



*Miguel Hernández*

FACULTAD DE FARMACIA

## GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

---

MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES  
DEL INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB EN PACIENTES  
CON ARTRITIS REUMATOIDE O ESPONDILITIS AN-  
QUILOSANTE

Presentado por:

Paula Galbán Filgueira

Tutores:

Dra. Amelia Ramón López

Dr. Jose Ricardo Nalda Molina

Alicante, 18 Enero 2022

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
5. CONCLUSIÓN.....	41
6. BIBLIOGRAFÍA.....	42



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias autoinmunes tienen una prevalencia estimada en la población occidental entre un 5 y 7%. Son enfermedades crónicas y altamente discapacitantes que comparten secuencias inflamatorias comunes, lo que conlleva a una desregularización del sistema inmune. Tienen como rasgo común el desequilibrio de las citocinas inflamatorias, pero cada una de ellas tiene características clínicas diferentes. En todas ellas juegan un rol importante el factor ambiental y el factor genético. Pertenecen a este grupo la espondilitis anquilosante (EA), la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica, psoriasis y las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).<sup>1</sup>

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmune. Afecta a las articulaciones periféricas (manos, pies, muñecas, hombros, rodillas, codos y caderas) y a los tejidos circundantes, es decir tendones y músculos, provocando una disminución de la movilidad y de la función articular. La AR cursa con dolor; rigidez, sobre todo tras el reposo, e hinchazón a causa de la inflamación de la membrana sinovial. La inflamación es crónica, por lo que puede llegar a afectar a otros órganos como el corazón, pulmón o riñón. Por todo esto se considera una enfermedad de afectación sistémica y la enfermedad reumática más incapacitante de todas.<sup>2</sup>

La AR tiene una prevalencia mundial entre 0,3 y 1,2%, siendo en España similar, entre 0,3 y 1,6%. Aproximadamente en España más de 200.000 personas padecen AR y cada año llegan a diagnosticarse en torno a 20.000 casos nuevos.<sup>2</sup> La prevalencia de la enfermedad es mayor en personas de avanzada edad y también en mujeres.

Entre los síntomas más frecuentes de la AR se encuentran: dolor articular en reposo y en movimiento, acompañado de sensibilidad; hinchazón y calor en la articulación y rigidez articular por tiempos mayores a 30 minutos. Si la inflamación es alta puede dar lugar a síntomas como el cansancio, baja energía, fiebre baja ocasional o pérdida de apetito. Todos estos síntomas pueden empeorar por factores desencadenantes como el estrés, actividad excesiva o suspensión repentina del tratamiento, esto es lo que se denominan “brotes”.<sup>4</sup>

A la hora de hablar del tratamiento es importante destacar que no está destinado a curar la enfermedad si no a reducir los signos y síntomas de la enfermedad. Así, el tratamiento tiene como objetivo conseguir que el paciente pueda llevar una vida activa sin dolor ni inflamación. El tratamiento no farmacológico desempeña un papel importante en la mejora de la calidad de vida del paciente y es importante que se mantenga un buen nivel de actividad física, evitar la obesidad y el tabaco<sup>5</sup>. En cuanto al tratamiento farmacológico, destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que, debido a su efecto analgésico y antiinflamatorio moderado, se utilizan fundamentalmente para reducir la rigidez matutina; y los glucocorticoides, utilizados para provocar un rápido alivio sintomático a través de la inhibición de la inflamación. También está demostrado que los glucocorticoides retrasan la progresión de daño radiográfico. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) es un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción y toxicidades y se administran para detener la inflamación y evitar el desenlace de la enfermedad en todos los aspectos, siendo el más administrado el MTX. Por último, los fármacos biológicos que se administran en aquellos pacientes que no responden a los FAME.<sup>5</sup> La EA es una enfermedad inflamatoria, al igual que la AR. Afecta predominantemente al esqueleto axial, en especial a las articulaciones sacroilíacas, siendo posible que se comprometan articulaciones periféricas o que se desarrollen manifestaciones extra-articulares. Su prevalencia viene condicionada por la zona geográfica y etnia, se estima que la prevalencia en la raza blanca está entre el 4 y 16% (2-10 casos por cada 1000 habitantes). La relación hombre/mujer se encuentra entre 2,5:1 y 5:1.<sup>5</sup> Uno de los signos más comunes es la entesitis, es decir, la inflamación de las inserciones de los tendones, ligamentos o cápsula o fascia del hueso. La espondilitis anquilosante tiene un inicio insidioso, siendo el dolor lumbar la forma de inicio más frecuente, acompañado de marcada rigidez matutina que mejora con el movimiento y empeora con el reposo, sobretodo nocturno. Otro de los signos frecuentes es el síndrome sacroilíaco, se trata de un dolor en el cuadrante suprainerno de la nalga, al igual que el dolor lumbar, aparece con mayor frecuencia en reposo. En cuanto a los signos físicos más característicos destaca la limitación en la

movilidad lumbar, acompañada de disminución de la extensión, flexión y lateralización, también suele observarse una restricción de la expansión torácica, y dolor a la presión de las articulaciones sacroilíacas. <sup>5</sup>

El tratamiento de la EA, como ocurre con el tratamiento de la AR, está destinado a aliviar el dolor, disminuir los signos inflamatorios y también a mantener una correcta movilidad axial y periférica. También es importante destacar la importancia del tratamiento no farmacológico como es la práctica de ejercicio físico adaptado, evitar los malos hábitos...etc. Dentro de los fármacos que se utilizan en el tratamiento farmacológico de la espondilitis anquilosante se encuentran los AINE, enfocados en el control del dolor y la sulfasalazina, fármaco eficaz en los casos en los que los AINE son insuficientes. Los glucocorticoides sistémicos a dosis bajas; el MTX, pamidronato o talidomida, constituyen posibles alternativas terapéuticas aunque su eficacia debe ser contrastada. Por último, la introducción de los tratamientos biológicos, al igual que en la AR ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la EA. Los fármacos anti-TNF son el tratamiento de elección en los pacientes con espondilitis anquilosante refractaria.<sup>5</sup> El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$  "Tumor necrosis factor") es una citocina pleiotrópica con diferentes funciones celulares, que actúa de forma paracrina, autocrina y/o sistémica. Ambas formas del TNF- $\alpha$  ejercen un papel inflamatorio, la forma soluble realiza sus funciones inflamatorias lejos de las células que la sintetizan, mientras que la forma unida a la membrana actúa de manera paracrina dependiendo de la interacción con otras células. El TNF- $\alpha$  cuenta con dos receptores triméricos de membrana (p55 o p60 y p75 o p88). El p60, a diferencia del p75 tiene un dominio de muerte celular mediada por apoptosis. Cuando el TNF- se une al receptor p60 desencadena una señalización celular, la cual activa al factor de transcripción NF- $\kappa$ B, esto genera la expresión de genes que intervienen en la síntesis de proteínas, relacionadas con la maduración de la respuesta inmune innata, la adoptiva, la inflamación y la autoinmunidad<sup>6</sup>. El TNF- $\alpha$  tiene un papel importante en el desarrollo de diferentes enfermedades autoinmunes ya que es la principal citocina proinflamatoria involucrada en

la inmunopatogénesis de muchas enfermedades autoinmunes como son el caso de la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante. <sup>6</sup>

Los fármacos antagonistas del TNF- $\alpha$  actúan directamente sobre el factor de necrosis tumoral alfa, reduciendo la inflamación y como consecuencia, suprime el sistema inmunológico<sup>7</sup>. Al bloquear la acción del TNF- $\alpha$  se reducen los niveles séricos de otros mediadores de la inflamación, como la IL-1 e IL-6, se reduce la expresión de quimioquinas, como la IL-8 y MCP-1, la migración linfocitaria y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).<sup>8</sup>

Dos de los fármacos Anti- TNF- $\alpha$  que tienen indicación tanto en el tratamiento de la AR como de la espondilitis anquilosante son el infliximab (IFX) y el adalimumab (Figura 1).

El IFX es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico de origen murino-humano administrado por vía intravenosa en percusión durante 2h. El IFX actúa uniéndose con alta afinidad tanto a la forma transmembrana como a la soluble del TNF- $\alpha$  , lo que provoca la inhibición de la actividad funcional del TNF- $\alpha$  . Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones víricas (influenza , infección por virus herpes) y bacterianas (septicemia, celulitis, abscesos), infecciones del tracto respiratorio superior, dado que al bloquear el factor de necrosis tumoral disminuimos el proceso de inflamación pero también bloqueamos en parte el sistema inmunitario; trastornos en la sangre y sistema linfático como

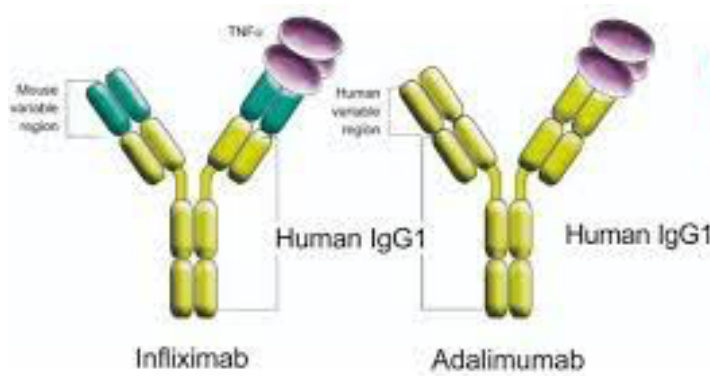


Figura 1: Estructura molécula de infliximab y adalimumab.<sup>9</sup>

neuropenia, leucopenia, linfadenopatía; cefalea, mareo, parestesia, hiperestesia, dolor abdominal, náuseas, reacciones y alteraciones en el lugar de administración.<sup>10</sup>

El IFX está indicado en el tratamiento de la AR en combinación con metotrexato (MTX) en pacientes adultos con enfermedad activa con una respuesta inadecuada al tratamiento previo con FAMEs o en pacientes adultos con enfermedad grave activa y progresiva no tratados previamente con FAMEs; en EA, en pacientes adultos con enfermedad activa grave con una respuesta inadecuada al tratamiento convencional; en enfermedad de Crohn, en adultos y población pediátrica; en colitis ulcerosa, en adultos y población pediátrica; en artritis psoriásica y psoriasis.

Dependiendo de la indicación, la posología del IFX será diferente. En la AR se inicia con una dosis en perfusión de 3mg/Kg seguida de dosis de 3mg/Kg en perfusión a las 2 y 6 semanas de la inicial y posteriormente se administrará una dosis cada 8 semanas como mantenimiento. En los casos donde no se alcanza la respuesta clínica adecuada o pierde respuesta en las 12 semanas de tratamiento, se considerará aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5mg/Kg hasta llegar a una dosis máxima de 7,5mg/Kg, administrando 1 dosis cada 8 semanas. Como alternativa se puede sopesar la administración de 3mg/Kg cada 4 semanas. En cuanto a la posología utilizada en la espondilitis anquilosante, se administrará una dosis inicial de 5mg/Kg en perfusión intravenosa seguida de dosis de 5mg/Kg en perfusión a las 2 y 6 semanas de la inicial y posteriormente se administrará una dosis cada 6 a 8 semanas como mantenimiento. Si no ha habido respuesta tras la administración de las dos primeras dosis no se debe administrar ningún tratamiento adicional con IFX.<sup>10</sup>

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano con un mecanismo de acción muy similar al del IFX. El adalimumab se une de manera específica al TNF- $\alpha$ , bloqueando su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular, neutralizando de esta manera la función biológica del TNF- $\alpha$ . El adalimumab también actúa modulando la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF- $\alpha$ , lo que provoca cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria.<sup>10</sup> Las reacciones adversas más frecuentes del adalimumab son: infecciones, al igual que el IFX, el adalimumab afecta al sistema inmunitario, aumentando la susceptibilidad a infecciones e infestaciones; leucopenia, anemia, aumento de la concentración de lípi-

dos, cefalea, náuseas y vómitos, aumento de la concentración de enzimas hepáticas, dolor musculoesquelético, reacción en el lugar de la inyección...etc.<sup>11</sup>

El adalimumab está indicado en el tratamiento de: AR en combinación con MTX en la AR activa moderada grave, en pacientes adultos cuando no se haya obtenido la respuesta adecuada con FAMEs y en la AR activa grave progresiva, en adultos no tratados previamente con MTX, o en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea posible; en AR idiopática juvenil (poliarticular y asociada a entesitis); espondilitis anquilosante, en pacientes con EA activa grave, con respuesta insuficiente al tratamiento convencional; espondiloartritis axial sin evidencia radiológica de EA; artritis psoriásica, psoriasis, psoriasis pediátrica en placas, hidradenitis supurativa, enfermedad de crohn (adulto y pediátrica), colitis ulcerosa (adulto y pediátrica) y uveítis (adulto y pediátrica). La posología, al igual que en el caso del IFX, varía según la indicación.<sup>11</sup>

