



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Optimización de la Terapia con Infliximab  
en Pacientes con Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal según Parámetros PK/PD:  
Estrategia, Modelo y Validación de Resultados**

**D<sup>a</sup> Mayte Gil Candell**

**2020**









## AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL POR EL DIRECTOR/A

El Prof. Dr. D. CARLES INIESTA NAVALÓN Facultativo Especialista de Área en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, el Prof. Dr. D. JUAN JOSÉ GASCÓN CANOVAS profesor del Área de Salud Pública en el Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Murcia, y la Dra. Dña. ELENA URBIETA SANZ Facultativa Especialista de Área en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

**AUTORIZAN** la presentación de la Tesis Doctoral titulada “**Optimización de la terapia con infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según parámetros PK/PD: estrategia, modelo y validación de resultados**” que presenta **Dña. Mayte Gil Candel**, bajo nuestra dirección y supervisión para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 08 de mayo de 2020

Los directores de la tesis

Fdo: Carles Iniesta Navalón

Juan José Gascón Cánova

Elena Urbieta Sanz



*“Un viaje de mil millas comienza con el primer paso”*

**Lao-Tse**



## **AGRADECIMIENTOS**



Hoy sin duda, termina una etapa que me ha hecho crecer en todos los sentidos. Es por eso, que quiero agradecer a todas aquellas personas que de una manera u otra han contribuido a la realización de este proyecto.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores, Juan José Gascón, Elena Urbieta y Carles Iniesta.

Juanjo, gracias por tu dedicación y disposición en cualquier momento.

Elena, gracias por ser la fuerza que me impulsó a escoger este camino y por haberme dado la oportunidad de seguir creciendo junto a vosotros. Por ser un ejemplo a seguir y mostrar siempre pasión en todo lo que haces.

Carles, quiero agradecerte el haber sido el alma de este proyecto y haber tenido la paciencia de enseñarme y guiarme durante esta etapa. Eres una inspiración para aquellos que se dedican al ámbito de la investigación. Decirte que esta tesis es tan tuya como mía.

A la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital General Universitario Reina Sofía, y especialmente, a mis compañeros del Servicio de Farmacia, mi casa durante todos estos años. A Juanjo y Juanmi, por ser el punto de humor del servicio y sacarme una sonrisa cuando más lo he necesitado. María, por ser tan humana y comprensiva, no cambies. Lorena, por tu paciencia y apoyo en este recorrido. Gomariz, por tu confianza en mí.

A mis resis, ha sido un placer compartir este viaje con vosotros. Nacho, Consu y Alba, os animo a seguir esforzándoos para convertirlos en esos grandes profesionales que estáis destinados a ser. Abel, gracias por ese humor que te caracteriza. Carmen y María, mis dos pilares. Carmen, desde mis primeros pasos en el hospital me has cuidado y transmitido tranquilidad, gracias por acogerme y enseñarme desde el principio. María, gracias por ser el *yin* de mi *yang*, esa compañera incansable de fatigas. Tus ánimos y tu apoyo constante han sido mi motor en esta etapa.

Ana, Esther, María e Isa, habéis conseguido que parte de mi corazón esté en Murcia. A vuestro lado, cualquier *drama* se convierte en una sesión de risas interminables. Me llevo un gran recuerdo de todas nuestras experiencias, sois la familia que he tenido la suerte de elegir.

A mis amigas de Quartell, por estar siempre ahí, tanto en los buenos momentos como en los malos. Gracias por haber crecido junto a mí y demostrar que la distancia no es el olvido.

Lourdes, contigo nació mi curiosidad científica y mis ganas de seguir avanzando en este mundillo. Eres una gran profesional, y aún mejor persona.

Antonio, gracias por creer en mí desde que nos conocimos. Tu curiosidad, interés e ilusión por la vida me han impulsado a mejorar como persona y como profesional. De nuevo, gracias por todo.

A mi familia, a mis padres y a mi hermano, por ser el comienzo de todo. Por haber recorrido este camino a mi lado y haberme dado la fuerza para seguir adelante, gracias.

Y por supuesto, gracias a los pacientes. Sin vosotros este trabajo no hubiera sido posible.

*A mis abuelos.*



Esta tesis doctoral ha sido realizada según la modalidad de compendio de trabajos publicados en revistas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR).

Las publicaciones que componen esta tesis son:

1. Gil-Candel M, Gascón-Cánovas JJ, Urbieta-Sanz E, Rentero-Redondo L, Onteniente-Candela M, Iniasta-Navalón C. **Comparison of drug survival between infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease.** *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):500-507.
  - Factor de impacto 2018: **1.692**
  
2. Gil Candel M, Gascón Cánovas JJ, Gómez Espín R, Nicolás de Prado I, Urbieta Sanz E, Rentero-Redondo L, Iniasta Navalón C. **Usefulness of population pharmacokinetics to optimise the dosage regimen of infliximab in inflammatory bowel disease patients.** *Rev Esp Enferm Dig (en prensa).*
  - Factor de impacto 2018: **1,858**
  
3. Gil Candel M, Gascón Cánovas JJ, Urbieta Sanz E, Gómez Espín R, Nicolás de Prado I, Iniasta Navalón C. **Usefulness of therapeutic drug monitoring of infliximab during the induction period in patients with inflammatory bowel disease** [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112:10.17235/reed.2020.6618/2019.
  - Factor de impacto 2018: **1,858**



