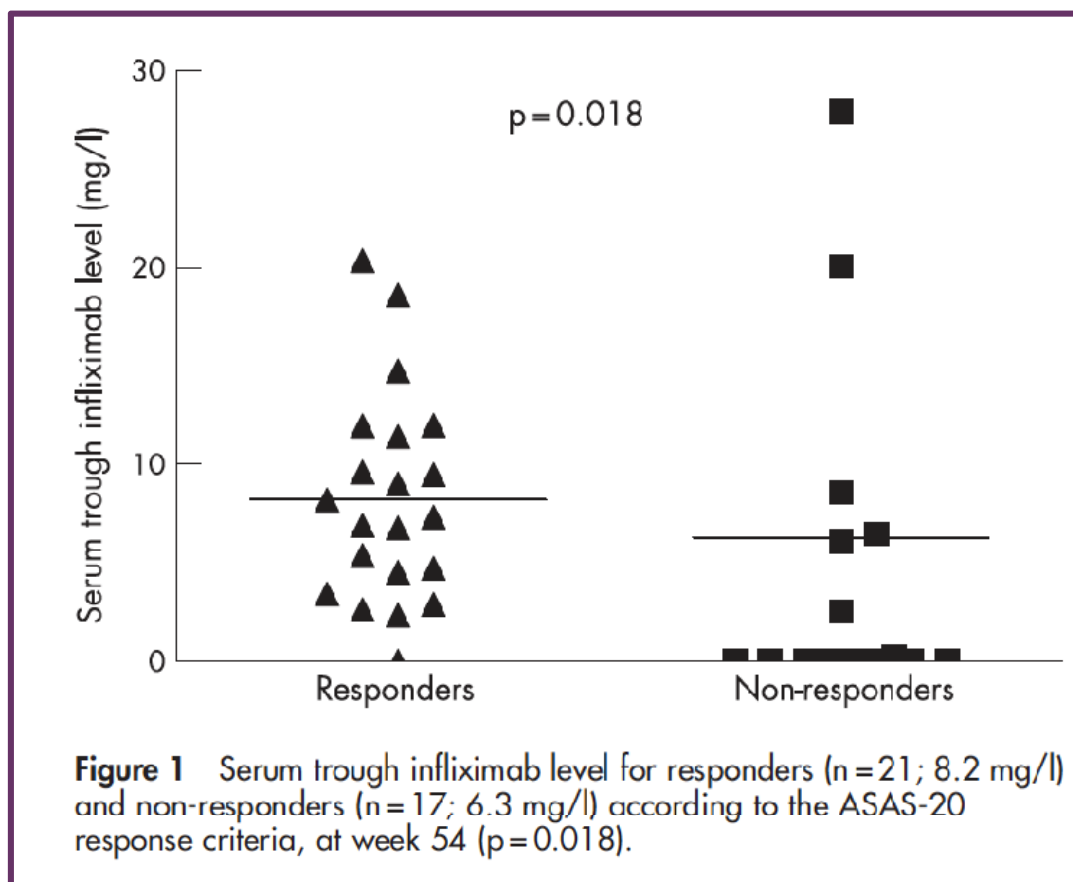
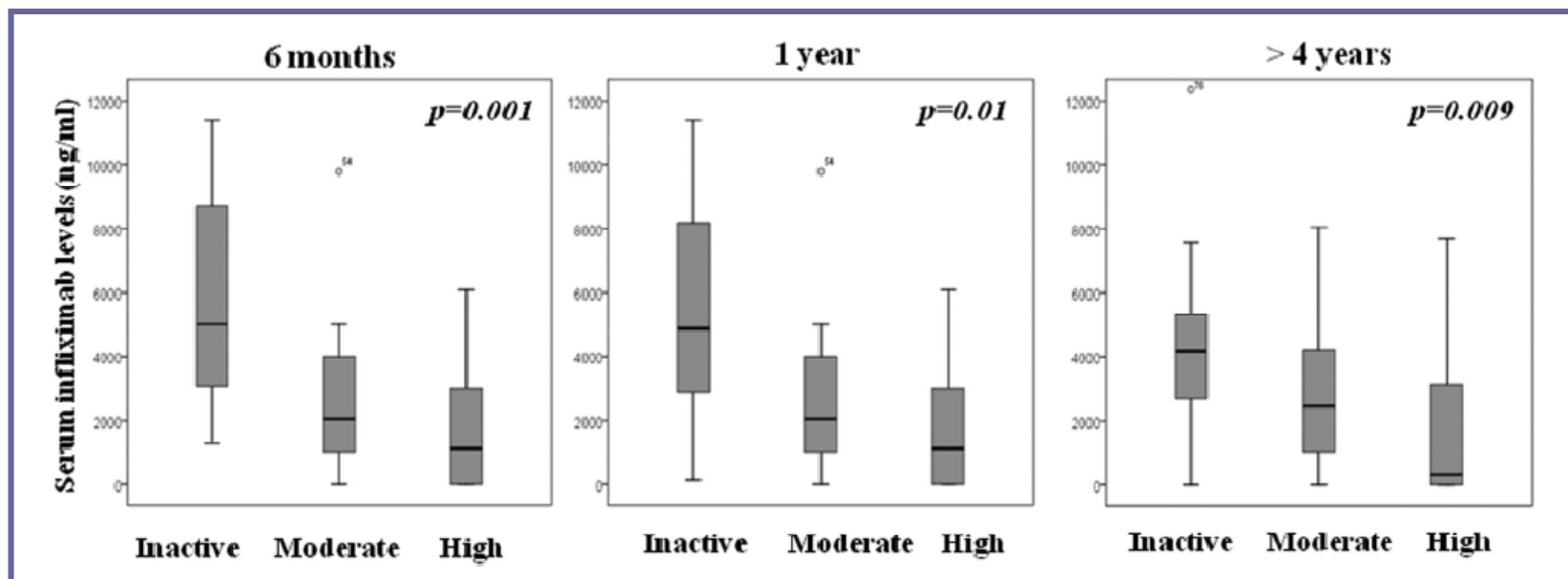


Figure 1 Serum trough infliximab level for responders (n=21; 8.2 mg/l) and non-responders (n=17; 6.3 mg/l) according to the ASAS-20 response criteria, at week 54 (p=0.018).

+ Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab

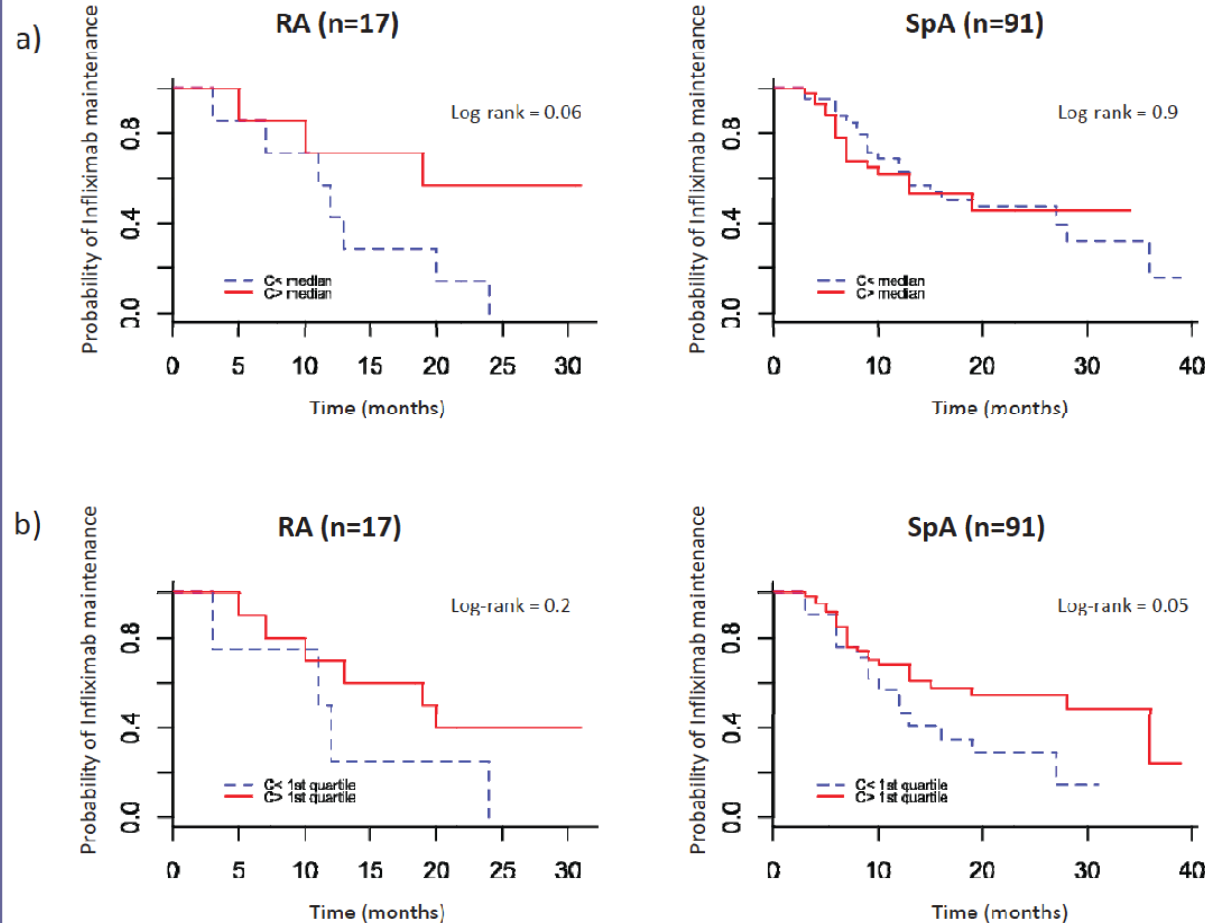
Chamaida Plasencia,¹ Dora Pascual-Salcedo,² Laura Nuño,¹ Gema Bonilla,¹ Alejandro Villalba,¹ Diana Peiteado,¹ Jesús Díez,³ Daniel Nagore,⁴ Ainhoa Ruiz del Agua,⁴ Rosario Moral,² Emilio Martín-Mola,¹ Alejandro Balsa¹





Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases

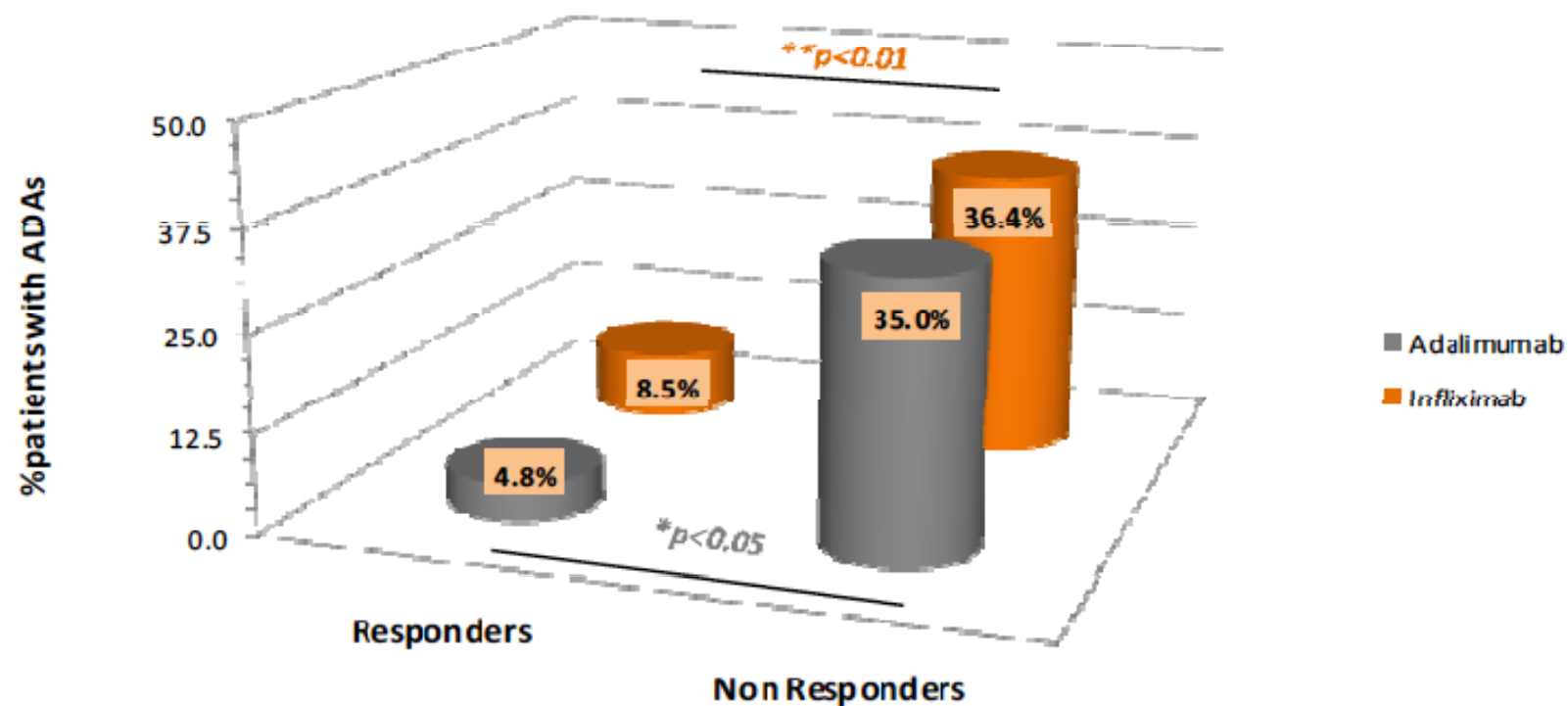
Emilie Ducourau^{1,2†}, Denis Mulleman^{1,2*†}, Gilles Paintaud^{1,3}, Delphine Chu Miow Lin^{1,2}, Francine Lauféron^{1,2}, David Ternant^{1,3}, Hervé Watier^{1,4} and Philippe Goupille^{1,2}