En la AR la dosis para pacientes adultos es de 40 mg vía subcutánea cada 14 días manteniendo durante el tratamiento con adalimumab el tratamiento con MTX. En caso de monoterapia si se observa una disminución de la respuesta con la dosis de 40mg cada 14 días se podrá aumentar la posología a 40mg cada 7 días o 80mg cada 14 días. Normalmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento. En la espondilitis anquilosante al igual que en la artritis reumatoide se administra una dosis única de 40 mg por vía subcutánea cada 14 días, normalmente se obtendrá respuesta clínica dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento.<sup>11</sup>

Las terapias biológicas que actúan frente al TNF- $\alpha$  han supuesto un gran cambio en el tratamiento de las enfermedades crónicas autoinmunes como la AR y la EA. Sin embargo, la respuesta clínica es de variabilidad elevada, pudiéndose observar la no respuesta en el 15-20% de los pacientes (fallo primario) o bien una pérdida de respuesta inicial con el tiempo en el 60% de los pacientes (fallo secundario). Esto puede explicarse por dos motivos fundamentales. Por una parte, existe una alta variabilidad farmacocinética interindividual, esto supone que una misma dosis puede generar concentraciones plasmáticas de fármaco distintas en los pacientes. Por otra parte, dado que estas terapias tienen una



naturaleza proteica, se pueden generar anticuerpos contra el fármaco, lo que conlleva a la formación de inmunocomplejos que disminuyen las concentraciones séricas del fármaco, dado que aumentan su aclaramiento plasmático, y por lo tanto disminuyen su efecto terapéutico<sup>11</sup>. Además, la aparición de inmunocomplejos puede bloquear el lugar de unión del fármaco al TNF- $\alpha$  lo que provoca una disminución de la actividad farmacológica<sup>12</sup>. Factores como el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la carga inflamatoria, la extensión y gravedad de la enfermedad y los polimorfismos genéticos que afectan al catabolismo de los anti TNF- $\alpha$  pueden afectar y variar la eliminación de los anti TNF- $\alpha$ . Por todo esto, los modelos farmacocinéticos pueden ayudar a una correcta interpretación de las concentraciones séricas de los anti-TNF- $\alpha$  y a la individualización posológica.<sup>12</sup>

La monitorización farmacocinética de los fármacos anti TNF- $\alpha$  en la AR y EA pueden ayudar a la identificación temprana de fallos terapéuticos y su etiología, permitiendo la optimización del tratamiento farmacológico. Esto junto con el alto impacto económico que suponen estos tratamientos y la escasez de alternativas terapéuticas en estos pacientes hace que sea necesario la monitorización farmacocinética con el objetivo de optimizar la dosis de fármaco administrada, reducir los eventos adversos y asegurar la efectividad y adherencia al tratamiento.<sup>12</sup>

## **OBJETIVO**

Revisión sistemática de trabajos recuperados a cerca de modelos farmacocinéticos poblacionales del IFX y adalimumab en pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Esta revisión sistemática de trabajos recuperados ha sido autorizada por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Con Código de Investigación Responsable (COIR) TFG.G-FA.ARL.PGF.211209. (Anexo I)

Se realizó una búsqueda directa, vía internet con acceso a la base de datos bibliográfica del ámbito de ciencias de la salud, MEDLINE (Vía Pubmed).

Para definir los descriptores se utilizó la biblioteca virtual en salud; DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). Se utilizaron como descriptores los términos “IFX”, “adalimumab”, “anti-TNF”, “pharmacokinetic”, “drug monitoring”, “arthritis, Rheumatoid” y “Ankylosing Spondylitis”. También se usaron como texto en los campos de registro del título y resumen.

La ecuación de búsqueda final fue la siguiente:

((Infliximab[MeSH Terms]) OR (adalimumab[Title/Abstract]) OR (anti-TNF[Title/Abstract])) AND ((pharmacokinetic[Title/Abstract]) OR (drug monitoring[MeSH Terms])) AND ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) OR (Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract]) OR (Ankylosing Spondylitis[Title/Abstract]) OR (Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]))

Se utilizó en la base de datos MEDLINE, vía PubMed utilizando los filtros: “Humans” y “from 2011-2021”. Consultada la última vez en Diciembre de 2021

Una vez obtenidos los artículos se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos finales.

Por un lado, se incluyeron todos los artículos en español e inglés. Además, se seleccionan todos los artículos que no sean revisiones, artículos de opinión o comunicaciones en congresos. Así mismo, se incluyen todos los artículos con texto completo. Por otra parte, se excluyeron todos los artículos que no fuesen en humanos o que no estuviesen publicados en los últimos diez años. También, se excluyen todos los artículos que no sean hablen de artritis reumatoide o espondilitis anquilósate. Al igual, se excluyen todos los artículos que traten de otros anti-TNF, que no fueran IFX o adalimumab. Por último, se eliminaron todos los artículos que no desarrollasen un modelo farmacocinético poblacional.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Una vez se aplicaron todos los criterios de búsqueda se procedió a la selección de artículos aplicando los criterios de exclusión y de inclusión (figura 2). Se recuperaron un total de 194 artículos en MEDLINE, vía PubMed. Tras aplicar los criterios de inclusión, se obtienen un total de 170 artículos. Al aplicar los filtros

“humanos” y “from 2011-2021” se obtuvieron 106 artículos. Una vez aplicados los criterios de exclusión, se seleccionaron los artículos finales. Por último, se realizó una búsqueda adicional en las bibliografías de los 4 artículos finales, con ella se obtuvo un quinto artículo que se añadió como artículo final, obteniendo así, un total de 5 trabajos finales para su revisión y desarrollo.

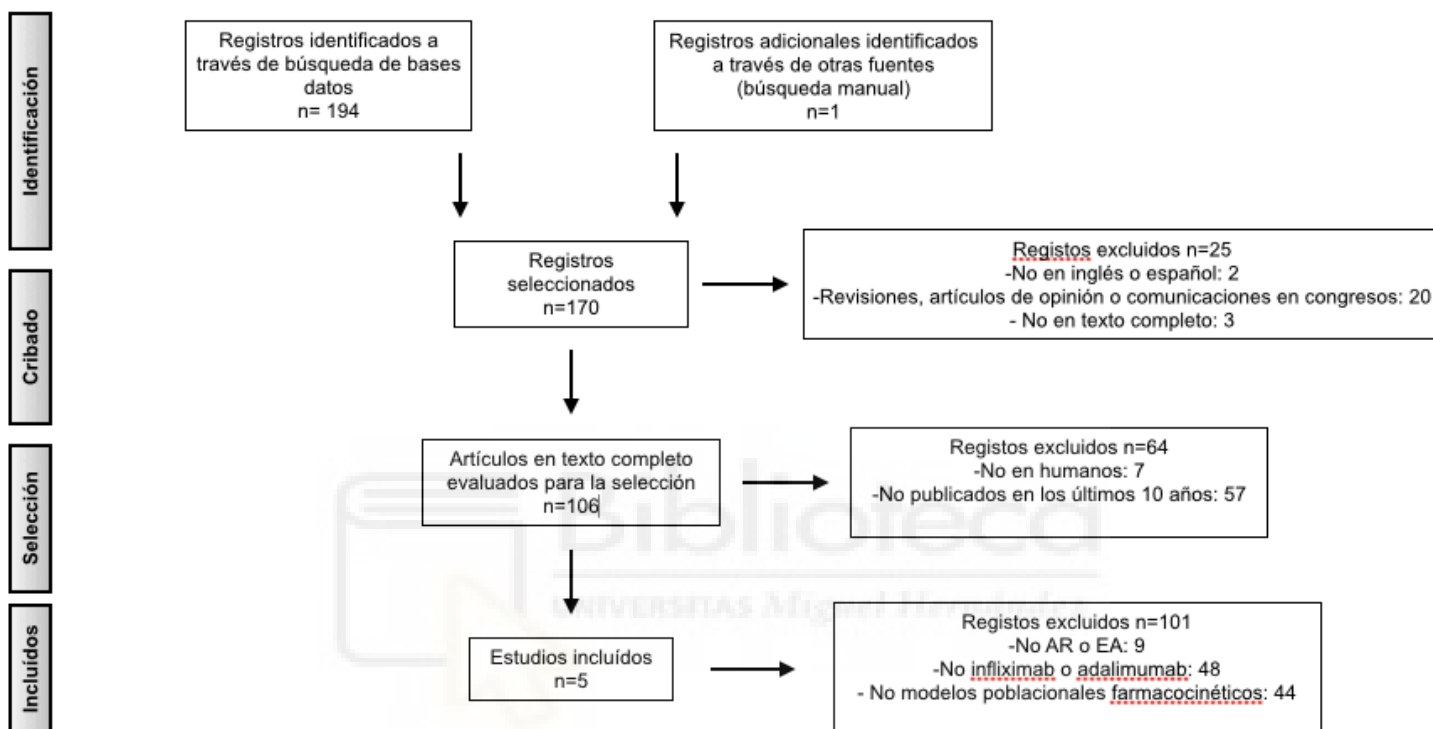


Figura 2: Identificación y selección de estudios

## DISCUSIÓN

El artículo de Ternant et al.<sup>13</sup> es un estudio multicéntrico, prospectivo, no comparativo y abierto en pacientes con AR en tratamiento con IFX que tiene por objetivo desarrollar un modelo farmacocinético del IFX en esta patología.

En el estudio se reclutan 84 pacientes entre diciembre de 2007 a septiembre de 2009 en 6 centros franceses tratados al menos durante las 14 semanas previas a la infusión con IFX. El régimen posológico estándar del IFX en AR es de 3mg/kg en las semanas 0,2 y 8 y luego cada 8 semanas. Para aquellos pacientes con tratamiento concomitante con MTX y prednisona, se establece como criterio dosis estables durante las 4 semanas previas a la inclusión en el

Tabla 1. Características generales de los 5 artículos finales seleccionados

<b>Autor, año</b>	<b>País</b>	<b>Población</b>	<b>Patología</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Modelling software</b>	<b>Modelo Farmacocinético</b>
Ternant et al. 2014	Francia	Gi: n=30 H/M: 7/23 Peso medio: 67Kg	Artritis Reumatoide	Adalimumab	12 meses	Monolix	Monocompartimental Absorción orden 1 Eliminación orden 1
Kang et al. 2020	Alemania	Gi: n=1398 H/M: 503/895 Peso medio: 75,55Kg	Artritis Reumatoide	Adalimumab	13 meses	Nonmem	Bicompartimental Absorción orden1 Eliminación lineal
Ternant et al. 2011	Francia	Gi IFX: n=12 H/M: 9/3 Peso medio: 70,5Kg Gi IFX+MTX: n=14 H/M: 11/3 Peso medio: 77Kg	Espondilitis anquilosante	Infliximab	15 meses	Monolix	Bicompartimental Distribución orden1 Eliminación orden 1
Ternant et al. 2013	Francia	Gi: n=84 H/M: 22/62 Peso medio: 65Kg	Artritis reumatoide	Infliximab	21 meses	Monolix	Bicompartimental Distribución orden1 Eliminación orden 1
Xu et al. 2013	EE.UU.	Gi: n=274	Espondilitis anquilosante activa	Infliximab	24 meses	Nonmem	Bicompartimental lineal Eliminación orden 1

estudio.

Se toman muestras sanguíneas en la primera visita, antes de la infusión de IFX, 2 horas después de terminar la infusión, a la semana de la primera visita y a las 8 semanas.

Para medir la concentración de IFX se utiliza un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima y el límite de detección es 0,014mg/l. También se miden los anticuerpos anti-IFX (ATI) usando un ensayo inmunoabsorbente con doble antígeno ligado a enzima.

Se analiza por otro lado, la velocidad de sedimentación de eritrocitos y la concentración de Proteína C-Reactiva (PCR) previas a la infusión de IFX. En la primera y última visita un reumatólogo mide la puntuación de la actividad patológica (DAS28), el número de articulaciones sensibles y el número de articulaciones inflamada con el objetivo de analizar la eficacia del tratamiento.