## **RESUMEN**



## Introducción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal altamente efectivo en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sin embargo presenta una gran variabilidad farmacocinética interindividual. Un 30% de pacientes muestra una falta de respuesta primaria a la terapia biológica, y con el tiempo, alrededor del 50% de los pacientes muestra una pérdida de respuesta secundaria o desarrollan efectos adversos. La monitorización farmacocinética proactiva durante el periodo de inducción y de mantenimiento presenta un papel clave en estos pacientes y puede mejorar la respuesta al tratamiento. De la misma forma, la estimación individualizada de los parámetros farmacocinéticos mediante métodos bayesianos, podría mejorar la precisión en la selección de la pauta posológica más óptima para cada paciente

## Objetivo

Por esta razón, el primer objetivo de nuestro estudio fue comparar la supervivencia farmacológica de infliximab frente a adalimumab como tratamientos anti-TNF de primera y segunda línea en pacientes con EII, y los factores asociados a alcanzar una mayor supervivencia terapéutica. El segundo objetivo fue comparar dos métodos de estrategia de ajuste de dosis mediante monitorización farmacocinética basada: (1) en algoritmos y (2) en predicción bayesiana, para lograr una concentración valle de infliximab óptima en estos pacientes. Así como, evaluar el rendimiento predictivo de un modelo farmacocinético poblacional de infliximab en pacientes con EII. Por último, se evaluó la variabilidad farmacocinética de infliximab y se determinaron los factores asociados con alcanzar una concentración valle óptima de infliximab durante la fase de inducción.

## Pacientes y Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con EII en tratamiento con terapia biológica y con niveles de fármaco. Se llevó a cabo en un hospital de Murcia que atiende a una población alrededor de 200.892 habitantes. Se realizó un análisis de supervivencia farmacológica en primera y segunda línea de tratamiento. Para llevar a cabo el segundo objetivo se realizó una validación externa del modelo farmacocinético poblacional publicado previamente, utilizando el software NONMEM®, y se comparó la mejor estrategia de dosificación según concentraciones mínimas de infliximab. Por último, se determinó el porcentaje de pacientes que alcanzaron los niveles de infliximab objetivo en la semana 6, y se evaluó la remisión y la respuesta clínica, así como la remisión bioquímica en la semana 26.

## Resultados

En nuestro estudio, infliximab y adalimumab mostraron una supervivencia similar tanto en primera como segunda línea de tratamiento, donde la monitorización farmacocinética se asoció con una mayor supervivencia del fármaco en ambas líneas de tratamiento ( $p=0,001$  y  $p = 0,004$ , respectivamente). Respecto al segundo objetivo, se observó que una estrategia de ajuste de dosis basada en estimaciones bayesianas, se asoció con concentraciones valle óptimas de infliximab superiores, respecto a la estrategia basada en algoritmos clínicos (OR: 8.94 [IC 95%: 2.24 - 35.6],  $p = 0.001$ ). Finalmente, se determinó que sólo el 43.3 % de los pacientes alcanzaron concentraciones objetivo de infliximab durante el período de inducción, con la necesidad de optimizar la terapia.

## Conclusiones

La monitorización farmacocinética es una herramienta eficaz para optimizar el tratamiento en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tanto en inducción como en mantenimiento, además nuestro estudio sugiere que puede aumentar la supervivencia del fármaco. La incorporación de la metodología bayesiana para el ajuste de dosis de infliximab es un avance importante en la optimización individualizada de la terapia.

**Palabras clave:** monitorización farmacocinética, infliximab, enfermedad inflamatoria intestinal, supervivencia farmacológica, farmacocinética poblacional, inducción.

## **ABSTRACT**



**Introduction**

Infliximab is a monoclonal antibody, highly effective in inflammatory bowel disease (IBD), however it has great interindividual pharmacokinetic variability. A 30% of patients show a primary non-response to biological therapy, and over time, around 50% of patients show a loss of secondary response or develop adverse effects. Proactive pharmacokinetic monitoring during the induction and maintenance period plays a key role in these patients and can improve the response of treatment. In the same way, the individualized estimation of the pharmacokinetic parameters by bayesian methods, could improve the precision in the selection of the most optimal dosage regimen for each patient.

**Objective**

For this reason, the first objective of our study was to compare the drug survival of infliximab versus adalimumab as first and second line anti-TNF treatments in patients with IBD and factors associated with achieving greater therapeutic survival. The second objective was to compare two methods of dose adjustment strategy using pharmacokinetic monitoring based: (1) on algorithms and (2) on bayesian prediction, to achieve an optimal infliximab trough concentration in these patients. As well as, evaluate the predictive performance of a population pharmacokinetic model of infliximab in patients with IBD. Finally, the pharmacokinetic variability of infliximab was evaluated and the factors associated with achieving an optimal infliximab trough level during the induction period were determined.

**Patients and Methods**

A retrospective observational study was performed in patients with IBD in treatment with biological therapy and drug levels. It was carried out in a Murcia hospital that cares for a population of around 200,892 inhabitants. Drug survival analysis was performed in the first and second line of treatment. To carry out the second objective, the external validation of a previously published population pharmacokinetic model was performed using NONMEM® software, and two methods of dose adjustment strategy using therapeutic drug monitoring were compared. Finally, the percentage of patients who achieving optimal infliximab trough level at week 6 was determined, and remission and clinical response were evaluated, as well as biochemical remission, at week 26.