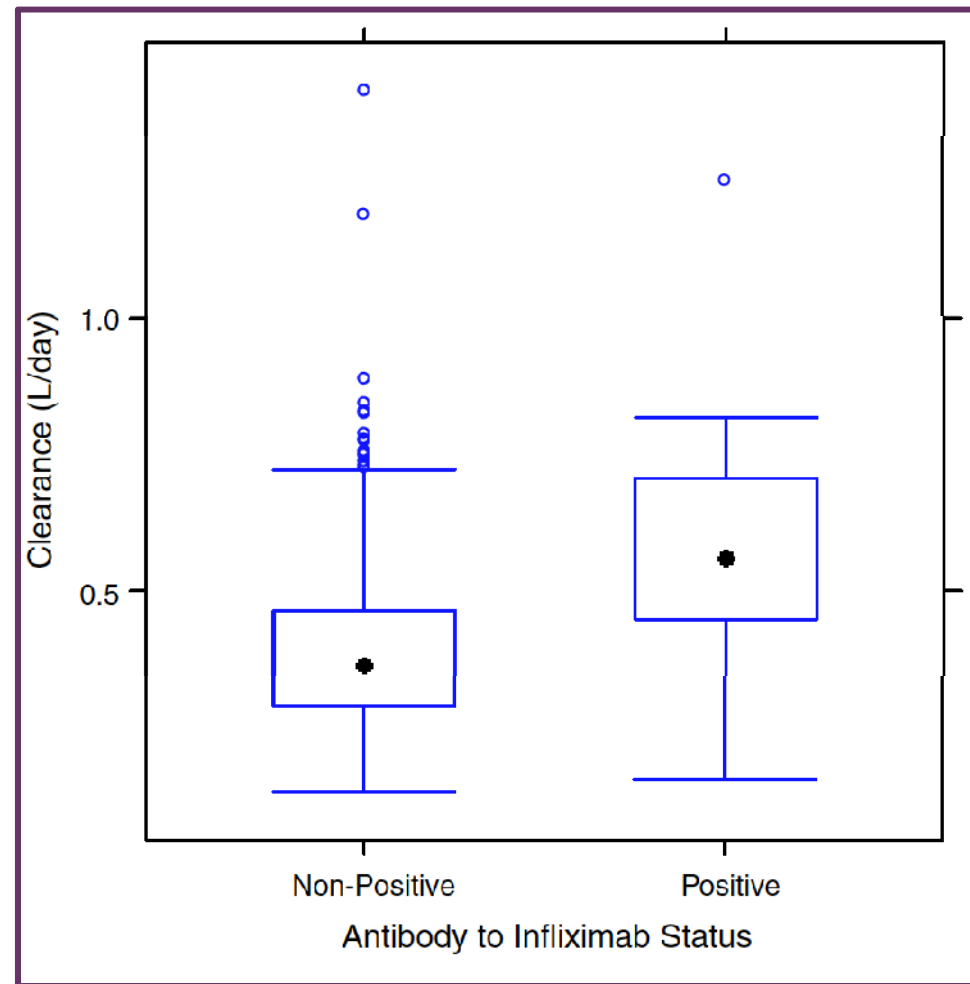
C_{media} : 3,2 mg/L

$C_{1^{\text{er}} \text{ cuartil}}$: 0,05 mg/L

+ Relación Ac-Anti-IFX



+ Relación Ac-Anti-IFX y Cl IFX





CONCISE REPORT

Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation

Mirjam K de Vries, Gerrit Jan Wolbink, Steven O Stapel, Henk de Vrieze, J Christiaan van Denderen, Ben A C Dijkmans, Lucien A Aarden, Irene E van der Horst-Bruinsma

Ann Rheum Dis 2007;**66**:1252–1254. doi: 10.1136/ard.2007.072397

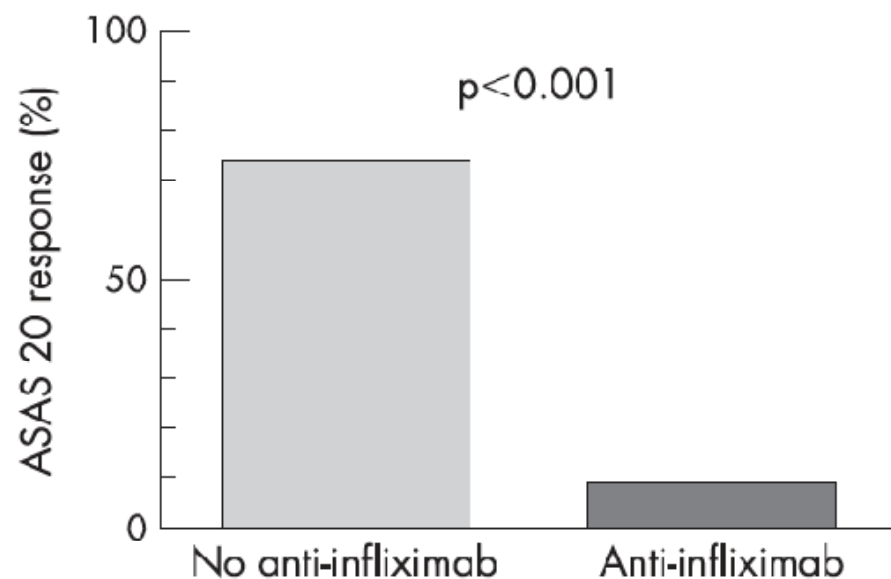
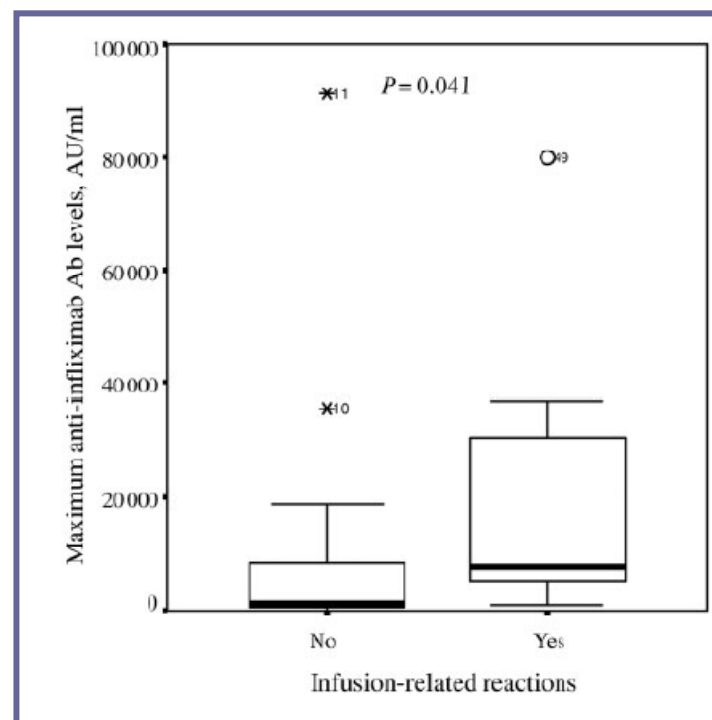
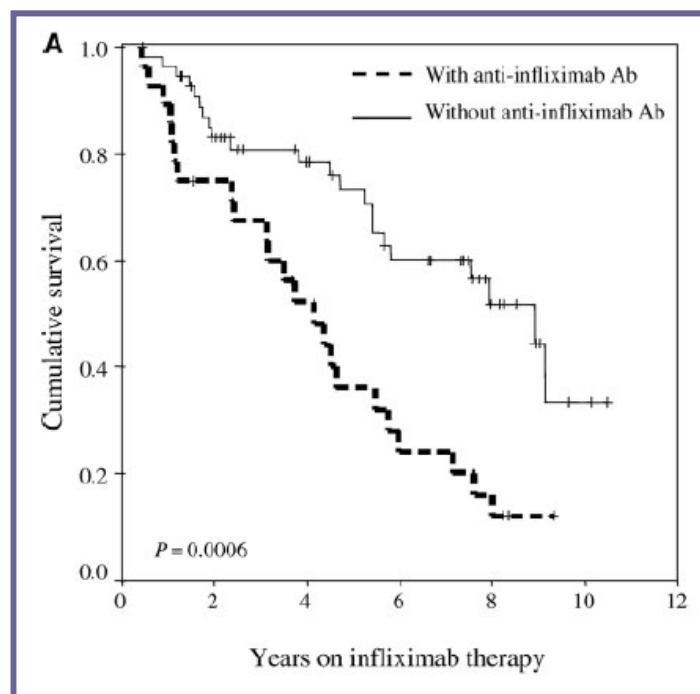


Figure 2 Percentage of patients (n = 38) with (9%) and without (74%) ATI fulfilling ASAS-20 response criteria at week 54 *p < 0.001).