Para el análisis farmacocinético se utiliza el software MONOLIX, un programa para modelos estadísticos no lineales de efectos mixtos. Para desarrollar el modelo farmacocinético se utilizan en el ensayo 412 muestras séricas, la media de la dosis de pre-infusión es 3,6 mg/Kg, el intervalo de dosificación utilizado es de 8 semanas y la media de concentración de IFX es 1,3 mg/l. De los 84 pacientes que participan en el estudio, son ATI positivos tres de ellos en la muestra sérica extraída previa a la infusión. De los tres ATI positivos, dos de ellos están tratados en combinación con MTX. En estos tres pacientes las concentraciones de IFX a las cuatro semanas de ser administradas se encuentran por debajo del límite inferior de detección. Los pacientes ATI positivos en relación con los pacientes ATI negativos son pocos y muestran unos perfiles farmacocinéticos muy diferentes, por lo que a la hora de desarrollar el modelo farmacocinético del IFX en pacientes con AR se excluyen los pacientes con ATI positivo y posteriormente se aplica el modelo a todos los pacientes del estudio (incluyendo los ATI positivos)

Cuando se realiza el análisis farmacocinético excluyendo a los pacientes ATI positivos se obtiene como mejor opción para describir las concentraciones de IFX un modelo bicompartimental con constantes de distribución y eliminación de primer orden. El modelo farmacocinético estructural se desarrolla de la si-

guiente manera:

$$\frac{dC_c}{dt} = (In(t) - CL \times C_c - Q \times C_c + C_p) / V_c$$

$$\frac{dC_p}{dt} = (Q \times C_c - Q \times C_p) / V_p$$

Dónde  $In(t)$  es la tasa de infusión del IFX en mg/l/h,  $C_c$  y  $C_p$  son las concentraciones en mg/l de IFX en los compartimentos central y periférico respectivamente;  $V_c$  y  $V_p$  son los volúmenes de distribución en litros en los compartimentos central y periférico respectivamente;  $CL$  es el aclaramiento sistémico en l/h y  $Q$  es el aclaramiento intercompartamental en l/h. La variación interindividual se describe mediante un modelo exponencial.

Por un lado se analizan las covariables binarias de sexo y tratamiento concomitante con MTX y/o corticoesteroides y por otro lado las covariables continuas, peso, edad, altura, duración de la patología, duración del tratamiento con IFX, concentración de PCR y el DAS28.

Al analizar las covariables de manera individual se demuestra que el  $V_c$  varía en función del sexo, el peso y el tratamiento concomitante con MTX. Por otro lado se puede ver que el  $CL$  varía en función del tratamiento concomitante con MTX, el DAS28 inicial y la concentración de PCR inicial.

Una vez se tiene el modelo farmacocinético final se observa que el  $V_c$  aumenta con el peso y el  $CL$  aumenta con la concentración de PCR inicial y disminuye cuando ha habido administración concomitante con MTX. (Figura 3) El  $V_c$  disminuye a la mitad entre los 50 y 90 Kg mientras que el  $CL$  aumenta un 20% para valores de PCR que varían entre 3 y 14 mg/l y disminuye un 30% con MTX.

En cuanto a los valores de tiempo de vida media  $\alpha$  ( $t_{1/2\alpha}$ ) y tiempo de vida media  $\beta$  ( $t_{1/2\beta}$ ) son 0,2 y 9,3 días respectivamente para un paciente medio no tratado con MTX. En cambio, para un paciente en tratamiento concomitante con MTX, los valores son 0,2 días para  $t_{1/2\alpha}$  y 13 días para  $t_{1/2\beta}$ .

Se realiza también, un análisis farmacocinético incluyendo a los pacientes ATI positivos. En este caso la estimación de los parámetros farmacocinéticos y la influencia de las covariables es similar al compararlo con el análisis hecho en

los pacientes exclusivamente ATI negativos. En este análisis se sigue viendo que el  $V_c$  aumenta con el peso y que el  $CL$  aumenta con la PCR inicial y disminuye cuando hay un tratamiento concomitante con MTX. No obstante, el  $CL$  es mucho mayor en los pacientes ATI positivos.

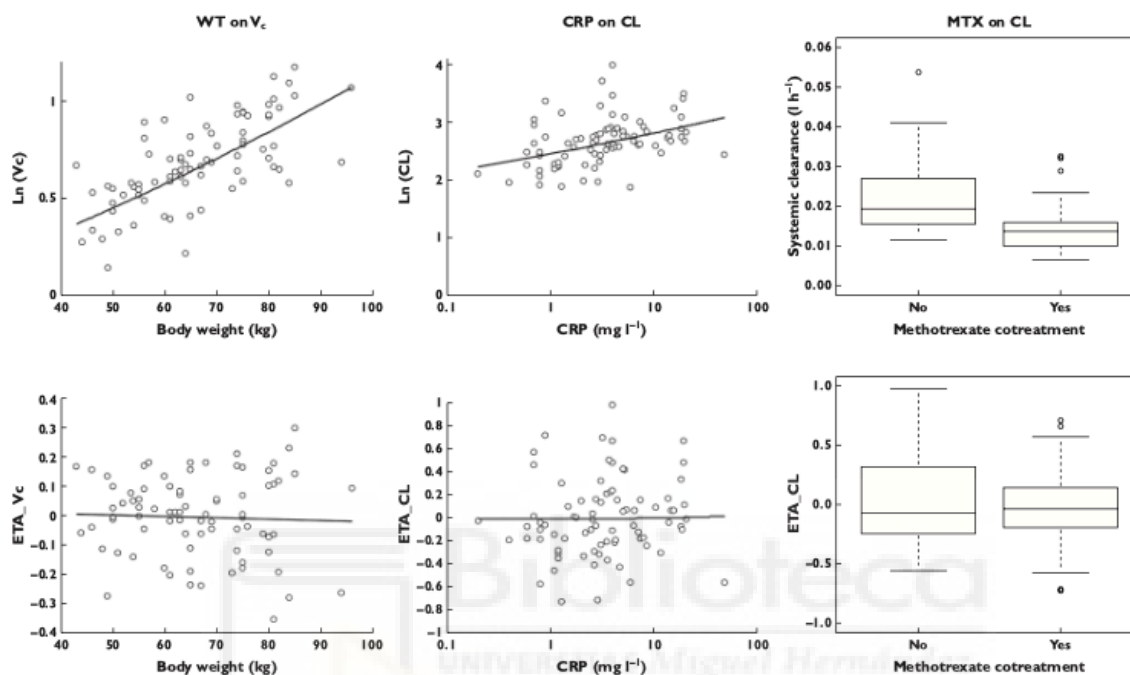


Figura 3: Valores logarítmicos de los parámetros farmacocinéticos (arriba) y efectos aleatorios (abajo). Volumen central de distribución influenciado por el peso (WT on  $V_c$ ), aclaramiento sistémico influenciado por la concentración de PCR (CRP on  $CL$ ) y por el cotratamiento con meto-

En el momento que se realiza este trabajo no se conocen estudios previos de análisis de la farmacocinética del IFX en AR utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales. Si comparamos el valor del  $CL$  del IFX obtenido en este ensayo con los valores publicados en estudios de EA observamos que en este caso es mucho mayor siendo en AR 0,46 l/día y en EA aproximadamente 0,25 l/día.

El aumento del  $V_c$  con el peso también se ha visto en estudios realizados en otras patologías.

En cuanto al aumento del  $CL$  en pacientes en tratamiento con MTX concuerda con otros estudios en AR dónde se publica un aumento de la concentración de IFX en pacientes en tratamiento concomitante con MTX. El MTX actúa de manera antiinflamatoria, disminuyendo los niveles de  $TNF-\alpha$ , de esta manera,

disminuye el aclaramiento del IFX mediado por diana, es decir, influye en la farmacocinética del IFX.

En este ensayo se observa que aquellos pacientes que no están en tratamiento con MTX o que presentan una mayor actividad antiinflamatoria pueden presentar un mayor *CL* del IFX y por lo tanto tener una menor exposición al tratamiento. A esto se suma que aquellos pacientes expuestos a una menor concentración de IFX, tienen un mayor riesgo de desarrollar ATI. Para evitar que un paciente pueda estar infradosificado o sobredosificado se puede utilizar el modelo farmacocinético poblacional desarrollado en este ensayo para predecir la dosis que se le debe administrar a un paciente.

En relación con la concentración inicial de PCR se observó un aumento del aclaramiento del IFX en aquellos pacientes con una mayor concentración de PCR inicial, esta relación puede explicarse dado que tras un aumento de la exposición del paciente al IFX durante el intervalo de dosificación da lugar a una menor PCR al terminar el intervalo de dosificación. Todo esto puede estar explicado por ser un fármaco mediado por diana.

La producción de TNF- $\alpha$  da lugar a un aumento de la concentración de PCR, por lo que se puede llegar a considerar la medida de concentración sérica de PCR un marcador indirecto de la concentración de TNF- $\alpha$ . Por lo tanto aquellos pacientes con inflamación tienen un mayor *CL* de IFX, dado que tienen una mayor concentración de TNF- $\alpha$  que captura el IFX.

Con el modelo poblacional desarrollado en este ensayo se puede concluir que las diferencias en el nivel de inflamación de las diferentes patologías pueden explicar en parte la variabilidad interindividual de la farmacocinética del IFX. En los casos de AR, la carga de TNF- $\alpha$  es mayor que en EA, por lo que la inflamación sistémica es mayor, esto puede explicar la observación de un *CL* mayor en AR.

Este ensayo también presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se debe tener en cuenta que la variabilidad interindividual de *Q* no se ha incluido en el. En segundo lugar, se puede observar una ligera sobreestimación de las concentraciones en algunos pacientes, esta sobreestimación sugiere que puede haber un sesgo potencial en los parámetros o que puede existir una elimi-



nación no lineal a concentraciones muy bajas. Para todo esto se analizó un modelo incluyendo eliminación no lineal, sin embargo, no fue posible la determinación de sus parámetros farmacocinéticos. En tercer lugar, de los ochenta y cuatro pacientes incluidos en el ensayo, sólo tres de ellos son ATI positivos, una prevalencia muy baja. Esto puede reflejar el diseño transversal de este ensayo. Sabiendo que los pacientes del estudio fueron tratados durante una media aproximada de 5 años y medio, una gran mayoría de ellos presentan una buena adherencia al tratamiento. Cabe destacar que aquellos pacientes que desarrollan ATI son menos adherentes al tratamiento por lo tanto pueden no estar bien representados con el diseño de este ensayo. En cuarto lugar, los tres pacientes ATI positivos fueron incluidos en el análisis poblacional, por lo que han podido influir en el análisis estadístico, lo que puede conllevar a conclusiones erróneas. De todas formas, los resultados obtenidos en el análisis con inclusión de los ATI positivos fueron muy similares al análisis realizado sin los ATI positivos. En último lugar, el número de pacientes con ATI positivo era demasiado pequeño para poder investigar si el tratamiento concomitante con MTX puede disminuir el riesgo de desarrollar ATI.

En este trabajo por lo tanto se concluye que los pacientes con una mayor actividad patológica pueden tener una menor exposición al IFX, por lo que estos pacientes se beneficiarán de mayores dosis de IFX, las cuales se pueden calcular utilizando el modelo farmacocinético poblacional desarrollado en este modelo.

El segundo artículo escrito por Ternant et al.<sup>14</sup>, describe un estudio prospectivo, comparativo, randomizado, abierto y bicéntrico de 18 semanas de duración en pacientes con espondilitis anquilosante axial (EAA), donde se administra a un grupo del estudio IFX exclusivamente y al otro grupo IFX (IFX) en combinación con MTX (MTX+IFX). El objetivo del estudio es analizar la influencia del MTX en la variabilidad de la farmacocinética del IFX y la relación concentración-efecto, en estos pacientes.

En el estudio realizado en pacientes con AR en tratamiento con IFX, se observa un aumento de la eficacia clínica del IFX cuando se administra en combinación con MTX, lo que lleva a usar esta combinación en la EAA. En la EAA, la

administración de MTX en monoterapia no da lugar a ningún beneficio, pero la combinación con IFX parece ser efectiva y segura.

Se reclutaron veintiséis pacientes adultos diagnosticados de EA, con indicación para tratamiento con anti TNF- $\alpha$  y sin contraindicación para el IFX o MTX desde enero de 2008 a abril de 2009, . Se permite el tratamiento con AINE antes y durante el estudio. Se excluye del estudio embarazadas o con idea de quedarse embarazadas durante el estudio, en lactancia, personas con adicción al alcohol o drogas a lo largo de un año previo al estudio o personas que participen en otro ensayo clínico. También se excluyen del estudio pacientes en tratamiento previo con IFX o MTX, pacientes con un número de leucocitos menor a 2000 mm<sup>3</sup>, Hemoglobina menor a 9 g/dl o plaquetas menor a 105 mm<sup>3</sup>; pacientes con una malignidad activa en los 5 años previos a la inclusión, infecciones severas o persistentes que requieran hospitalización y antibiótico intravenoso en los 30 días previos a la inclusión; pacientes con una patología grave crónica o una cirugía programada durante el tiempo del estudio.