## **Results**

In our study, infliximab and adalimumab showed similar drug survival as first- and second-line anti-tumour necrosis factor treatments, where therapeutic drug monitoring was associated with a greater survival of the drug in both treatment lines ( $p = 0.001$  and  $p = 0.004$ , respectively). Regarding the second objective, it was observed that a dose adjustment strategy based on Bayesian estimates, was associated with higher infliximab trough level, compared to the strategy based on clinical algorithms (OR: 8.94 [95% CI: 2.24 - 35.6],  $p = 0.001$ ). Finally, it was determined that only the 43.3% of the patients had target infliximab levels during the induction period, with the need to optimize therapy.

## **Conclusions**

Therapeutic drug monitoring is an effective tool to optimize treatment in patients with IBD, both in induction and maintenance, in addition our study suggests that it may increase the survival of the drug. The incorporation of the Bayesian methodology for dose adjustment of infliximab is an important advance in the individualized optimization of therapy.

**Keywords:** therapeutic drug monitoring, infliximab, inflammatory bowel disease , drug survival, population pharmacokinetics, induction.

## ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1. Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	3
<b>1.1. Epidemiología</b> .....	3
<b>1.2. Clasificación de la EII y manifestaciones clínicas</b> .....	4
<b>1.3. Objetivos del tratamiento farmacológico</b> .....	6
<b>2. Terapia biológica en EII</b> .....	7
<b>2.1. Dianas farmacológicas</b> .....	7
<b>2.2. Farmacocinética de los fármacos biológicos</b> .....	9
<b>2.3. Fármacos anti-TNF</b> .....	10
<b>3. Pérdida de respuesta a los anti-TNF</b> .....	12
<b>3.1. Fracaso primario y secundario. Inmunogenicidad</b> .....	12
<b>4. Correlación de las concentraciones séricas y respuesta al tratamiento</b> .....	13
<b>4.1. Fase de mantenimiento</b> .....	13
<b>4.2. Fase de inducción</b> .....	14
<b>5. Metodología de la monitorización farmacocinética</b> .....	15
<b>5.1. Toma de muestra</b> .....	15
<b>5.2. Técnicas analíticas</b> .....	16
<b>5.3. Monitorización farmacocinética de la terapia biológica</b> .....	16
<b>5.4. Métodos de ajuste posológico</b> .....	17
<b>6. Justificación del estudio</b> .....	19
<b>7. Referencias</b> .....	21
<b>OBJETIVOS</b> .....	27
<b>CAPITULO I</b> .....	31
Comparison of drug survival between infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease.....	33
<b>CAPITULO II</b> .....	35
Usefulness of population pharmacokinetics to optimise the dosage regimen of infliximab in inflammatory bowel disease patients.....	37
<b>CAPITULO III</b> .....	39
Usefulness of therapeutic drug monitoring of infliximab during the induction period in patients with inflammatory bowel disease.....	41
<b>CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>ANEXOS</b> .....	47

---

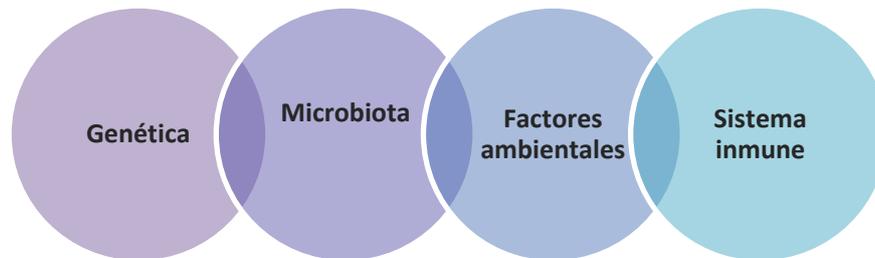
<b>Anexo I.</b> Factor de impacto International Journal of Clinical Pharmacy.....	49
<b>Anexo II.</b> Factor de impacto Revista Española de Enfermedades Digestivas .....	56
<b>Anexo III.</b> Carta de aceptación Revista Española de Enfermedades Digestivas .....	63
<b>Anexo IV.</b> Autorización del Comité de Ética .....	64
<b>Anexo V.</b> Otras publicaciones a congresos relacionadas con el campo de la tesis .....	65

## **INTRODUCCIÓN**



## 1. Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades que engloba la enfermedad de Crohn (EC), la Colitis Ulcerosa (CU) y la Colitis indeterminada (CI). Se trata de alteraciones diferentes que producen inflamación intestinal crónica y progresiva, cuyas etiologías no son del todo conocidas, y que se caracterizan por exacerbaciones y remisiones impredecibles debido a una respuesta inmune desmesurada. La hipótesis más aceptada sobre su etiología considera que la patogenia de la EII se produce por un proceso multifactorial en el que interactúan factores genéticos y ambientales, así como la microbiota y el sistema inmune del huésped. El desajuste ocasionado por dichos factores, genera una respuesta inmune anormal que conlleva a la inflamación intestinal crónica con pérdida de la homeostasis intestinal. La EII impacta en la vida del paciente, y lleva asociado unos costes considerables al sistema sanitario y a la sociedad.<sup>1,2</sup>



### 1.1. Epidemiología

Desde que se describió por primera vez la CU en 1875, y la EC en 1932, su incidencia y prevalencia está incrementando progresivamente, siendo más frecuente en países desarrollados. Sin embargo, en la última década, la propagación global de la industrialización ha aumentado la carga de EII en lugares que antes no se veían afectados como América del Sur, Asia y África<sup>3,4</sup>, lo que convierte la EII en un problema mundial de salud con 1,3 millones de pacientes afectados en Estados Unidos y 2,4 millones en Europa<sup>5</sup>.