+ Relación Ac-Anti-IFX y RA

Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

Dora Pascual-Salcedo¹, Chamaida Plasencia², Susana Ramiro¹, Laura Nuño², Gema Bonilla², Daniel Nagore³, Ainhoa Ruiz del Agua³, Antonio Martínez³, Lucien Aarden⁴, Emilio Martín-Mola² and Alejandro Balsa²



+ Relación Ac-Anti-IFX y RA

Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab

Chamaida Plasencia,¹ Dora Pascual-Salcedo,² Laura Nuño,¹ Gema Bonilla,¹ Alejandro Villalba,¹ Diana Peiteado,¹ Jesús Díez,³ Daniel Nagore,⁴ Ainhoa Ruiz del Agua,⁴ Rosario Moral,² Emilio Martín-Mola,¹ Alejandro Balsa¹

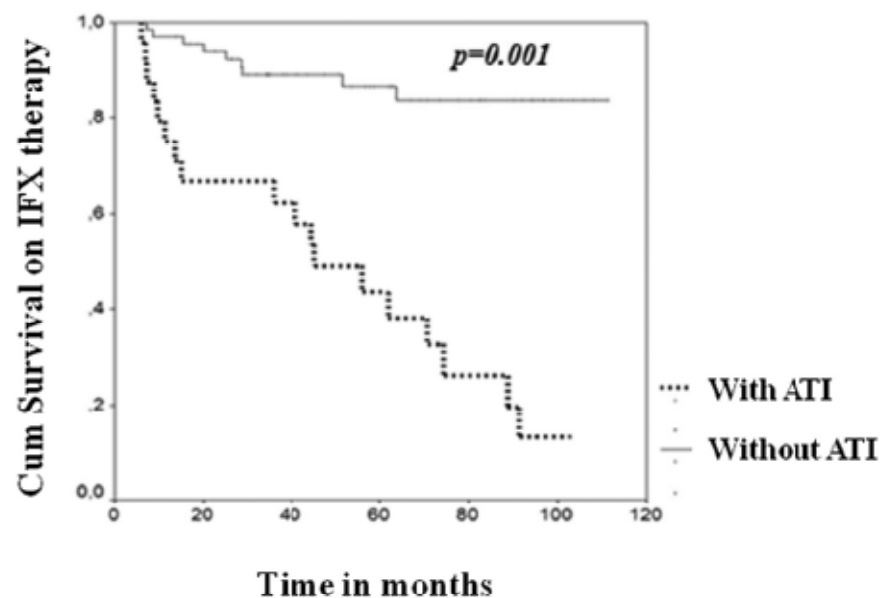


Figure 3 The infliximab survival curve in the patients with spondyloarthritis with/without ATI. Mean drug survival was shorter in the patients with ATI than in those without ATI (4.25 years, 95% CI 3.06 to 5.43 vs 8.19 years, 95% CI 7.54 to 8.85; $p=0.001$).

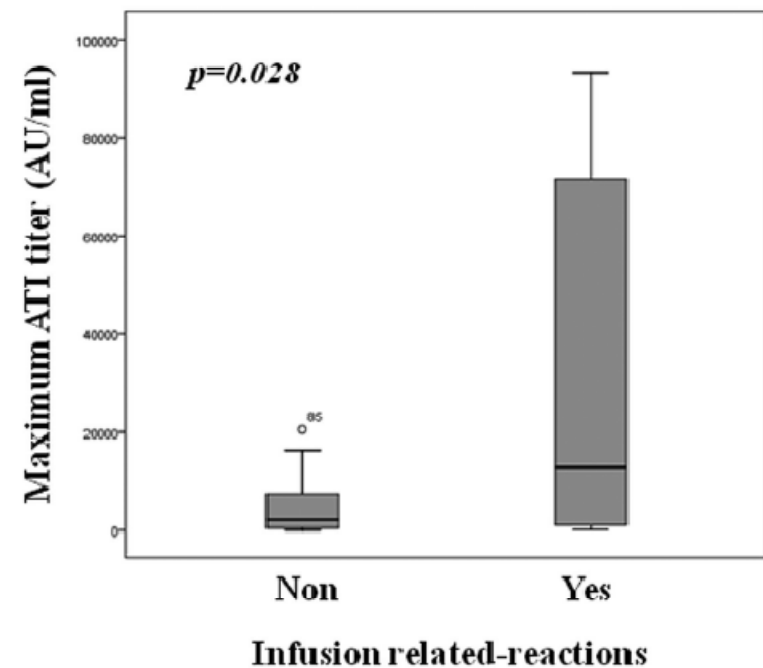


Figure 4 The maximum anti-infliximab antibody (ATI) levels in the patients who developed or did not develop infusion-related reactions. The data are presented as interquartile ranges (75th centile, upper edge of the box; 25th centile, lower edge of the box; 50th centile, midline of the box).

+ Limitaciones

- Tamaño muestral
- No estudios de PK
- Variabilidad en las técnicas analíticas utilizadas
- Variables de eficacia

+ Técnica analítica

- ELISA propios
- RIA
- Inmunoensayo tipo ELISA (sandwich)



Características del ensayo.

Especificidad	100%
Sensibilidad	94%
Límite de detección	2 ng/mL
Precisión intra-ensayo	<7%
Precisión inter-ensayo	<12%
Exactitud (%recuperación)	>99%
Cut-off	53ng/mL

Fármaco circulante	Interpretación
<0,053 mcg/ml	Ausencia total de fármaco
0.053 - 1,5 mcg/ml	Concentración baja de fármaco
>1,5 mcg/mL	Valores normales

+ Condiciones monitorización PK

- Intervalo terapéutico estrecho
 - $C_p > 1.3-1.5 \text{ mg/L}$
- Eficacia y seguridad es difícil de valorar clínicamente
- Variabilidad PK interindividual (V_d , k_{el} y Cl)
 - Variabilidad C_p obtenidas a igualdad de pauta
- Relación cuantitativa entre concentración-respuesta
 - Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos
- Efectos tóxicos no separables de los signos y síntomas tratados y no reconocidos clínicamente
- Aparición de efectos tóxicos a dosis terapéuticas
- Disponibilidad de Técnica analítica
 - Determinación C_p infliximab y Ac-Anti-IFX

+

...y ahora qué?



+ Pautas posológicas de Fármacos biológicos

Fármaco	Posología	Vida media	PVP	Vía	PRAXIS* Coste semestral**	Estimación coste anual
Infliximab (Remicade®)	3-5 mg/Kg (sem 0, 2 y 6, después cada 8 sem)	8-9 días	615 € / 100mg	iv (Hospital de día)	7.241 € / paciente	12.296 € / paciente***
Adalimumab (Humira®)	40 mg cada 2 sem	10-20 días	524,65 € / 40 mg	sc	7.569 € / paciente	12.592 € / paciente
Etanercept (Enbrel®)	25 mg dos veces a la sem o 50 mg cada semana	4-5 días	246,2 € / 50 mg	sc (reconstituido por el paciente)	6.663 € / paciente	11.818 € / paciente
Rituximab (Mabthera®)	Ciclo de 1000 mg días 1 y 15. Dos ciclos en un semestre.	22 días	1.247€ / 500mg	iv (Hospital de día)	N/A	4.988 € / paciente