En la visita de inclusión al estudio los pacientes se asignan aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio, IFX e IFX+MTX. En ambos grupos son analizados en la semana 0 y 6, cada dos semanas entre la semana 6 y 14, en la semana 18 y si posible en la semana 24. Se administran infusiones de 2 horas de duración de IFX en las semanas 0, 2, 6, 12 y 18. En el grupo de IFX+MTX, se da 10 mg de MTX oral cada semana, se toma el día de antes de la visita las semanas con visita y luego semanalmente.

En cada visita se recogen muestras de sangre para medir la concentración sérica de IFX, se recogen muestras en las visitas en las semanas 0, 2, 6 y 12 justo después de la infusión de IFX y 2 horas después de terminar la infusión. Se utiliza ELISA para medir las concentraciones de IFX. El límite de detección es 0,014 mg/l, siendo los límites superior e inferior, 0,04 y 4,5 mg/l respectivamente. También se recogen en todas las visitas la velocidad de sedimentación eritrocitaria, la concentración de PCR y la presencia de anticuerpos anti- IFX (ATI). Sólo se analiza concentraciones séricas de IFX <2mg/l debido a la interferencia con el IFX circulante. El umbral positivo de detección es 0,07mg/l.

En cada visita los pacientes contestan al cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index). Este índice refleja una medida del impacto de la patología en términos de dolor, fatiga, rigidez matutina con una escala numérica. El análisis farmacocinético se realiza utilizando el programa MONOLIX.

En cuando a las covariables, solo unas pocas son analizadas debido al pequeño número de pacientes. Las covariables a analizar son covariables que ya se ha demostrado previamente que influían en las concentraciones de IFX. Se analizan sexo y cotratamiento con MTX como covariables binarias y edad, altura, peso y superficie corporal como covariables continuas.

De los veintiséis pacientes del estudio, catorce pertenecen al grupo IFX+MTX y 12 al grupo IFX. La mayor parte hombres con AAS activa y baja actividad inflamatoria. Respecto a los ATI, solo se detectan en un paciente. No se detecta diferencia significativa entre los dos grupos. Se tienen por tanto, 484 concentraciones séricas de IFX en los 25 pacientes incluidos finalmente en el estudio, un paciente se elimina por ser tener ATI. El mejor modelo para describir la farmacocinética del IFX es modelo bicompartamental estructural con constantes de distribución y eliminación de primer orden.

$$\frac{dC_1}{dt} = (ln(t) - CL \times C_1 - Q \times C_2) / V_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = (Q \times C_1 - Q \times C_2) / V_2$$

En la ecuación  $ln(t)$  es la tasa de infusión del IFX en mg/h,  $C_1$  y  $C_2$  son las concentraciones en los compartimentos central y periférico, respectivamente, en mg/l,  $V_1$  y  $V_2$ , son los volúmenes de distribución central y periférico, respectivamente, en l,  $CL$  es el aclaramiento sistémico en l/día y  $Q$  es el aclaramiento intercompartamental en l/día.

El mejor modelo residual es el combinado aditivo-proporcional.

Cabe destacar que aunque el modelo subestima algunas concentraciones medidas 2 horas después de terminar la infusión, pero los parámetros farmacocinéticos son estimados con buena precisión.

La altura, peso y BSA tienen una influencia significativa sobre  $V_1$ , y BSA influye de manera estadísticamente significativa sobre  $V_2$  (Figura 4). Dado que, las tres covariables están correlacionadas, se mantiene exclusivamente la BSA en el modelo, ya que, da lugar a la mayor reducción de  $-2LL$ . Por lo tanto, en el modelo final se tiene las covariables de BSA,  $V_1$  y  $V_2$ .

El tratamiento concomitante con MTX no influye en ningún parámetro farmacocinético. En cuanto al  $AUC_{18}$ , no se ven diferencias significativas entre el grupo IFX+MTX y el IFX. Para un paciente medio, la  $t_{1/2\alpha}$  y la  $t_{1/2\beta}$  son 0.3 y 14 días, respectivamente.

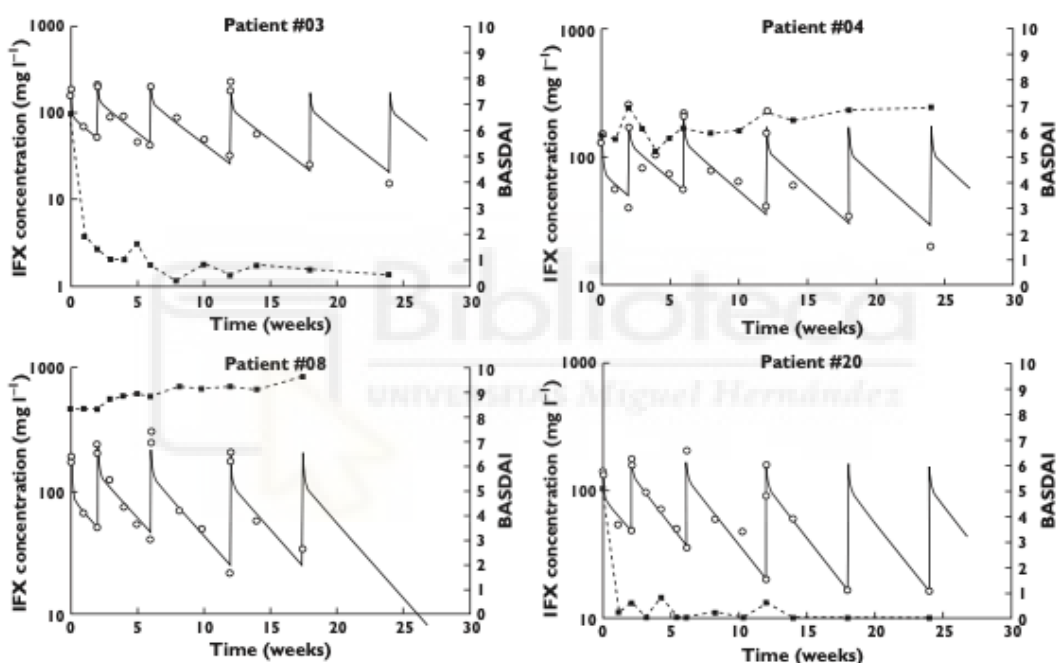


Figura 4: Concentraciones de infliximab (IFX) observadas (círculos blancos) y predichas por el modelo (línea continua), y valores BASDAI observados (círculos negros y línea dis-

En cuanto a la farmacodinámica, se obtienen 326 valores de BASDAI de los veintiséis pacientes. No hay diferencia significativa de la AUE (área bajo el BASDAI) estandarizada entre los pacientes tratados y los no tratados con MTX. Además, no se detecta relación entre el AUC y el AUE.

El análisis realizado en este estudio es el primero que utiliza datos obtenidos a través de un estudio diseñado específicamente para este propósito, por lo que,

podrá dar una estimación más precisa de los parámetros farmacocinéticos del IFX, que estudios anteriores.

El aumento de  $V_1$  con respecto al BSA, concuerda con lo visto previamente en otros estudios. En cambio, la influencia del BSA en el  $V_2$  no ha sido publicado previamente.

No se detecta relación entre la concentración y el efecto, lo cuál, se cree que se debe a una baja eficacia clínica en estos pacientes y no a, una infraexposición al IFX.

Los resultados obtenidos en este estudio contrastan con el estudio de Vries et al., el cual, publica bajas concentraciones valle de IFX en pacientes con EA que no responden, en comparación con pacientes respondedores. En ese estudio, muchos pacientes no respondedores tienen concentraciones valle cerca a cero, lo que se explica por la presencia de ATI. Aun así, en ausencia de ATI, las concentraciones valle no podrían predecir la respuesta de los pacientes.

En cuanto al tratamiento concomitante con MTX, es sorprendente la ausencia de influencia en la farmacocinética del IFX en los pacientes con EA, ya que sí que se demuestra influencia en los pacientes con AR. El MTX actúa como droga antiinflamatoria, por lo que, contribuye a disminuir de manera significativa los niveles de TNF- $\alpha$ . En los pacientes con AR, la disminución de TNF- $\alpha$  causada por el MTX, da lugar a una disminución en el  $CL$  mediado por diana del IFX. En cambio, en los pacientes con EA, el MTX debe de tener un efecto más limitado por la baja carga antigénica en estos pacientes, lo que da lugar, a una influencia prácticamente insignificante en la farmacocinética del IFX. También, se observa que el  $CL$  aumenta cuando la carga de antígenos es alta, aunque, en el caso del IFX, la carga antigénica es menor en pacientes con EA, que en pacientes con AR. A todo esto, también se suma, que la vida media del IFX en pacientes con EA es menor que pacientes con AR.

El modelo farmacocinético obtenido en este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, no se estima la variabilidad interindividual de  $Q$  por el sesgo que se observa. En segundo lugar, solo se detectan ATI en un paciente. La presencia de los ATI se asocia con un aumento en el  $CL$ , ese aumento se observa en el paciente, pero es difícil de describir usando el modelo farmacoci-

nético del estudio, por lo que, el paciente se retira del análisis farmacocinético poblacional. También, con respecto a los ATI, se cree que el tratamiento concomitante con MTX disminuye en riesgo de desarrollar ATI, esto no se puede investigar debido a que solo un paciente presente ATI. En tercer lugar, no se observa una diferencia significativa en los AUE del grupo IFX+MTX y el grupo IFX, de todas formas, este parámetro altera en menor medida el tratamiento que los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos. Con respecto a la puntuación BASDAI, el modelo farmacocinético-farmacodinámico intenta describir la relación entre las concentraciones de IFX y la puntuación BASDAI, pero no se obtiene un modelo relevante para describir esta relación. En cuanto a la influencia del MTX en BASDAI, se investiga, pero se no se observan diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio, por lo tanto, se observa no influencia del MTX sobre la variabilidad farmacocinética del IFX, y parece no influir en la relación concentración-respuesta en pacientes con EA, por lo que, los resultados obtenidos en el estudio no soportan la combinación de MTX con IFX en pacientes con EA.

El tercer artículo de Xu et al.<sup>15</sup>, reporta los resultados obtenidos en el análisis farmacocinético poblacional del estudio ASSERT. Los objetivos de este estudio, son analizar las características farmacocinéticas del IFX en pacientes con EA activa, que reciben repetidas infusiones intravenosas con 5mg/Kg o 7mg/Kg de IFX, también se quieren identificar y cuantificar las covariables que pueden potencialmente afectar la farmacocinética del IFX en estos pacientes.

Se asignan de manera aleatoria con un ratio 3:8 a 279 pacientes, para recibir placebo o infusiones de 2 horas de IFX. Es un tratamiento que dura 96 semanas, en el primer estadio los pacientes pueden recibir placebo o infusiones de 5mg/Kg en las semanas 0, 2, 6, 12 y 18. En el segundo estadio, los pacientes que han recibido placebo en el primero, se les administra infusiones de 5 mg/Kg en las semanas 24, 26 y 30, y luego cada 6 semanas hasta llegar a la semana 96. Los pacientes del grupo IFX reciben una dosis de 5mg/Kg en la semana 24, una fusión de placebo en la semana 26, para mantener el ciego, y posteriormente, otra infusión de 5mg/Kg de IFX en la semana 30. En la semana 36, los pacientes del grupo del IFX, se evalúan para un posible aumento de do-

sis. Los pacientes con un BASDAI mayor o igual a 3 en dos visitas consecutivas, se les aumenta la dosis a 7mg/Kg cada 6 semanas hasta la semana 96. En cada visita se obtienen muestras sanguíneas para medir las concentraciones séricas de IFX, antes de cada infusión y una hora después de terminar la infusión. Las muestras necesarias para analizar los ATI, se recogen antes de la infusión de la semana 0 y, antes de las infusiones en las semanas 24, 54, 78, 96 y 102. Aquellos pacientes, en los cuales, se identifican ATI en cualquier visita, se les clasifican como ATI positivos. De los 279 pacientes reclutados, 274 reciben al menos 1 dosis de IFX y se obtienen datos de concentraciones de IFX. E, primer lugar, el análisis farmacocinético población se realiza excluyendo los valores por debajo del LLOQ (límite inferior de cuantificación)

Se utiliza NONMEN para el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional. Dónde TVP, es el parámetro farmacocinético típico para una covariable individual. Las covariables categóricas se analizan utilizando una de las siguientes ecuaciones:

$$TVP = P + cov_i x \theta_i \quad \text{o} \quad TVP = Px(1 + cov_i x \theta_i)$$

Las covariables que se incluyen en el modelo farmacocinético son aquellas que reducen el OFV en al menos 10 puntos en comparación con el modelo anterior. Para tomar decisiones acerca de la inclusión de variables, se utiliza un riguroso nivel de significancia estadística, debido a las múltiples comparaciones dentro del anterior proceso de selección. Modelos alternativos y el impacto relativo de las covariables en cada parámetro farmacocinético fueron evaluados por la disminución del OFV.