La incidencia conocida es variable entre los diferentes países debido a la heterogeneidad de los estudios disponibles. Se estima que la incidencia se sitúa en cifras de entre 1 de cada 200 y 1 de cada 300 habitantes en países desarrollados. En España la incidencia se sitúa, según los diferentes estudios, para la CU entre 5-12 casos/100.000 hab/año, y para la EC entre 3,5-9,5 casos/100.000 hab/año, existiendo cierta variabilidad geográfica en las distintas zonas del país<sup>5</sup>. Actualmente, el Grupo Español de trabajo en EC y CU (GETECCU), está llevando a cabo un estudio liderado por Gisbert<sup>3</sup>, sobre la incidencia de EII en España, del que pronto se

obtendrán resultados. En cuanto a la prevalencia, sigue aumentando por la cronicidad de estas enfermedades en las que la mortalidad no difiere de la de la población general.

## **1.2. Clasificación de la EII y manifestaciones clínicas**

Como se ha mencionado anteriormente las distintas manifestaciones patológicas que se engloban en el término EII tienen como factor común que se produce una inflamación intestinal crónica y progresiva. Entre las principales diferencias se encuentra la localización del proceso inflamatorio. Así, la CU es un proceso inflamatorio del colon caracterizado por inflamación continua de la mucosa que puede afectar al recto y al resto del colon. En cambio, la EC es un proceso transmural (de todas las capas de la pared), con la posible formación de estenosis, fístulas y abscesos. Se trata de un tipo de EII que puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal. Finalmente, la CI abarca aquellos casos en los que no es posible clasificar un diagnóstico específico entre las anteriores y solo supone alrededor de un 10% de los casos<sup>6</sup>. En los tres casos, su diagnóstico se apoya en la historia clínica detallada, hallazgos endoscópicos e histológicos, de laboratorio y pruebas de imagen, así como de antecedentes familiares de EII, ya que no existe un Gold estándar que permita su identificación.

### **1.2.1. Colitis ulcerosa**

La CU se caracteriza por afectar exclusivamente al colon. Se definen tres patrones diferentes en función de su extensión: E1, proctitis, cuando la enfermedad solo afecta al recto, suponiendo el 30-40% de las localizaciones; E2, colitis izquierda o colitis distal, cuando la lesión se extiende hasta el ángulo esplénico (30-35%); E3, colitis extensa o pancolitis, la lesión afecta hasta el ángulo hepático o a todo el colon, siendo el 25% de las localizaciones. Puesto que la enfermedad se limita a la mucosa del colon, es poco probable la aparición de fístulas, estenosis o engrosamientos transmurales.<sup>1,2</sup>

Suele presentar un inicio lento, aunque también puede iniciarse de forma aguda. La diarrea o presencia de heces con menor consistencia suele aparecer durante 4-6 semanas. Además, es frecuente la presencia de diarrea nocturna o después de la ingesta. Del mismo modo, estos pacientes suelen presentar el conocido síndrome rectal, es decir urgencia y tenesmo rectal, así como rectorragia. Por otro lado, el dolor abdominal sólo aparece alrededor del 55% de los pacientes y la pérdida de peso es menor respecto a la EC. Estos enfermos pueden desarrollar un megacolon tóxico. Se trata de una complicación poco frecuente, pero con una elevada morbi-mortalidad, que se caracteriza por una dilatación total o segmentaria del colon, no obstructiva y un cuadro tóxico sistémico. Los pacientes presentan en estos casos dolor

abdominal, fiebre, taquicardia, leucocitosis y diarrea con sangre. Por otro lado, pueden aparecer manifestaciones extraintestinales como son la artropatía axial o periférica, episcleritis y eritema nodoso (Tabla 1).<sup>6</sup>

### 1.2.2. Enfermedad de Crohn

En la EC el proceso inflamatorio es transmural y puede comprometer cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Su localización puede ser ileal (L1), colónica (L2), ileocólica (L3) y/o en el tracto digestivo superior (L4). La mayoritaria suele ser la ileocólica (40%), seguido por la ileal (30%), siendo la afectación del tracto digestivo superior la localización minoritaria (5%).<sup>1</sup> Se describen tres patrones que definen la conducta evolutiva de la enfermedad, la cual varía a lo largo de la enfermedad: B1, inflamatorio o no estenosante-no penetrante, siendo el más frecuente en el momento del diagnóstico (80%); B2, estenosante; y B3, penetrante o fistulizante. Por otro lado, debido a la afectación transmural, es frecuente la aparición de fístulas perianales y abscesos durante el transcurso de la enfermedad considerándose como un factor modificador de la enfermedad.<sup>7</sup>

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas diferenciales entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn**

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<b>Diarrea</b>	Frecuente e intensa	Moderada
<b>Rectorragia</b>	Frecuente	Infrecuente
<b>Dolor abdominal</b>	Leve	Frecuente
<b>Pérdida de peso</b>	Infrecuente	Frecuente
<b>Fiebre</b>	Infrecuente	Frecuente
<b>Enfermedad perianal</b>	No	Frecuente
<b>Megacolon tóxico</b>	Sí	Infrecuente
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	Sí	Sí
<b>Masa abdominal</b>	No	Sí