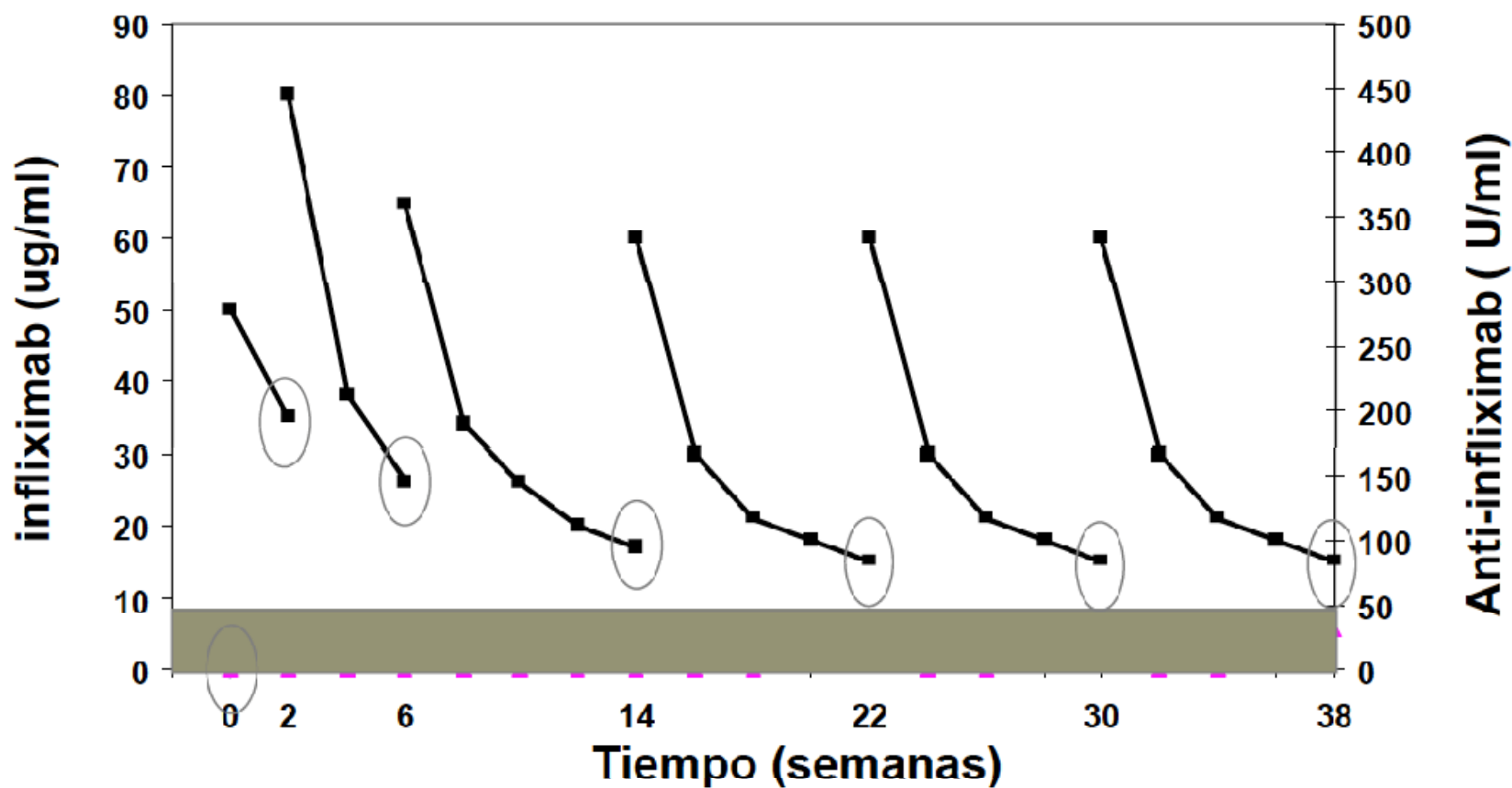
*1111 historias clínicas de 41 hospitales en 2006

**Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (Estudio PRAXIS). C. Rubio Terrés et al. Farm Hosp 2007, 31: 78-92.

***Proyección anual supuesto un paciente de 60 kg a 4 mg/Kg.

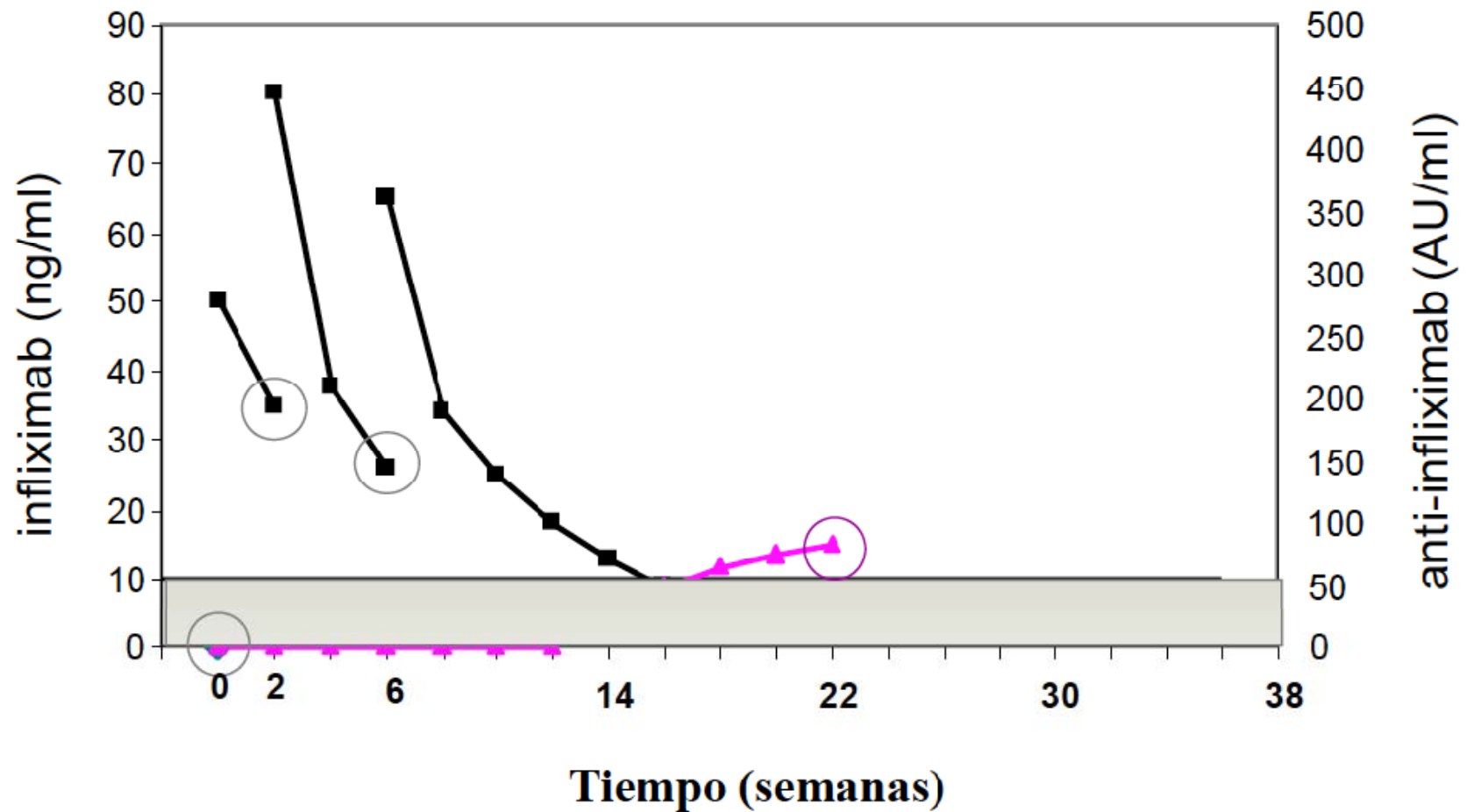
+ Monitorización PK infliximab

Tratamiento cada 8-9 semanas, sin aparición de anticuerpos y fármaco en niveles terapéuticos