Posterior, se realiza un control predictivo para evaluar la predicción de los modelos, se realiza mediante la comparación de concentraciones observadas con concentraciones simuladas basadas en las estimaciones finales de los parámetros. Se simulan, para los perfiles de concentración-tiempo, al menos 1000 pacientes para cada dosis de IFX y se utilizan las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales derivados del modelo covariable final. La predicción del modelo se considera adecuada si, los datos de concentraciones observadas están debidamente dispersos dentro de los percentiles 5 y 95 de los datos de concentraciones simuladas. Finalmente, el modelo se considera esta-

ble si los valores de los parámetros farmacocinéticos poblacionales típicos, del modelo final, se encuentran dentro del 95% del intervalo de confianza de los parámetros farmacocinéticos estimados.

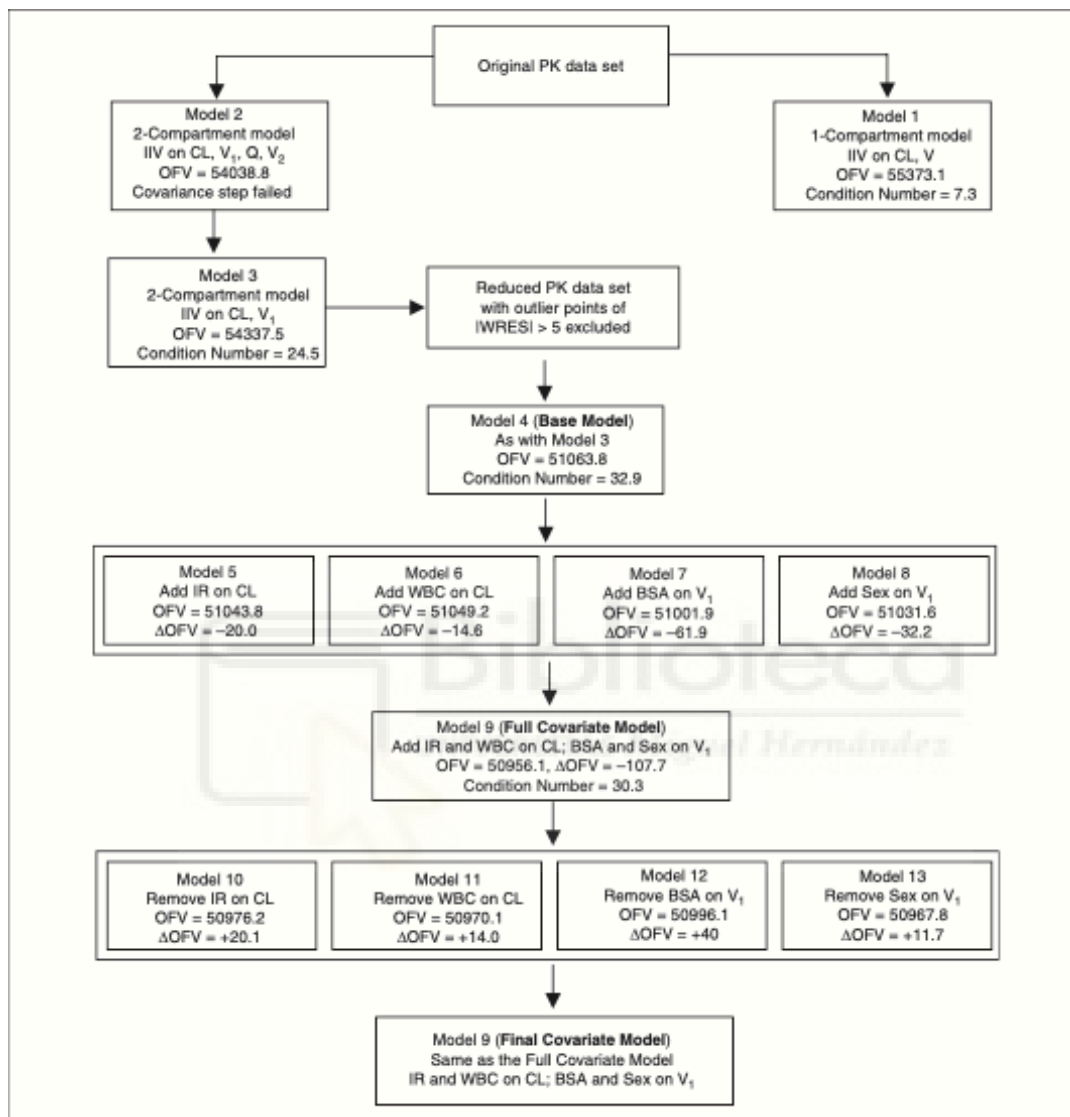


Figura 5: Resumen de los pasos clave del proceso de selección del modelo farmacocinético poblacional. PK, farmacocinética; IIV, variabilidad interindividual; OFV, valor de la función objetivo; IR, estado de ATI; WBC, glóbulos blancos; BSA, área de superficie corporal; CL, aclaramiento;  $V_1$ , volumen de distribución central;  $V_2$ , volumen de distribución

La figura 5, muestra un resumen de los pasos clave en el proceso de selección del modelo farmacocinético poblacional. La bondad de ajuste de cada modelo se evalúa acorde al OFV. Todos los ensayos realizados indican que, el modelo bicompartimental con infusión de orden cero y eliminación de primer orden tiene un mejor ajuste que el modelo monocompartimental. Con el modelo final, se



observan datos incongruentes que fueron excluidos del estudio. Estos datos incongruentes, se definen como registros de concentraciones con residuos ponderados por debajo de 5 o por encima de 5. De los 8137 valores, 56 se identifican como valores atípicos.

Se examinan las características demográficas y clínicas de los pacientes como covariables potenciales para el aclaramiento del IFX. Además, también se analizan los efectos de determinadas medicaciones concomitantes en el aclaramiento del IFX. Para que se considere una medicación concomitante como una covariable potencial debe de ser tomada por, al menos, 25 pacientes.

Los ATI y el número de glóbulos blancos influyen de manera independiente el aclaramiento. Sin embargo, el aclaramiento no es influenciado de manera significativa por otras covariables como el peso, BSA, sexo, edad, BASDAI, enzimas del hígado, aclaramiento de creatinina, el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroides, prednisolone o omeprazol.

De los 274 pacientes incluidos en el análisis, 23 son ATI positivos, 22 ATI negativos y 194 con resultados poco concluyentes. Los 35 restantes, no tienen una muestra válida para analizar los ATI, por lo que se clasifican como desconocido. Al incorporar el estado de ATI como covariable para el aclaramiento, se disminuye el OFV en 20.1 puntos. Se contabiliza de manera correcta, la dependencia del aclaramiento en el estado de ATI en el modelo base, para el modelo final. El efecto potencial de los glóbulos blancos (GB) sobre el aclaramiento también se analiza. Al añadir GB como covariable, da lugar a, una disminución del OFV de 14.6 puntos.

Por otro lado, se analizan los efectos de ciertas covariables potenciales sobre  $V_1$ . La adición de BSA, peso, sexo y albúmina sérica en el modelo base, resulta en disminuciones del OFV del 62, 39.1, 32.2, y 12.1 puntos, respectivamente. Dado que, BSA y peso están fuertemente relacionadas, y BSA da lugar a una mayor disminución del OF, sólo BSA se incluye como covariable del modelo final. En referencia al valor de albúmina sérica, se convierte en insignificante cuando se incluyen como covariables el BSA y sexo. Con respecto al sexo, al analizar la influencia sobre el  $V_1$  de manera individualizada, se obtiene una disminución del OFV de 32.2, pero tras ajustar el efecto de BSA sobre  $V_1$ , la

disminución obtenida al añadir el sexo como covariable, disminuye de 32.2 a 10.9 puntos.

El modelo de covariables completo incluye el estado de ATI y GB como covariables para el aclaramiento y, BSA y sexo como covariables para  $V_1$ .

$$V_1 = \theta_2 \cdot \left(\frac{BSA}{1.94}\right)^{\theta_7} x [1 - Sex \cdot \theta_8] \cdot \exp(n_2)$$

$$CL = [\theta_1 + (WBC - 7.9) \cdot \theta_5] \cdot (1 + IR \cdot \theta_6) \cdot \exp(n_1)$$

Durante el proceso de refinamiento, las covariables se van eliminando una a una y los resultados del OFV se comparan con los del modelo previo. Todas las retiradas de las diferentes covariables, resultan en una disminución significativa, por lo que, éste modelo se considera el modelo final. En comparación con el modelo base, los efectos de las covariables en el modelo final, explican aproximadamente el 12,8% de la variabilidad interindividual en el aclaramiento y un 31,9% en  $V_1$ .

Las simulaciones se realizan con el modelo final. Perfiles de concentración-tiempo se simulan para los dos regímenes de dosificación de IFX. Así, los datos de las concentraciones observadas en el grupo de placebo a 5mg/Kg y el grupo de 5mg/Kg, se combinan y comparan con los datos simulados. Dado que, la subida de dosis de 5mg/Kg a 7,5mg/Kg se puede realizar en cualquier visitar entre la semana 36 y 96, las simulaciones de este grupo de pacientes no se espera que reflejen el escenario clínico de la subida de dosis del estudio. Se simulan los datos de 1096 pacientes, la mayoría de las concentraciones se encuentran entre los perceptibles 5 y 95. En general, el modelo final es capaz de predecir los datos de concentraciones observados bastante bien.

De los 201 pacientes, 106 cumplen con los criterios para poder realizar el cambio de dosis de 5 a 7,5 mg/Kg/ 6 semanas. Tanto el aclaramiento como el volumen en estado estacionario, son similares entre el grupo de 5mg/Kg y el grupo con aumento de dosis a 7.5mg/Kg.

A la hora de evaluar el impacto de las 417 concentraciones por debajo del LLOQ, no se aprecian diferencias en los valores de los parámetros estructurales, con excepción, del impacto de los ATI en el aclaramiento. Al incluir los valores por debajo del LLOQ, el aclaramiento de los pacientes ATI positivos es un

76,5% mayor que en el resto de los pacientes. Cuando se excluyen los valores por debajo del LLOQ, el aclaramiento de los pacientes ATI positivos, es un 41,9% mayor que en el resto de los pacientes.

Este estudio recoge un total de 274 pacientes con EA en tratamiento con IFX, durante 2 años. Finalmente, se describe un modelo farmacocinético poblacional que describe los perfiles de concentración-tiempo del IFX bastante bien. El modelo muestra un pequeño sesgo hacia la subestimación para un pequeño grupo de las concentraciones séricas de IFX observadas, principalmente, las muestras postinfusión con concentraciones incongruentes  $>300\mu\text{g/ml}$ . Este modelo farmacocinético poblacional, se usa para caracterizar la disposición y variabilidad farmacocinética del IFX en pacientes con EA.

Los resultados del modelo final muestran un aclaramiento sistémico típico de 0,273 l/día con una intervariabilidad de 34,1%. Adicionalmente, en este estudio, el aclaramiento sistémico de los pacientes con EA es similar al de pacientes con AR. También, el aclaramiento del IFX en ambas patologías es similar al aclaramiento del adalimumab en pacientes con AR. Con respecto al volumen de distribución ( $V_1$ ), es 3,06l, valor muy similar al volumen del plasma humano, si intervariabilidad es de 17,5%. El valor para el volumen de distribución periférico ( $V_2$ ), es 2,94l. Tanto el resultado de  $V_1$ , como de  $V_2$ , indican que el IFX se encuentra principalmente en el sistema circulatorio con algo de distribución a los tejidos extravasculares.

Dado que, el esquema de muestras no es suficiente para realizar una caracterización completa de la fase de distribución del IFX por vía intravenosa, el modelo farmacocinético final, sólo incluye variabilidad interindividual para CL y  $V_1$ . Por lo tanto, las covariables significativas incluidas en el modelo final explican el 12,8% de la variabilidad interindividual del CL y el 31,9% de la de  $V_1$ .

De todas las covariables, el estado de ATI, es la que influye de manera más significativa al CL del IFX. Aquellos pacientes con ATI el CL está entre 41,9 y 76,7% por encima de los pacientes ATI negativos, poco concluyentes, o desconocidos. Hay que destacar, que cuando los valores  $<\text{LLOQ}$  se incluyen o se excluyen, los resultados pueden variar de manera significativa. Se observa un aumento del CL en pacientes ATI positivos con respecto al resto de pacientes,

mayor en los casos donde los valores <LLOQ se incluyen, que en los casos donde se excluyen. Es decir, la exclusión completa de los valores <LLOQ subestimaría el impacto de los ATI en el CL, ya que una mayor parte de concentraciones valles son <LLOQ en pacientes ATI positivos que en el resto de pacientes. Todo esto indica, que en este estudio es importante la inclusión de los valores <LLOQ para la estimación del impacto de ATI en el CL. En el caso de este estudio LLOQ es baja, por lo que la inclusión de los valores <LLOQ, puede minimizar el sesgo de la estimación del impacto de los anticuerpos en el CL.