*Tabla adaptada de Arroyo villarino M. Diagnóstico. Síntomas. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA, eds. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. IV edition. Madrid: ERGON; 2019:99–110.*

El síntoma más frecuente es la diarrea crónica, que se presenta de forma diferente según la localización de la enfermedad, seguido del dolor abdominal. Puede aparecer pérdida de peso en el 50% de los pacientes asociada a la desnutrición, y conlleva a la debilidad y malestar general. Algunos pacientes debutan con enfermedad anal o perianal. Las fístulas y abscesos perianales son complicaciones relativamente comunes en la EC y pueden deteriorar la calidad

de vida de los pacientes.<sup>2</sup> La fiebre es un síntoma común, que suele ir acompañada de otros síntomas, ya que suele relacionarse con una actividad inflamatoria grave o complicaciones. Al igual que en la CU, en la EC también pueden aparecer manifestaciones extraintestinales (Tabla 1).<sup>1</sup>

### **1.3. Objetivos del tratamiento farmacológico**

El objetivo terapéutico para el control de la enfermedad se dirige a la remisión del proceso inflamatorio, la restauración de la mucosa y la inmunomodulación para evitar la aparición de brotes. Así se han utilizado, desde la aparición de la enfermedad y hasta la actualidad, diferentes grupos de fármacos entre los que se encuentran los aminosalicilatos, los corticoides e inmunosupresores (tiopurinas, metotrexato e inhibidores de la calcineurina).

Todos ellos siguen siendo útiles en el tratamiento de la enfermedad. El ácido 5-amino-salicílico(5-ASA), conocido como mesalazina, ejerce una acción antiinflamatoria directamente sobre la mucosa intestinal a través del bloqueo de citoquinas. Esto convierte a los salicilatos en uno de los principales fármacos empleados en el manejo de la CU. Por otra parte, los corticoides son uno de los fármacos más utilizados en la EII, cuya principal indicación se basa en la inducción de la remisión en brote moderado y grave, sin embargo, como es sabido, se trata de antiinflamatorios potentes con múltiples efectos adversos, por lo que no son útiles como terapia de mantenimiento. Por último, dentro de las terapias convencionales, las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) y el metotrexato, siguen siendo el pilar del tratamiento inmunomodulador en la EII. Las principales limitaciones de las tiopurinas radican en su farmacocinética, que presenta una amplia variabilidad interindividual debido a la existencia de polimorfismos genéticos. Son moléculas capaces de alcanzar remisión libre de esteroides, sin embargo su lentitud de acción (alrededor de tres meses) limitan su uso durante la inducción de la remisión. Su uso radica en la terapia de mantenimiento, tanto en monoterapia como en combinación con los anti-TNF. El metotrexato suele tener un uso más limitado en la EII, normalmente tras el fracaso a tiopurinas o cuando éstas están contraindicadas, debido a los efectos adversos y su menor efectividad.<sup>8-10</sup>

El tratamiento de la EII ha mejorado en la última década debido a la incorporación de los fármacos biológicos altamente efectivos en la EII. Se trata de anticuerpos monoclonales que bloquean diferentes moléculas que participan en el proceso inflamatorio. En consecuencia, los objetivos de la terapia han evolucionado más allá del control sintomático, logrando desde la remisión clínica a la remisión profunda; incluida la remisión de la mucosa, consiguiendo

mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>11,12</sup>. La aparición de los fármacos biológicos ha revolucionado los tratamientos, consiguiendo prácticamente un curso “silente” de la enfermedad con ausencia de brotes en largos periodos de tiempo. El manejo de estos fármacos debe contemplar peculiaridades muy importantes, por lo que es necesario un grado de conocimiento. No obstante, sigue siendo necesaria, evidencia que ayude a su adecuado manejo con el fin de realizar un uso óptimo de estas terapias que han supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de la enfermedad.

La selección del tratamiento va a depender de varios factores como el debut, la gravedad y la evolución de la enfermedad que incluye frecuencia de recaídas, respuesta a tratamientos previos, efectos adversos y manifestaciones extraintestinales. En la actualidad, como hemos dicho, además de los fármacos convencionales, se incluyen los anticuerpos monoclonales y las nuevas moléculas, incorporadas recientemente, como el tofacitinib.

## **2. Terapia biológica en EII**

La introducción de la terapia biológica en la última década ha revolucionado el manejo de estos pacientes. Por un lado, han mejorado las tasas de respuesta con un buen perfil de seguridad, y por otro, han modificado la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la inflamación crónica, así como la necesidad de cirugías y de ingresos hospitalarios.<sup>13</sup> Este avance ha permitido alcanzar tanto objetivos a largo plazo de curación de la mucosa, como de mantener una remisión profunda.

Con el término medicamento biológico se hace referencia a aquel que contiene uno o más principios activos producidos o derivados de una fuente biológica, es decir, de un organismo vivo. Presentan grandes diferencias respecto a los medicamentos de síntesis química, que conllevan implicaciones desde el punto de vista clínico, pero también, desde el punto de vista regulatorio. Entre las más destacadas se encuentran las características estructurales, las propiedades farmacocinéticas, así como su proceso de fabricación, siendo una de las diferencias fundamentales. En su fabricación no es posible copiar la “molécula” de forma idéntica sino el “método de obtención” lo que en este contexto se puede hablar de biosimilitud.