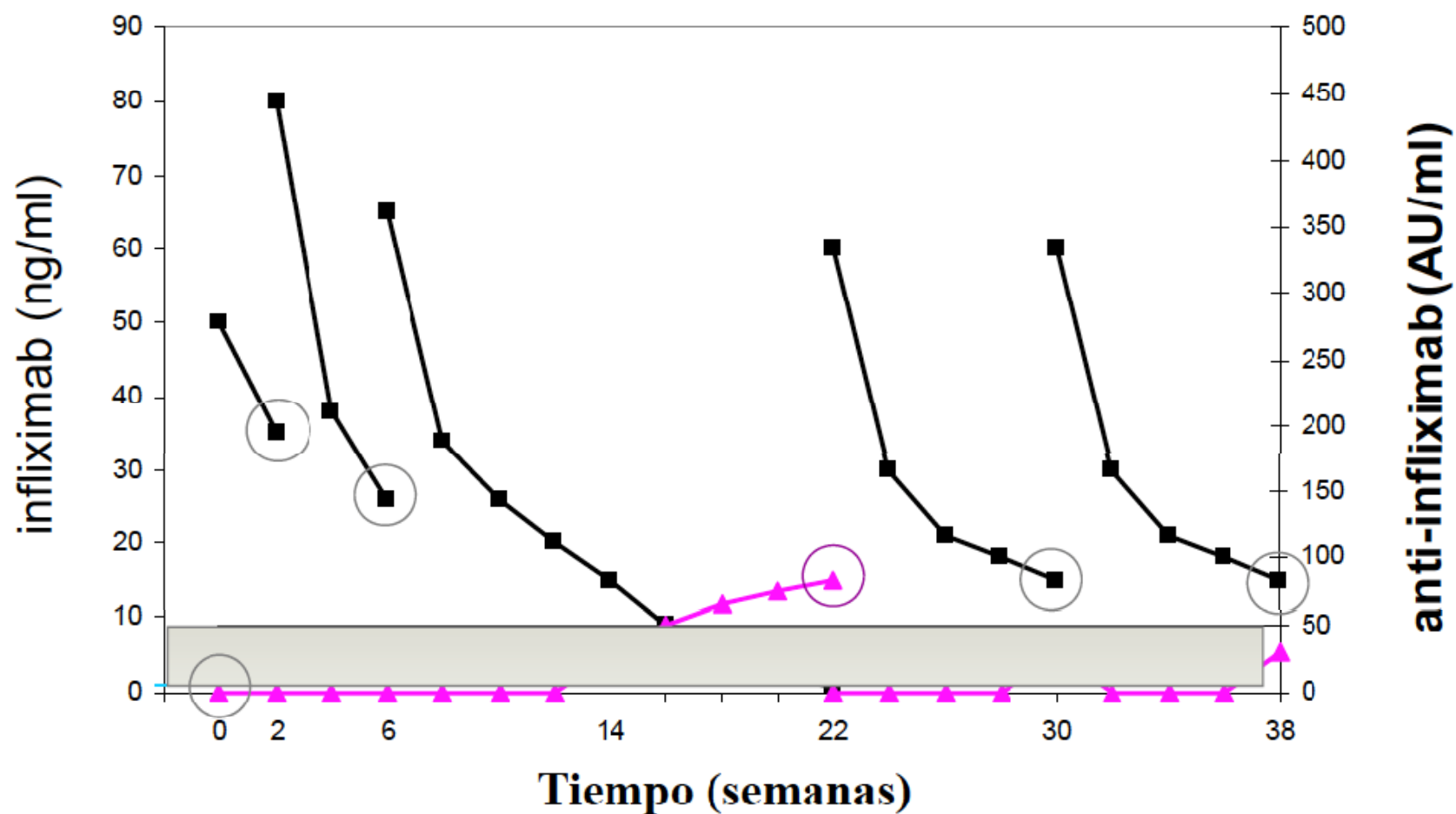
+ Monitorización PK infliximab

Si el tratamiento es mayor de 8 semanas...



+ Monitorización PK infliximab

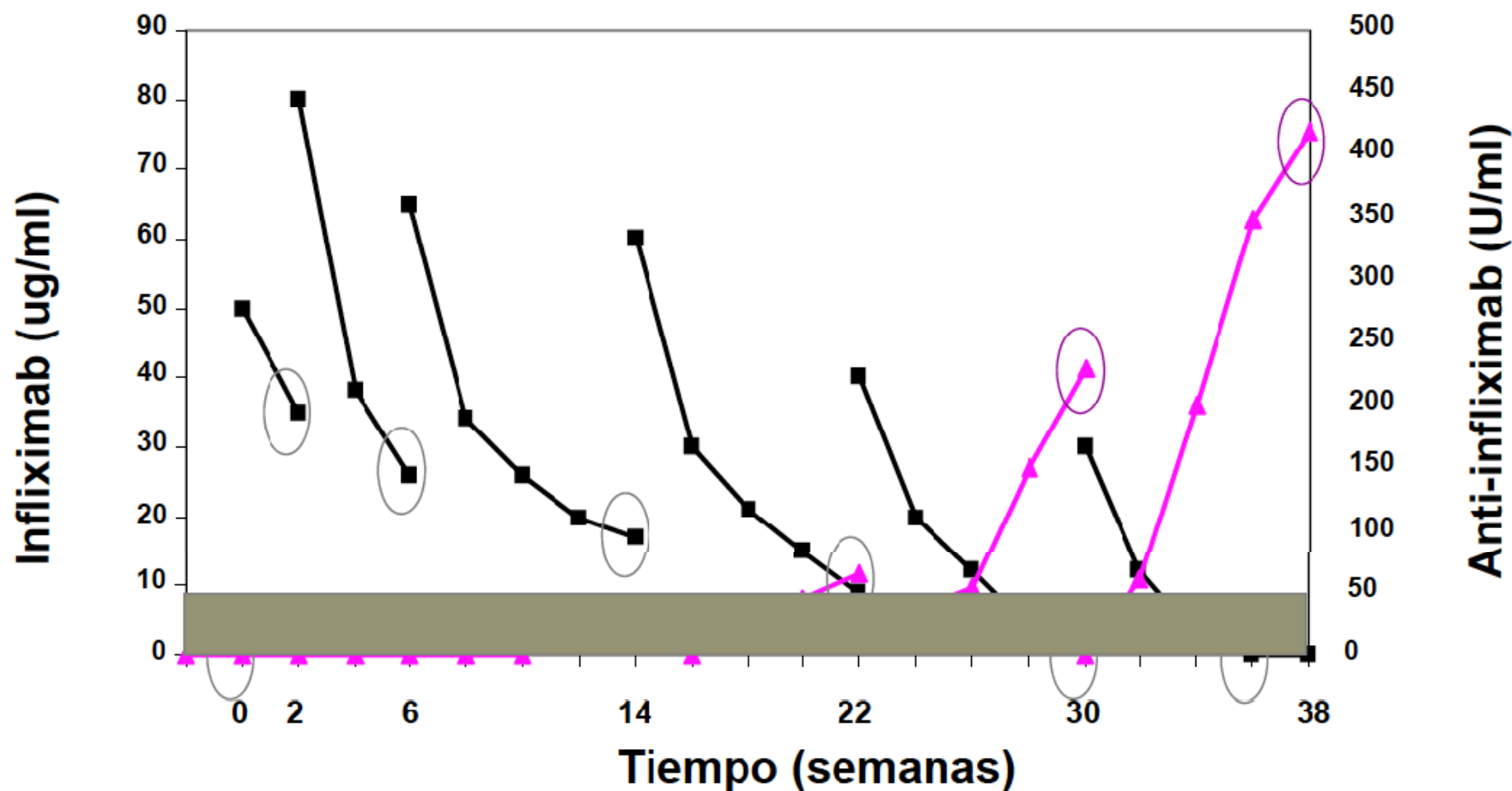
Pero, si el tratamiento vuelve a ser cada 8-9 semanas...