En referencia a los GB, el valor base de glóbulos blancos también afecta de manera significativa en el aclaramiento del IFX. A mayor valor base, se observa un aumento en CL, aunque este efecto no se espera que sea clínicamente relevante.

Tanto el peso, como BSA no afectan de manera significativa al CL del IFX. Otras covariables como las enzimas de la función hepática y aclaramiento de creatinina, no tienen efecto estadísticamente significativo en el CL del IFX en pacientes con EA. También por otro lado se analiza el impacto de administración concomitante de AINE, prednisolone o omeprazol en el CL, pero no se observan interacciones, esto puede explicarse dado que , los enzimas y/o transportadores del CIT P450 no intervienen en la disposición de los anticuerpos monoclonales IgG, como el IFX.

En cuanto al efecto sobre *V1*, tanto el sexo como el BSA son covariables significativas, siendo BSA más determinante para *V1*. Adicionalmente, las mujeres parecen tener un menor volumen de distribución en comparación con los hombres, por lo que el sexo también puede identificarse como una covariable significativa para *V1*. Aun así, este impacto del sexo no debe ser de gran relevancia clínica. Dado que, tanto BSA, como el peso afectan a *V1*, un régimen de dosificación basado en el peso puede ayudar a reducir la exposición máxima al IFX. La PCR y la puntuación BASDAI no muestran correlación significativa con la farmacocinética del IFX.

Las características farmacocinéticas del IFX en pacientes que requieren aumento de dosis, son similares a las de los pacientes que no tienen aumento de

dosis a lo largo del estudio. En consecuencia, la diferencia interindividual observada en la respuesta clínica a la terapia con IFX parece ser más un resultado de una diferencia farmacodinámica más que de una diferencia farmacocinética. Por ejemplo, la medida en la que contribuye el TNF a la fisiopatología de EA puede variar significativamente entre pacientes.

Finalmente, los resultados muestran que, las características farmacocinéticas y la variabilidad observada en el IFX en esta población de pacientes es típica de otras inmunoglobulinas IgG1 intravenosas. El estado de ATI, es la covariable más significativa para el CL y BSA la mejor predicción para  $V1$ . Este análisis, también indica que, el desarrollo de ATI está asociado con un aumento del CL del IFX. Esto puede representar un mecanismo subyacente para una respuesta inadecuada o disminución de respuesta al tratamiento con IFX.

El cuarto artículo de Ternant et al.<sup>16</sup>, es un análisis a posteriori de un estudio prospectivo, observaciones, abierto y multicéntrico de 52 semanas de duración. El principal objetivo es determinar factores predictivos de la respuesta a bloqueantes del TNF- $\alpha$ . El estudio se realiza en 30 pacientes con AR. Los pacientes reciben dosis de 40 mg de adalimumab por vía subcutánea y en tratamiento concomitante con MTX. Se les hace seguimiento durante 1 año. Los pacientes se evalúan en el inicio, semanas 6, 12, 24 y 52. En cada visita, se obtiene la puntuación DAS28 y se recogen muestras de sangre. También se miden la velocidad de sedimentación globular y la PCR en cada visita.

Al analizar las concentraciones de adalimumab en las muestras se establece un límite de detección del ensayo de 0,04 mg/l y los límites inferior y superior en 0,1 y 4,9 mg/l, respectivamente. Los sueros que superan el límite superior se diluyen 1:10.

Anticuerpos contra adalimumab (ATA), no pueden ser detectados si la concentración de adalimumab es menor a 2mg/l.

En cada visita un reumatólogo evalúa la eficacia del tratamiento, obtiene la puntuación DAS28. Esta puntuación incluye, la velocidad de sedimentación globular, dolor articular, inflamación articular y la valoración global de la enfermedad por el paciente.

Para el análisis farmacocinético se utiliza el programa MONOLIX. Para describir el modelo farmacocinético del adalimumab, se utilizan modelos farmacocinéticos compartimentales. Se evalúan modelos farmacocinéticos mono y bicompartimentales con absorción, distribución y eliminación de primer orden. Los parámetros farmacocinéticos estimados son el volumen de distribución y aclaramiento. Los valores son estimados, dado que, se trata de una administración extravascular. Los modelos estructurales se comparan usando los criterios de Akaike, y se elige el modelo con el AIC más pequeño.

Los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, el valor de PCR y DAS28, se consideran las variables relevantes para la evaluación. La PCR se puede considerar un biomarcador clínicamente relevante. Además, el TNF- $\alpha$  aumenta los valores de PCR. La utilización del adalimumab, disminuye la producción de PCR, por lo tanto, la relación entre el adalimumab y el valor de PCR se puede describir utilizando un modelo de respuesta indirecta con la inhibición del aporte de PCR. Usando este modelo se estima, un aporte de PCR ( $K_{in}$ ) de orden cero, una producción de PCR ( $K_{out}$ ) de primer orden y, una concentración de adalimumab que da lugar al 50% de la inhibición máxima del aporte de PCR ( $C_{50}$  en mg/l).

La relación entre la concentración de adalimumab y DAS28 se analiza mediante un modelo Emax inhibitorio directo, se utiliza directo ya que, DAS28 es una medida continua. Los parámetros estimados son el valor de DAS28 al inicio del tratamiento ( $DAS28_0$ ) y la concentración de adalimumab que da lugar a una disminución del 50% en  $DAS28_0$  ( $EC_{50}$  en mg/l).

La variación interindividual se describe utilizando un modelo exponencial. Se evalúan las correlaciones entre efectos aleatorios y se evalúan modelos, aditivo, proporcional y mixto aditivo-proporcional.

En cuanto a las covariables, dado el pequeño número de pacientes, sólo se analizan tres covariables. Las covariables binarias son el sexo y el tratamiento concomitante con corticosteroides y la variable continua, el peso.

Se comparan modelos, interindividuales, residuales y de covariables usando los criterios de Akaike (AIC). Se selecciona el modelo con el menor AIC. En primer lugar se analiza la influencia individual de cada covariable en cada pará-

metro farmacocinético y farmacocinético-farmacodinámico, se utiliza un test de probabilidad con  $\alpha = 0,1$ . Cuando las covariables son redundantes, la más significativa se retiene en el modelo final. Para construir el modelo final, se analiza la influencia de la combinación de las covariables en los parámetros. Las covariables se mantienen en el modelo final si su influencia es significativa para  $\alpha = 0,02$ .

Se simulan tres regímenes de dosificación, un régimen sin cambios en la dosis (40mg), una dosis única de 80mg seguida de dosis de 40mg y, una dosis única de 160 mg seguida de dosis de 40 mg. El régimen que da lugar a una llegada más rápida al estado estacionario es considerado el mejor. No se tienen en cuenta ninguna covariable, distribución farmacocinética interindividual o los parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos.

En cuanto a lo relacionado con los resultados del estudio. De los 30 pacientes, 23 son mujeres, de esas 23 mujeres, 17 están en cotratamiento con corticosteroides, y su peso medio es 67Kg. La presencia de ATA, se evalúa en 10 muestras de 4 pacientes en los cuales la concentración de adalimumab es menor a 2mg/l, pero no se detectan ATA.

Para el análisis farmacocinético y farmacocinético-farmacodinámico, se dispone de 129 concentraciones séricas de adalimumab, 139 valores de PCR y 141 DAS28. La mejor descripción de las concentraciones de adalimumab es mediante un modelo monocompartimental de absorción de primer orden. Los parámetros que describen un compartimento periférico no son identificables. El modelo de error residual que mejor se adapta es el proporcional. Para los modelos de respuesta indirecta y Emax directo, que describen la relación concentración-PCR y concentración-DAS28, respectivamente, los modelos de error residual que mejor se adaptan son mixtos aditivo-proporcional. Tanto los parámetros farmacocinéticos como los farmacocinéticos-farmacodinámicos se estiman con una exactitud satisfactoria. Aunque, la PCR muestra valores extremos que no pueden ser descritos por un modelo farmacocinético-farmacodinámico indirecto, los análisis gráficos de los residuales muestran que no se salen de la normalidad de manera obvia.

Se observa una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos y farmacocinéticos-farmacodinámicos, sobretodo, en el caso de el volumen de distribución aparente ( $V/F$ ),  $C_{50}$  e  $IC_{50}$ , para los cuales la desviación estándar interindividual es, 92, 88 y 71%, respectivamente.

Durante el paso univariable, se observa que el aclaramiento aparente ( $CL/F$ ), está influenciado por el sexo y el peso. También se observa una tendencia hacia la relación entre  $K_{in}$  y el peso. En el modelo final, el único parámetro afectado, el cual aumenta con el peso y es mayor en hombre que en mujeres, es el  $CL/F$ . La desviación estándar interindividual del  $CL/F$ , es 17%, en cambio, sin las covariables, la desviación es de un 35%. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) para mujeres y hombres con un peso medio es 24,1 y 17,4 días, respectivamente. La  $T_{max}$  es 9,1 días tras la inyección. Las concentraciones en estado estacionario y las respuestas máximas se alcanzan 20 semanas tras el inicio del tratamiento con adalimumab.

En las simulaciones realizadas en el estudio, una dosis única de 80mg, da lugar a un aumento de las concentraciones de adalimumab, pero tiene un efecto limitado en el momento que alcanza el estado estacionario. En cambio, una dosis única de 160mg, da lugar a concentraciones por encima del estado estacionario entre la primera y quinta inyección, lo que permite alcanzar la respuesta máxima antes de la segunda inyección, en términos de PCR y DAS28.

La farmacocinética del adalimumab administrado por vía subcutánea no ha sido descrita previamente, por lo que, la absorción del adalimumab posterior a una administración subcutánea no ha sido reportada. Además, no se ha descrito usando un modelo farmacocinético-farmacodinámico, la relación concentración-efecto del adalimumab.

La farmacocinética de anticuerpos terapéuticos administrados por vía intravenosa se describe normalmente, mediante un modelo farmacocinético bicompartimental. Sin embargo, al usar la vía subcutánea, como en el caso del omalizumab, los modelos monocompartimentales son apropiados. En referencia al adalimumab, describimos una cinética de absorción utilizando una constante de absorción de primer orden ( $K_a$ ). Estimamos un valor de  $K_a$  medio de 0,28 / día, menor que el valor calculado para el omalizumab. Respecto a la  $T_{max}$ , se



calcula un valor de 9,1 días y el  $V/F$  es 12,4l. Dado que, la biodisponibilidad ( $F$ ) del adalimumab, es del 64%, el volumen de distribución del adalimumab ( $V$ ), en nuestro estudio, debería ser de 6,9l. Este valor, es ligeramente superior que el reportado en el documento de aprobación del adalimumab.

Se observa un aumento en  $CL/F$  con el peso, y un mayor valor en hombres que en mujeres. La influencia de las características del paciente en los parámetros farmacocinéticos no se ha publicado previamente, pero sí para otros anticuerpos monoclonales, como el IFX o rituximab. De acuerdo con  $F$ , el valor estimado para  $CL$  es de 0,20l/día.

A la hora de analizar la variabilidad interindividual de la cinética de absorción del adalimumab, de manera más precisa, se deben realizar estudios prospectivos con muestreo intensivo de sangre.

En este estudio no se detectan ATA. De todas formas, puede que tres de los 30 pacientes, desarrollen ATA, los pacientes número 19 y 23, tienen concentraciones de adalimumab alrededor de 2mg/l, y el paciente número 30, tiene concentraciones que disminuyen desde 3,5 a 1,3mg/l, entre las semanas 6 y 52, a pesar de la continuación con la dosis estándar.

Para estos tres pacientes, el valor de  $CL/F$  es aproximadamente de 0,70 l/día, un valor que duplica el valor típico. La falta de detección de ATA en estos pacientes, puede explicarse, bien por la alta concentración de moléculas de adalimumab libres, que se sabe que interfieren con la detección de ATA, o bien, por el hecho de que las moléculas de ATA se unen, formando complejos ATA-adalimumab. Estos complejos puede que se aclaren más rápido que el adalimumab libre o ATA, y pueden no ser detectados en un test de ATA.