### **2.1. Dianas farmacológicas**

Como se desprende de lo expuesto anteriormente, se trata de enfermedades basadas en una exagerada respuesta inflamatoria. La modulación de la cascada de mediadores de la inflamación, es el objetivo terapéutico que se pretende conseguir con estos nuevos fármacos.

Se trata de anticuerpos dirigidos a interferir en la actividad de las distintas citocinas que componen la denominada “cascada de la inflamación”. Actúan limitando o incluso bloqueando la progresión de la enfermedad, convirtiéndose en el tratamiento de referencia en pacientes con EII, que han fracasado a tratamientos sistémicos o cuando estos están contraindicados.

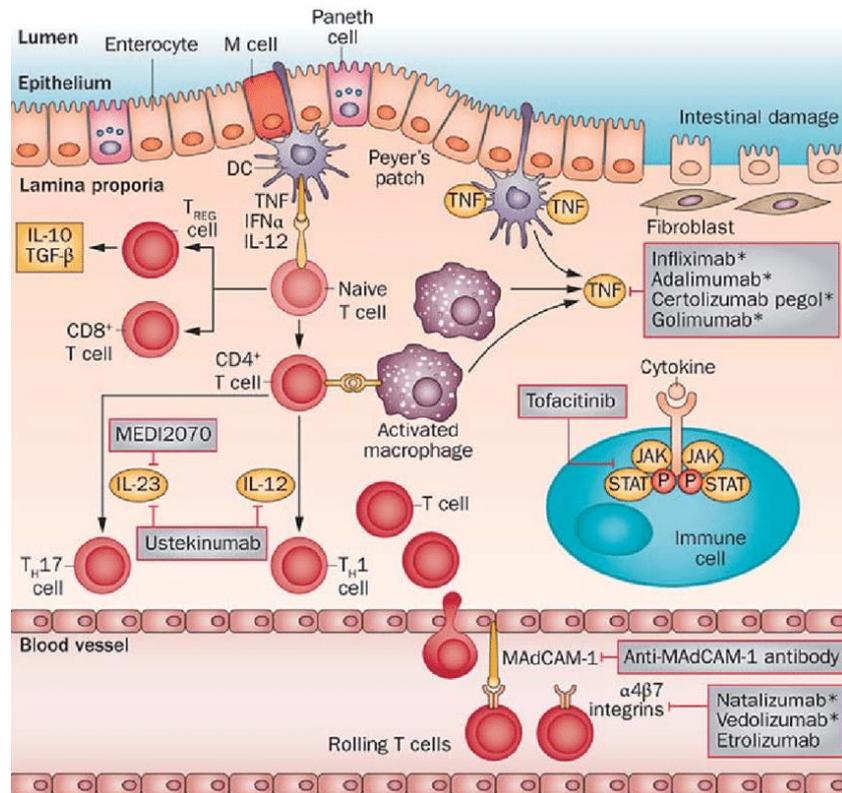


Figura 1. Esquema de la cascada y sitios de acción de cada fármaco. Imagen tomada de Raad MA, Chams NH, Sharara AI. *New and Evolving Immunotherapy in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Intest Dis.* 2016;1(2):85–95.

La era de la terapia biológica se inició a finales de los años 90 cuando se aprobó el infliximab, primer anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), para pacientes con EC y posteriormente, en el 2006 para CU. Actualmente, los anticuerpos monoclonales autorizados por la EMA para la EII son: infliximab, adalimumab, y golimumab (sólo en CU); moléculas dirigidas contra el TNF-α, vedolizumab (VDZ); cuyo mecanismo de acción se dirige al bloqueo de la integrina α4β7 de linfocitos humanos, y por último, ustekinumab; que actúa inhibiendo la IL-12 y la IL-23 (Figura 1). Los anti-TNF constituyen el primer escalón de tratamiento recomendado en todas las guías, además se dispone de elevada experiencia en la efectividad de estos fármacos por ser los primeros que se utilizaron en terapéutica.<sup>14</sup>

Recientemente, se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, como el tofacitinib, autorizado para la CU y que actúa como inhibidor de la vía de señalización JAK/STAT. Se trata de moléculas pequeñas de menos de 900 Da, que permite su difusión a través de las membranas celulares.

## 2.2. Farmacocinética de los fármacos biológicos

Los anticuerpos monoclonales son moléculas proteicas complejas y heterogéneas, producidas por un organismo vivo. Los disponibles actualmente son de tipo IgG y se administran por vía parenteral, ya que administrados por vía oral sufren proteólisis a nivel gastrointestinal y no pueden ser absorbidos. Debido a su gran tamaño molecular y su naturaleza hidrofílica, tienen muy limitada la capacidad de distribuirse desde el compartimento central a tejidos periféricos. Así, por lo general presentan volúmenes de distribución (Vd) bajos, limitados a compartimento vascular y espacio intersticial. Asimismo, su elevado peso molecular hace que el aclaramiento renal sea prácticamente inexistente y su catabolismo depende de la proteólisis por parte del sistema retículo-endotelial. En este proceso interviene el receptor de Branbell (FcRn), el cual protege a los anticuerpos de la proteólisis.<sup>8</sup>