+ Monitorización PK infliximab

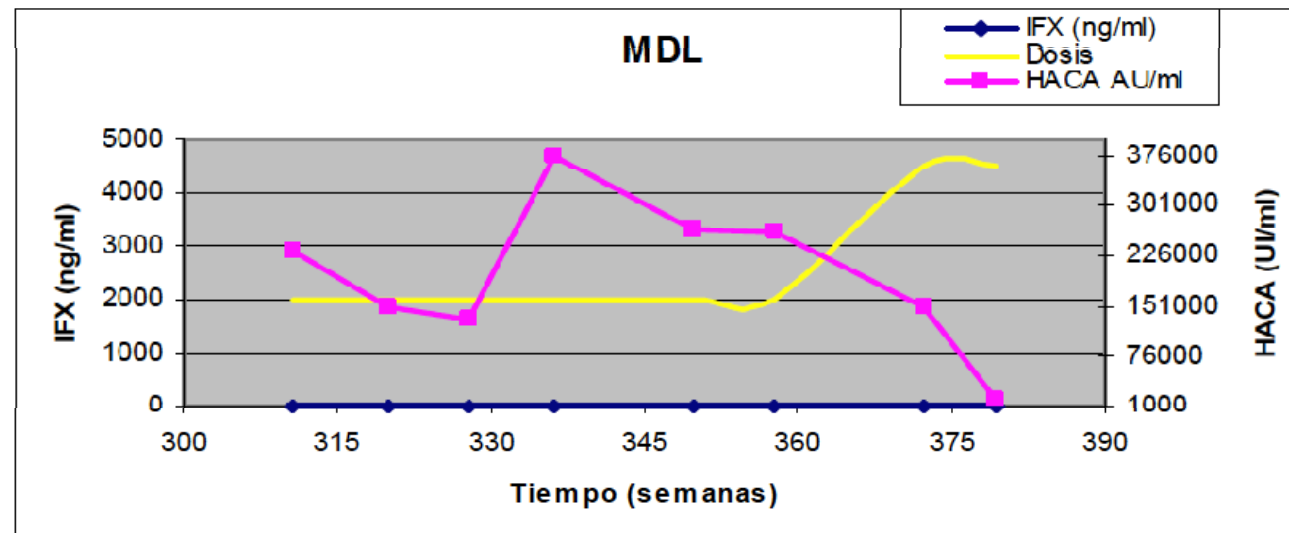
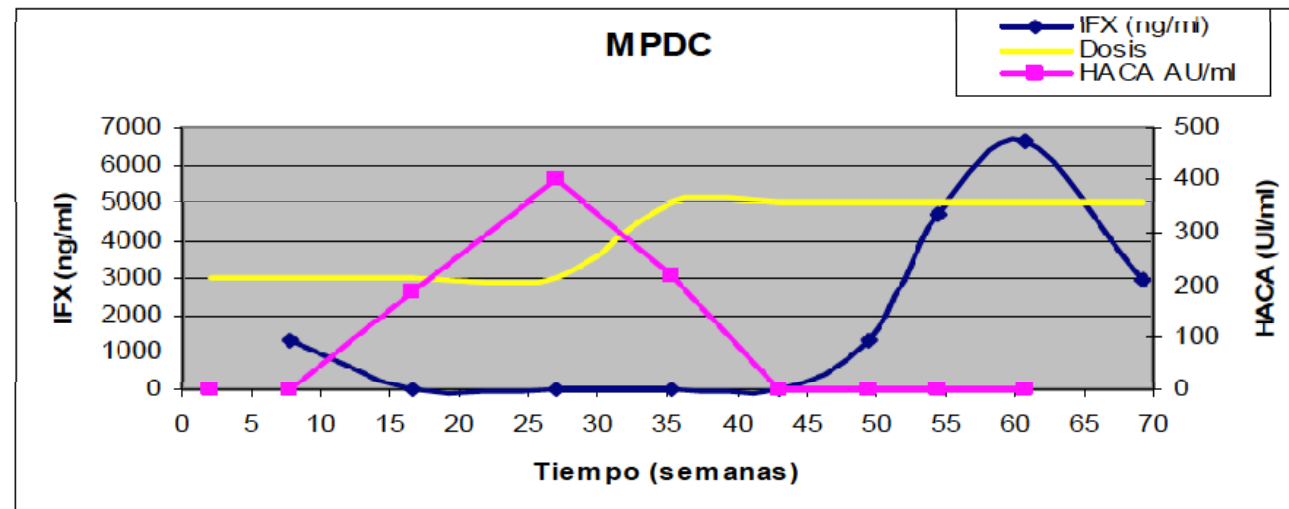


Tratamiento cada 8-9 semanas, en la cuarta infusión aparecen anticuerpos y el fármaco es subterapéutico



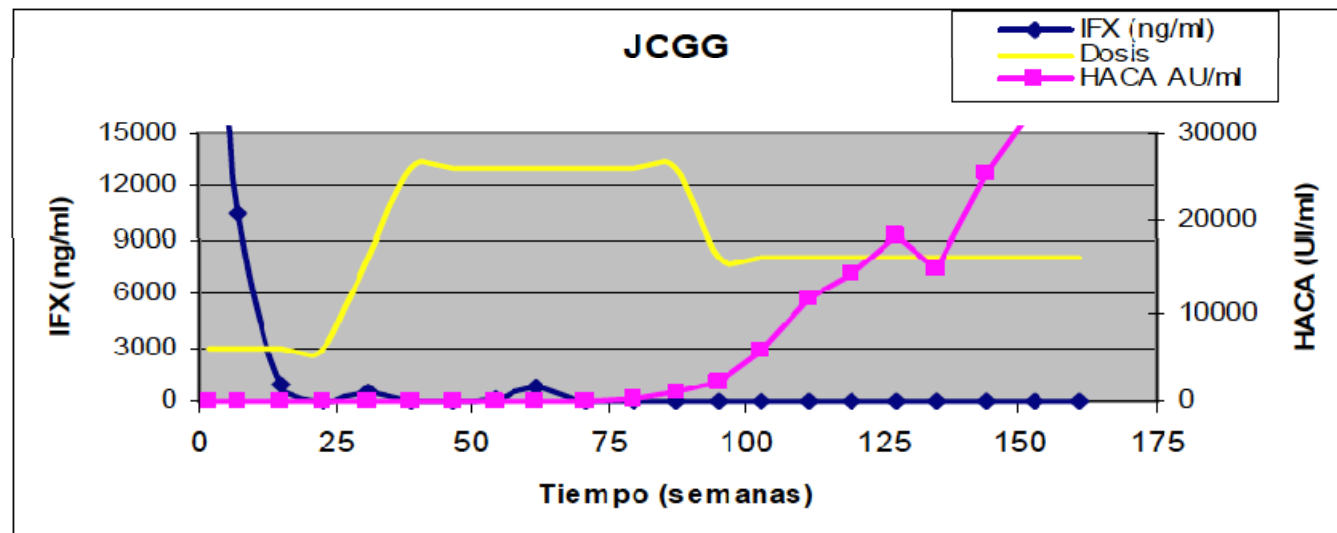
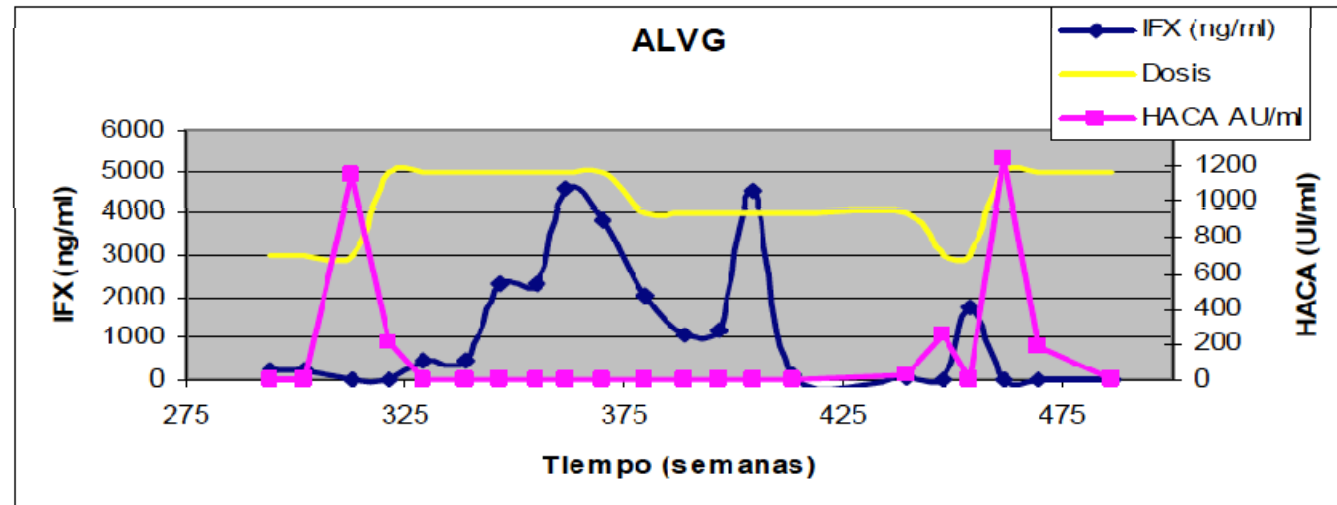
+ Monitorización PK en práctica