El efecto del adalimumab se evalúa usando PCR y DAS28. Para ello, la PCR se usa como biomarcador, previamente, se observa que la PCR se correlaciona bien con una respuesta clínica sostenida. También se sabe de estudios previos, que existe relación entre la concentración de IFX y el valor de PCR, en pacientes con AR. En cuanto al adalimumab, es un anticuerpo monoclonal anti TNF- $\alpha$ , y no actúa directamente sobre la PCR. Esto justifica el uso de un modelo farmacocinético-farmacodinámico indirecto con inhibición de la producción de PCR. A pesar de su importancia, el biomarcador presenta fluctuaciones inespe-

radas, bien por fenómenos inflamatorios independientes de la actividad de la AR, o bien, por polimorfismos en el gen de PCR, responsable de la variabilidad interindividual en la producción de PCR. Además, Knut, se considera un valor constante en todas las condiciones de salud y enfermedad.

El valor típico de C<sub>50</sub> es 3,6mg/l, el de IC<sub>50</sub> es 11mg/l y la variabilidad interindividual para ambos es 88 y 71%, respectivamente, todo esto sugiere, que los pacientes con AR pueden tener una sensibilidad variable hacia el adalimumab.

El régimen de dosificación actual para el adalimumab en pacientes con AR, da lugar a un gran retraso en alcanzar concentraciones en estado estacionario y el efecto máximo. Las simulaciones muestran que al usar dosis de choque se puede disminuir este retraso y, el efecto máximo se puede conseguir entre la primera y segunda inyección. En estudios previos se muestra una mejor eficacia del adalimumab al usar dosis de choque de 160 mg, lo que da lugar a concentraciones más altas al inicio del tratamiento. Además, la frecuencia con la que aparecen efectos adversos es similar con y sin dosis de choque. De todas formas, un estudio futuro que muestre la administración de dosis de choque de 160mg en pacientes con AR, tienen que analizarse, tanto la tolerancia como la seguridad de la dosis de choque.

A pesar de todo, este es el primer estudio que da una descripción de la farmacocinética y, relación concentración-efecto del adalimumab en pacientes con AR. También, da la primera estimación de la cinética de absorción del adalimumab en pacientes con AR. Este modelo muestra que una dosis de choque de adalimumab en pacientes con AR, permite lograr más rápido un beneficio del tratamiento en estos pacientes.

En el quinto artículo de Kang et al.<sup>17</sup>, es un análisis farmacocinético conducido mediante el uso de datos de un estudio en fase 1, en pacientes sanos, un estudio en fase 3, en pacientes con AR y un ensayo de extensión del estudio en fase 3.

El estudio en fase 1 es, aleatorio, doble ciego, comparativo, con dosis única y grupos paralelos. Tiene como objetivo evaluar 3 vías de bioequivalencia farmacocinética, seguridad e inmunogeneidad del biosimilar adalimumab-adbm, en comparación con Humira aprobado en EEUU (HumiraEEUU) y Humira aproba-

do en UE (HumiraUE). Se realiza en pacientes sanos, los cuales se aleatorizan 1:1:1, para recibir una dosis única de 40mg por vía subcutánea de adalimuman-adbm, HumiraEEUU o HumiraUE.

El estudio en fase 3 es, aleatorio, doble ciego, comparativo, con dosis múltiples y grupos paralelos. Tiene como objetivo evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del biosimilar en comparación con el HumiraEEUU, en un tratamiento de 48 semanas, en pacientes con AR, con un tratamiento previo con MTX. Los pacientes se aleatorizan 1:1, para recibir dosis de 40mg de adalimumab-adbm o HumiraEEUU, cada dos semanas. A la semana 24 de tratamiento, los pacientes se vuelven a aleatorizar. Los sujetos que han recibido Humira se aleatorizan para bien, continuar con el tratamiento o, cambiar a adalimumab-adbm. Los sujetos que inicialmente llevan adalimumab-adbm, continúan igual.

El estudio de fase 3 de extensión es abierto, con un tratamiento de 48 semanas para pacientes con AR que han completado el estudio en fase 3 y son válidos para un tratamiento de larga duración. Tiene como objetivo evaluar la farmacocinética, seguridad, eficacia e inmunogenicidad a largo plazo.

En el estudio en fase 1, se recogen muestras de sangre en los días 1-9, 14, 21, 28, 35, 44, 56 y 71. Los valores de ADA (anticuerpos anti-droga) se miden, previo a administrar la dosis y durante el estudio, hasta el día 71. En el estudio en fase 3, se recogen muestras de sangre en los días 1, 7, 14, 28, 168, 280, 336 y 406. En el estudio de extensión, se recogen muestras de sangre los días 1, 95, 169, 337 y 407. Los límites inferior y superior de cuantificación son 25 y 2000 ng/ml, respectivamente, en plasma humano puro.

El análisis farmacocinético se realiza usando concentraciones de adalimumab de todos los grupos de tratamiento. Los modelos se desarrollan de manera separada para el estudio en fase 1, el estudio en fase 3 y el estudio de extensión, se usa NONMEM para el análisis.

Para el estudio en fase 1, el modelo farmacocinético se desarrolla utilizando una estimación condicional de primer orden con un método de interacción  $\eta$ - $\epsilon$ . Se estima un aclaramiento aparente ( $CL/F$ ) para todos los grupos de tratamiento. Los resultados obtenidos en el modelo farmacocinético del estudio en fase 1, sirven como información previa para la estimación de los parámetros en los

Variable	Phase 1 study		Phase 3 base study			Phase 3 extension study		
	BI	Humira	BI:BI	Humira:BI	Humira:Humira	BI:BI:BI	Humira:BI:BI	Humira:Humira:BI
Age (y)	30.5 (18.0, 55.0)	30.7 (18.0, 55.0)	53.2 (23.0, 80.0)	53.3 (21.0, 75.0)	52.9 (21.0, 77.0)	53.8 (24.0, 80.0)	54.6 (22.0, 76.0)	51.7 (28.0, 74.0)
WT (kg)	79.4 (55.0, 103)	78.3 (54.9, 110)	73.0 (40.1, 139)	76.6 (38.5, 128)	73.9 (40.1, 131)	72.9 (40.1, 137)	78.7 (53.0, 128)	71.6 (40.1, 118)
CRP (mg L <sup>-1</sup> )	3.72 (1.00, 107)	2.28 (1.00, 19.0)	13.2 (1.00, 141)	13.1 (1.00, 90.0)	13.7 (1.00, 141)	5.54 (1.00, 85.0)	4.61 (1.00, 44.0)	5.04 (1.00, 72.0)
BRF (IU mL <sup>-1</sup> )	NA	NA	130 (7.00, 1220)	129 (5.00, 1200)	182 (7.00, 6080)	82.9 (7.00, 790)	85.2 (7.00, 1100)	97.9 (7.00, 2780)
ALB (g L <sup>-1</sup> )	NA	NA	42.5 (32.0, 51.0)	42.6 (34.0, 52.0)	42.2 (32.0, 49.0)	43.4 (36.0, 53.0)	43.3 (37.0, 49.0)	43.1 (34.0, 49.0)
Sex, n/N (%)								
Male	108/108 (100%)	216/216 (100%)	57/323 (18%)	26/146 (18%)	26/175 (15%)	37/225 (16%)	18/102 (18%)	15/103 (15%)
Female	NA	NA	266/323 (82%)	120/146 (82%)	149/175 (85%)	188/225 (84%)	84/102 (82%)	88/103 (85%)
Race, n/N (%)								
White	88/108 (81%)	172/216 (80%)	308/323 (95%)	140/146 (96%)	164/175 (94%)	215/225 (96%)	100/102 (98%)	100/103 (97%)
Black	1/108 (1%)	3/216 (1%)	6/323 (2%)	3/146 (2%)	4/175 (2%)	3/225 (1%)	2/102 (2%)	NA
Asian	9/108 (8%)	14/216 (6%)	8/323 (2%)	2/146 (1%)	4/175 (2%)	7/225 (3%)	NA	2/103 (2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	3/108 (3%)	3/216 (1%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Others	7/108 (6%)	24/216 (11%)	1/323 (0.3%)	1/146 (1%)	3/175 (2%)	NA	NA	1/103 (1%)

Figura 6: Tabla con las covariables demográficas y clínicas de la población estudio por grupo de tratamiento para cada estudio. Para las covariables continuas, el número en cada celda representa la media de los datos al inicio del tratamiento. BI, adalimumab-adbm; Humira:BI, sujetos que reciben Humira durante 24 semanas y luego cambian a adalimumab-adbm; Humira:BI:BI, sujetos que reciben Humira durante 24 semanas, luego cambian a adalimumab-adbm en el estudio en fase 3 base y finalmente, cambian a adalimumab-adbm para el estudio de extensión; Humira:Humira:BI, sujetos primero 48 semanas con Humira y luego cambian a adalimumab-adbm para el estudio de extensión.

estudios en fase 3. Los resultados no informativos previos, se dan al CL/F de los modelos de los estudios en fase 3, lo que permite, que la estimación de parámetros del aclaramiento, sea conducida por los datos de los estudios en fase 3, en vez de los de estudio en fase 1. Los datos del estudio en fase 3, se omiten en el análisis de la fase de extensión, para permitir una mayor sensibilidad del modelo a la hora de detectar diferencias en el análisis farmacocinético. Al igual que en el modelo farmacocinético del estudio en fase 1, los modelos de los estudios en fase 3 estiman un CL/F para todos los grupos de tratamiento.

En primer lugar, se utiliza un modelo farmacocinético bicompartimental, con absorción de primer orden y eliminación lineal. Los efectos aleatorios interindividuales en los parámetros farmacocinéticos se definen como un modelo aditivo. La variabilidad residual inexplicable, se describe usando un modelo de error mixto aditivo-proporcional.

Se implementa un enfoque completo de modelo de covariables para investigar el efecto de las covariables. Primero se identifican relaciones de covariables con parámetros, basadas en intereses científicos, gráficos exploratorios, plausibilidad mecanicista o conocimientos previos y se construye un modelo de covariables completo. Las covariables que dan lugar a cambios en el aclaramiento  $>\pm 20\%$ , en comparación con el aclaramiento del sujeto de referencia, se consideran clínicamente significantes en el análisis.

Las covariables incluidas en la evaluación del aclaramiento del adalimumab son, el peso, los valores de ADA y las variables relacionadas con la patología, que incluyen, prueba de factor reumatoide (FR), proteína c reactiva (PCR) y albúmina (ALB). Estos tres factores están relacionados con la severidad de la patología, por lo que, pueden afectar de manera potencial a la farmacocinética del adalimumab. Tanto el FR, como la PCR y la ALB, sólo se evalúan en los estudios en fase 3. Los efectos de estas variables continuas sobre los parámetros farmacocinéticos se definen usando una función potencial normalizada por los valores de referencia.

En los estudios en fase 3, el efecto de humira sobre el aclaramiento del adalimumab se estima considerando el biosimilar, adalimumab-adbm, como la referencia. De manera similar, los efectos de los grupos de tratamiento sobre el aclaramiento del adalimumab se estiman para el estudio de extensión.

Para el estudio en fase 1, tenemos un total de 324 sujetos sanos, con 7255 concentraciones medibles de adalimumab. Para el estudio en fase 3, tenemos un total de 644 pacientes con AR, con 4342 concentraciones medibles de adalimumab. Para el estudio en fase 3 de extensión, tenemos un total de 430 pacientes con AR, con 2192 concentraciones medibles de adalimumab.

Los pesos base y las características patológicas de la población del estudio incluidas en el análisis se muestran en la figura 6, estratificados por estudio y tratamiento. Todos los pacientes han recibido un tratamiento previo con MTX. La mayor parte de los sujetos del estudio son ADA negativos en el test de inicio, a lo largo que el tratamiento avanza, ADA aparece en todos los grupos de tratamiento (55% en el estudio en fase 3 y 52% en el estudio de extensión). El valor comúnmente observado de 16, se elige como valor de referencia para estimar el efecto de ADA en el modelo de covariables. El efecto de ser ADA negativo también se estima como un factor, en comparación con el valor de referencia, 16.

En referencia al análisis farmacocinético del estudio en en fase 1, se desarrolla un modelo farmacocinético bicompartimental con absorción cero secuencial y de primer orden y eliminación lineal. Los parámetros farmacocinéticos relacionados con el aclaramiento y el volumen son escalados alométricamente por el

peso, con los coeficientes fijos de 0,75 y 1, para los relacionados con el aclaramiento y los relacionados con el volumen, respectivamente. La estimación típica para CL/F es 0,0278L/h. Las estimaciones de los parámetros indican que el CL/F del adalimumab aumenta cuando los valores de ADA aumentan. Los sujetos ADA negativos tienen un 42,1% del CL/F de los sujetos ADA positivos. El modelo final da una descripción adecuada de los datos observados de adalimumab.