Presentan una elevada variabilidad interindividual<sup>15,16</sup> en su farmacodinamia y farmacocinética, mostrando características diferenciales en su comportamiento *in vivo* que se traducen en diferencias en la vía de administración, dosis y periodicidad (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los fármacos biológicos para el tratamiento de la EC y la CU						
Fármaco	Tipo de anticuerpo	Mecanismo de acción	Vía	Dosis inducción	Dosis mantenimiento	Indicación EII
<b>Infliximab</b>	Quimérico	Anti-TNF	IV	5 mg/kg sem 0,2 y 6	5 mg/kg/8sem	EC y CU
<b>Adalimumab</b>	Humano	Anti-TNF	SC	160 mg sem 0 80 mg sem 2	40 mg/2 sem	EC y CU
<b>Golimumab</b>	Humano	Anti-TNF	SC	200 mg sem 0 100 mg sem 2	50 mg/4 sem (Si > 80Kg 100 mg c/4sem)	CU
<b>Vedolizumab</b>	Humanizado	Anti-integrina $\alpha 4\beta 7$	IV	300 mg sem 0, 2 y 6	300 mg/8sem	EC y CU
<b>Ustekinumab</b>	Humano	Anti-IL 12 y 23	IV/SC	6 mg/Kg IV en dosis única	90 mg /12sem SC (o c/8 sem según respuesta)	EC y CU

EC, enfermedad de Crohn; CU, Colitis Ulcerosa IV, intravenosa; SC, subcutánea

Enormemente relevante y fundamental a la hora del manejo de estos fármacos, es el hecho de que son proteínas exógenas y, como tales, pueden inducir una respuesta inmune en el organismo que consiste en el desarrollo de anticuerpos frente a las propias moléculas. La

formación de anticuerpos anti-fármaco modifica de forma significativa la farmacocinética de los mismos y tiene importantes consecuencias a nivel de eficacia y seguridad de los tratamientos.<sup>17</sup>

El grado de inmunogenicidad está influenciado por numerosos factores como la composición, el grado de inmunosupresión del paciente (tratamiento concomitante con inmunomoduladores), factores de tipo genético, físico-químicos durante la preparación del fármaco, así como relacionados con la dosis, niveles séricos y la vía de administración. En general, los anticuerpos quiméricos, la administración subcutánea, las concentraciones séricas bajas de fármaco y la formación de agregados aumentan el desarrollo de inmunogenicidad.<sup>18</sup>

### **2.3. Fármacos anti-TNF**

De los cinco fármacos biológicos actualmente autorizados, tres comparten la misma diana: infliximab, adalimumab y golimumab. Todos ellos actúan bloqueando el TNF, se trata de una potente citosina proinflamatoria que desempeña un papel central en el desarrollo de la EII. Infliximab fue el primer fármaco que comenzó a utilizarse, y por tanto, del que se dispone mayor evidencia.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico con un 75% de origen humano y un 25% de origen murino. Está aprobado para el tratamiento de la EC y CU moderada a severa en pacientes adultos y pediátricos. El estudio ACCENT I fue el estudio que demostró la eficacia de infliximab en la EC luminal, donde se incluyeron 573 pacientes. La tasa de pacientes en remisión en la semana 30 fue del 39% para el brazo de infliximab a dosis de 5 mg/kg y del 21% para el grupo control. El ACCENT II demostró eficacia en la EC fistulizante, donde en la semana 14 el 69% de los pacientes presentó respuesta, además en este estudio también se observó una reducción significativa en la tasa de hospitalizaciones y cirugías. Posteriormente se publicó el ACT 1 y 2, los cuales demostraron la eficacia de infliximab en los pacientes con CU refractarios al menos a un fármaco convencional.<sup>19,20</sup>

Se trata de un fármaco de administración por vía intravenosa, por lo que la biodisponibilidad es del 100%. La dosis recomendada de infliximab para la inducción de la remisión es de 5 mg/kg en semana 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas. Debido a su alto peso molecular y distribución hidrofílica el volumen de distribución es bajo entre 3-4 L y la vida media de infliximab es de aproximadamente 9 días (Tabla 3). Los parámetros que pueden influir en la farmacocinética de infliximab aumentado su aclaramiento con la consecuente disminución de las concentraciones séricas, son aquellos asociados con una alta actividad de la enfermedad.<sup>21</sup>

Además, se observó en los ensayos ACT 1 y ACT 2, que el peso corporal elevado, la albúmina baja, la presencia de anticuerpos anti-infliximab y el género masculino también aumentaban de forma independiente el aclaramiento.

**Tabla 3. Características farmacocinéticas de los fármacos biológicos para el tratamiento de la EI**

Fármaco	Volumen de distribución (L) <sup>†</sup>	Aclaramiento (L/día) <sup>†</sup>	Semivida de eliminación (días)	Biodisponibilidad	Tmax (días)	Cmax (µg/mL)
<b>Infliximab</b>	3-4	0,38	9	100%	0,08	118
<b>Adalimumab</b>	5-6	0,26-0,36	14	64%	5	4,7±1,6
<b>Golimumab</b>	8	0,48	14	51%	2-6	3,1±1,4
<b>Vedolizumab</b>	5	0,16	25	100%	-	-
<b>Ustekinumab*</b>	4-6	0,13-0,16	15-32	57,2%	8,5	0,47-0,49