■ Aumento dosis → aumento Cp y disminución de Ac-anti-IFX



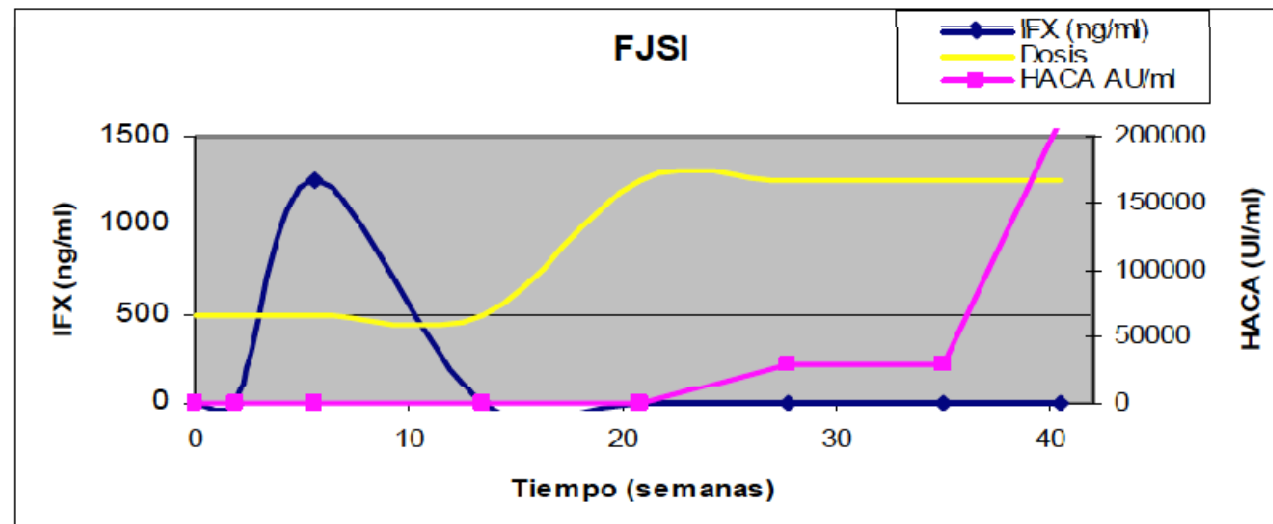
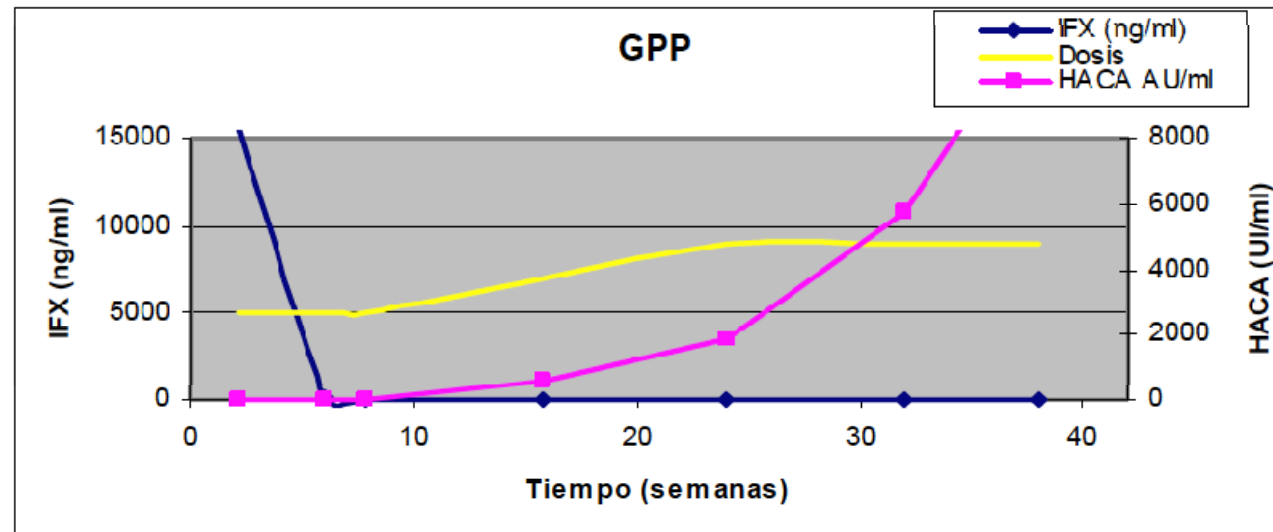
+ Monitorización PK en práctica

■ Disminución
dosis →
aumento de
Ac-anti-IFX



+ Monitorización PK en práctica

■ Aumento
dosis →
aumento de
Ac-anti-IFX



+ Conclusiones

- Gran variabilidad PK y PD
- Existe una correlación entre C_p y eficacia
- Existe una correlación entre Ac-anti-IFX y eficacia/toxicidad
- Aumento del Cl del IFX en presencia de Ac-Anti-IFX
- Modelos PK
- Individualización pauta posológica de infliximab



Muchas Gracias

+

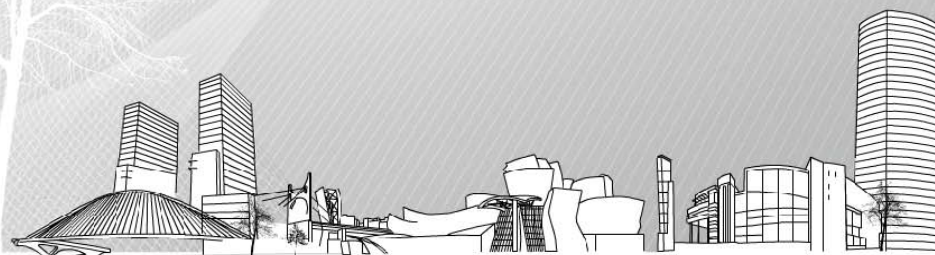
¿...preguntas...?





57

/ CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA /



UN PACIENTE, UNA HISTORIA

/ BILBAO DEL
2 AL 5 DE OCTUBRE
DE 2012 /



Muchas Gracias





+ Análisis pautas posológicas

■ AR, EA, ...

	Peso	Dosis (mg)	Dosis (mg/kg)
Media	70.9	333.3	4.7
DS	8.5	86.5	1.1
Mínimo.	43	200	2.2
Max	118	500	8.3