En cuanto al análisis farmacocinético del estudio en fase 3 y estudio de extensión, se aplica el mismo modelo estructural que en el estudio de fase 1. Los parámetros farmacocinéticos relacionados con el aclaramiento y el volumen se escalan alométricamente por el peso con coeficientes fijos. Además, se evalúan los efectos de FR, ADA, PCR y ALB en el CL/F en el modelo completo de covariables.

$$\frac{CL}{F_{i,t}} = \exp(\theta_1 + 0,75 \cdot \log(\frac{WT_i}{70}) + \theta_7 \cdot (ADA_{-i,t}) + \theta_8 \cdot \log(\frac{ADA_{i,t}}{16}) + \theta_9 \cdot \log(\frac{CRP_{i,t}}{3}) + \theta_{10} \cdot \log(\frac{ALB_{i,t}}{43}) + \theta_{11} \cdot \log(\frac{BRF_{i,t}}{47}) + \eta_{CL/F,i})$$

Donde CL/F<sub>i,t</sub>, es el aclaramiento aparente estimado para un individuo i a un tiempo t, WT<sub>i</sub>, representa el peso en un individuo i, ADA<sub>-i,t</sub>, representa el indicador variable en tiempo en un individuo i a un tiempo t, con un valor de 1 para una test ADA negativo, y 0 para un test ADA positivo, ADA<sub>i,t</sub>, representa la variable ADA en el tiempo en un individuo i a un tiempo t, ALB<sub>i,t</sub>, representa la variable ALB en el tiempo en un individuo i a un tiempo t, BRF<sub>i,t</sub>, representa la variable BRF en el tiempo en un individuo i a un tiempo t, y η<sub>CL/F,i</sub> es el efecto aleatorio individual específico para el aclaramiento aparente en un individuo i.

En el estudio en fase 3, se estima la variabilidad entre ocasiones en la biodisponibilidad relativa (F), para tener en cuenta, la variabilidad dentro del sujeto al dar múltiples dosis a lo largo del tiempo. La estimación típica de CL/F es 0,0244L/h y 0,0195L/h, para el estudio en fase 3 y el estudio de extensión, respectivamente. Los modelos finales dan una descripción adecuada de los datos de adalimumab observados en los estudios de fase 3. Las similitudes farmacocinéticas entre dos compuestos se investiga inicialmente, de manera gráfica. La probabilidad no muestra una diferencia obvia al comparar los grupos de tratamiento. El efecto estimado de Humira sobre el aclaramiento es 1,02, lo que significa que Humira, tiene un aclaramiento un 0,02 mayor que el adalimumab-

adbm. La estimación indica que no hay una diferencia significativa en el  $CL/F$  del adalimumab entre Humira y adalimumab-adbm, lo que además concluye, que la farmacocinética de adalimumab-adbm, es similar a la de Humira en pacientes con AR.

Los efectos sobre la farmacocinética del adalimumab al cambiar de tratamiento, de Humira durante un largo tiempo a adalimumab-adbm, se evalúa en el estudio de extensión. Se demuestra que el modelo se ajusta a los datos de adalimumab en todos los grupos de tratamiento, incluyendo los que cambian de tratamiento en las semanas 24 o 48 de tratamiento. Además, el efecto de cambiar de tratamiento se evalúa mediante la estimación de una covariable del  $CL/F$ , adicional del grupo de tratamiento (en un modelo farmacocinético separado). Los efectos sobre  $CL/F$ , de los diferentes grupos de tratamiento se estiman cerca de 0, lo que indica, que el cambio de tratamiento, efectivamente, no tiene impacto en el  $CL/F$  del adalimumab a largo plazo. La estimación de parámetros en el estudio en fase 3, indica que existe un aumento de  $CL/F$ , al aumentar la PCR y el FR y, al disminuir la ALB. Con respecto a los valores de ADA, el  $CL/F$  es mayor cuánto mayor son los valores de ADA. Con la presencia de ADA, el aclaramiento es, aproximadamente un 28% mayor con un valor de 64 que con un valor de 16. Sin la presencia de ADA, el aclaramiento es aproximadamente 44 y 34,6% menor que aquellos con un valor de ADA de 16.

Los efectos de las covariables en el  $CL/F$ , son evaluados, adicionalmente, mediante el cálculo del aclaramiento basándose en, valores representativos de las covariables y de los efectos estimados de las covariables, y se comparan los aclaramientos calculados con, la estimación típica del  $CL/F$  en un paciente típico, que tenga los valores de referencia de las covariables. Los efectos de la ALB, FR y PCR sobre el  $CL/F$ , no son clínicamente significativos. En estudio de fase 3, todos los grupos de adalimumab-adbm y Humira, tienen patrones similares de los valores de ADA observados en relación al tiempo de tratamiento.

En la investigación realizada en este artículo, se realiza un análisis farmacocinético. Se observa que la farmacocinética del adalimumab, tanto del adalimumab-adbm, como del Humira, están bien definidas mediante un modelo farma-

cocinético bicompartimental con absorción secuencial de cero y primer orden y eliminación lineal, tanto en pacientes sanos, como en pacientes con AR.

El peso es una covariable importante en el  $CL/F$ , que también se identifica en el análisis farmacocinético de Humira. La talla también, es una covariable que se identifica como influyente en la farmacocinética de estos fármacos. Otra covariable importante, es el valor de ADA. La inmunogeneidad se evalúa por su impacto potencial en la disposición y eficacia de estos fármacos. Este análisis demuestra que, el  $CL/F$  aumenta al aparecer ADA, y que además aumenta aún más, si los valores de ADA aumentan. Esto es consistente con lo publicado en el análisis farmacocinético de Humira y otros fármacos de esta familia. Las variables relacionadas con la patología, la ALB, PCR y FR, están asociadas con la severidad y el estado inflamatorio de la patología. Una albúmina aumenta puede indicar un aumento en los receptores de Fc neonatales, los cuales pueden proteger las inmunoglobulinas G y estos fármacos, del catabolismo, de esta manera, se reciclan, volviendo al sistema circulatorio. Por lo tanto, un aumento en el nivel de albúmina, puede estar relacionado con una disminución del aclaramiento. La PCR, tiene un efecto positivo sobre el aclaramiento de estos fármacos. En semejanza, en este análisis se observa un aumento del  $CL/F$  del adalimumab al aumentar PCR y FR. Aun así, los efectos de estas tres covariables, parecen ser menores y se identifican como clínicamente no importantes, cuando se compara el aclaramiento de un sujeto con las covariables de referencia típicas. La estimación del  $CL/F$  del adalimumab en el estudio de fase 3 es similar a la observada en el estudio de extensión, y son comparables a otras publicadas en otras indicaciones patológicas.

La ligera disminución del  $CL/F$  en el estudio de extensión, se puede atribuir a la selección de pacientes que responden al tratamiento con bajo aclaramiento y la exclusión de los pacientes con no respuesta al tratamiento, lo cual, está relacionado con pacientes con valores de ADA y  $CL/F$ , altos.

Al usar la información del estudio en fase 1, para el análisis del estudio en fase 3, son notables las diferencias entre ambos estudios. Aún así, es difícil caracterizar la farmacocinética del adalimumab si solo se utilizan los datos escasos de los estudios en fase 3. El modelo estructural farmacocinético está bien apoyado



por los datos farmacocinéticos procedentes del estudio en fase 1. Todo esto, permite que el análisis del estudio en fase 3 se focalice en la estimación del aclaramiento y los efectos de las covariables sobre el aclaramiento, mediante la estabilización de las partes del modelo que no están presentes en los datos escasos. En el análisis del estudio en fase 3, se observa una discrepancia entre el modelo simulado y las medianas observadas, en todos los grupos de tratamiento. Esta discrepancia se reduce de manera significativa en el modelo farmacocinético del estudio en fase 3 de extensión.

La similitud farmacocinética en este análisis se evalúa en pacientes con AR, utilizando un acercamiento farmacocinético, el cual no requiere datos farmacocinéticos extensos, y es válido para los datos escasos del estudio en fase 3.

Al usar los modelos farmacocinéticos desarrollados, la similitud farmacocinética entre el adalimumab-adbm y Humira, se investigan de manera gráfica, basándose en la probabilidad de bondad de ajuste estratificado por grupo de tratamiento, lo que demuestra que el modelo se ajusta a los datos de adalimumab similares en el adalimumab-adbm, Humira y el grupo de cambio de tratamiento. Los cambios en  $CL/F$  en diferentes momentos del tratamiento son menores en comparación con el inicio del tratamiento, lo que sugiere que el cambio de tratamiento no tiene un impacto significativo a largo plazo en el  $CL/F$  del adalimumab. El efecto de ADA en la farmacocinética del adalimumab, también es similar en adalimumab-adbm y Humira.

En conclusión, los modelos farmacocinéticos desarrollados para describir de manera adecuada la farmacocinética del adalimumab, procedente del adalimumab-adbm y Humira en pacientes sanos y pacientes con AR, indican que la farmacocinética del adalimumab es similar en ambos. Tanto el peso como el valor de ADA, parecen ser importantes predicadores del aclaramiento del adalimumab.

## **CONCLUSIÓN**

Finalmente, se observa un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental en los estudios del IFX, en los tres estudios se define, una distribución de orden 1 y una eliminación de orden 1, tanto en el tratamiento de la AR como de

la EA. En cuanto a los artículos del adalimumab, se observa, en el caso de la administración subcutánea, un modelo monocompartamental de absorción y eliminación de orden 1 y, en el caso de la administración intravenosa, un modelo bicompartimental de absorción de orden 1 y eliminación lineal. Ambos estudios son en AR. Como visión general, el peso, el BSA, el estado de anticuerpos contra IFX o adalimumab o el valor de PCR, son las covariables con una influencia más significativa en la farmacocinética de estos fármacos, afectando sobre todo al aclaramiento y volumen de distribución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gob.es. [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/re- vista\\_cdrom/VOL93/ORIGINALES/RS93C\\_201903013.pdf](https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/re- vista_cdrom/VOL93/ORIGINALES/RS93C_201903013.pdf)
2. Artritis reumatoide: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Inforeuma. 2015 [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/artritis-reumatoide/>
3. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol [Internet]. 2002 [citado el 12 de enero de 2022];29(3):86–90. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-epidemiologia-artritis-reumatoide-13029550>
4. Nancy Garrick DD. Artritis reumatoide [Internet]. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. 2014 [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/artritis-reumatoide>
5. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide [Internet]. Ser.es. [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
6. Fragoso JM, Vargas G, Morales SJ, Daniel O, Hernández R, Julián Y, et al. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética [Internet]. Org.mx. [citado el

- 12 de enero de 2022]. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n4/GMM\\_150\\_2014\\_4\\_334-344.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n4/GMM_150_2014_4_334-344.pdf)
7. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 [citado el 12 de enero de 2022]; (4):CD005468. Disponible en: [https://www.cochrane.org/es/CD005468/MUSKEL\\_farmacos-anti-fnt-alfa-para-el-tratamiento-de-la-espondilitis-anquilosante](https://www.cochrane.org/es/CD005468/MUSKEL_farmacos-anti-fnt-alfa-para-el-tratamiento-de-la-espondilitis-anquilosante)
  8. Ortiz AM, González-Álvaro I, Laffón A. Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol [Internet]. 2001 [citado el 12 de enero de 2022];28(10):420–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-mecanismos-accion-farmacos-modificadores-evolucion-13024115>
  9. Acmb.es. [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.acmb.es/files/425-7719-DOCUMENT/Yague466Feb15.pdf>
  10. FICHA TECNICA REMICADE 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Aemps.es. [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT\\_99116001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html)
  11. FICHA TECNICA HYRIMOZ 40 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181286001/FT\\_1181286001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181286001/FT_1181286001.html)
  12. Alañón Pardo MM, Roncero García-Escribano O, Bernardos Martín E, Legaz Huidobro ML, Moreno López MP, Valenzuela Gámez JC. Monitorización farmacocinética de terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev OFIL·ILAPHAR [Internet]. 2021 [citado el 12 de enero de 2022];31(1):49–57. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-714X2021000100012&lng=pt&nrm=iso](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2021000100012&lng=pt&nrm=iso)
  13. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V, et al. Relationship between inflammation and infliximab

- pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;78(1): 118-28. doi: 10.1111/bcp.12313.
14. Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D, et al. Influence on methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):55-65. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04050.x.
  15. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(6):681-95. doi: 10.1177/0091270008316886
  16. Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, Vignault C, Watier H, Lequerré T, et al. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;79(2):286-97. doi:10.1111/bcp.12509.
  17. Kang J, Eudy-Byrne RJ, Mondick J, Knebel W, Jayadeva G, Liesenfeld KH. Population pharmacokinetics of adalimumab biosimilar adalimumab-adbm and reference product in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis to assess pharmacokinetics similarity. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:2274-85. doi:10.1111/bcp.14330.