\*Vía subcutánea, dosis 90 mg. <sup>†</sup>Calculado en paciente con peso medio aproximado de 70 Kg.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano anti-TNF. La eficacia y seguridad en la EI se demostró mediante los ensayos CLASSIC I y II y CHARM (CD) y ULTRA 1 y 2 (UC).<sup>22,23</sup> Se trata de un fármaco de administración subcutánea cuya biodisponibilidad es del 64% después de una dosis única de 40 mg, y el tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima es de 5,5 días. Se ha demostrado una variabilidad significativa en la biodisponibilidad después de la inyección subcutánea (Tabla 3). La pauta recomendada según la ficha técnica es de una administración de adalimumab 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y 40 mg c/14 días en mantenimiento.<sup>15</sup>

Golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano aprobado exclusivamente para la CU, cuya seguridad y eficacia se demostró en los estudios PURSUIT. Su mecanismo de acción es contra el TNF, como adalimumab e infliximab. Golimumab se administra por vía subcutánea con una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2. Tras una respuesta adecuada, se debe administrar 50 mg cada 4 semanas en pacientes con peso menor de 80 Kg. La biodisponibilidad de golimumab con una dosis de 100 mg es del 51%, y la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima varía entre 2y 6 días (Tabla 3). Las concentraciones bajas de fármaco, se asociaron con un peso corporal alto, una albúmina baja, niveles de calprotectina fecal y PCR altos, así como la presencia de anticuerpos contra golimumab.<sup>24,25</sup>

### 3. Pérdida de respuesta a los anti-TNF

#### 3.1. Fracaso primario y secundario. Inmunogenicidad

Los fármacos biológicos han demostrado, eficacia tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión en la EII en los ensayos pivotales. A pesar de la alta tasa de respuesta a estas terapias, la respuesta a estos fármacos se pierde con el tiempo. Se ha observado que alrededor del 30% de los pacientes no responden a la terapia de inducción, conocido como falta de respuesta primaria o no respondedores primarios, y con el tiempo, alrededor del 50% de los pacientes muestran una pérdida de respuesta secundaria o desarrollan efectos adversos<sup>26-29</sup>. La falta de respuesta puede ser debida a causas farmacodinámicas (debido a un fenotipo de la enfermedad no mediada por el receptor del fármaco) o bien, a causas farmacocinéticas.

Como se ha expuesto anteriormente, existe una elevada variabilidad interindividual e intraindividual que presentan estos fármacos y que depende de factores del fármaco, del paciente y de la enfermedad. Puede haber un aumento del aclaramiento que disminuya la exposición del fármaco en el organismo. Las causas más influyentes en ese efecto, normalmente “no deseado” son<sup>21,30,31</sup>:

1. Elevada carga inflamatoria
2. Concentraciones bajas de albúmina o elevada proteína-C-reactiva
3. Peso corporal
4. Tratamiento inmunomodulador concomitante
5. Formación de anticuerpos antifármaco.

Además, los anticuerpos monoclonales pueden desarrollar inmunogenicidad, lo que aumentaría el aclaramiento del fármaco. A esto se suma que las concentraciones séricas bajas o indetectables de fármaco incrementan la formación de anticuerpos anti-fármaco. Este conjunto de factores, si no son tenidos en cuenta individualmente y controlados, puede llevar al fracaso del tratamiento con importantes consecuencias a nivel de eficacia y seguridad para los pacientes.

Numerosos estudios han descrito la alta variabilidad interindividual de los fármacos anti-TNF. Ternant et al.<sup>32</sup> describieron la farmacocinética de infliximab en 33 pacientes y analizaron los factores que afectaban a esta variabilidad. Observaron que el volumen de distribución del compartimento central aumentaba con el peso y era mayor en los hombres, lo que podría

afectar a la exposición de infliximab según las características del paciente. Asimismo la presencia de anticuerpos aumentaba tres veces el aclaramiento del fármaco. De la misma manera, Vande Casteele et al,<sup>15</sup> desarrollaron un modelo farmacocinético poblacional para adalimumab en pacientes con EC, e identificaron los factores que podían determinar la variabilidad interindividual de adalimumab. Se observó una diferencia de 4 veces en el rango de concentraciones del fármaco 7 días después de la primera dosis de 160 mg y se encontró que era inversamente correlacionado con el peso. Estos resultados indican que la variabilidad en la absorción subcutánea del fármaco contribuye a la variabilidad interindividual observada en la concentración de adalimumab, además de la eliminación del fármaco.

#### **4. Correlación de las concentraciones séricas y respuesta al tratamiento**

##### **4.1. Fase de mantenimiento**

Cada vez es mayor la evidencia sobre la correlación positiva entre las concentraciones séricas y la eficacia clínica durante la fase de mantenimiento. Muchos estudios han demostrado que las concentraciones séricas más altas de fármacos anti-TNF se asocian con mejores resultados clínicos. Sin embargo, en los últimos años, los rangos terapéuticos objetivo han evolucionado de acuerdo con la evidencia disponible. En la actualidad, se sugieren niveles de infliximab superiores a 3 µg/mL para la EC, mientras que se requieren niveles por encima de 5 µg/mL para la CU para obtener resultados clínicos favorables. De la misma forma, se aconsejan concentraciones superiores a 5 µg/mL de adalimumab para alcanzar resultados clínicos.<sup>26,33</sup>

Por otro lado, se pueden requerir en ciertas situaciones concentraciones séricas más altas como en la enfermedad fistulizante o para lograr la curación de la mucosa. En un estudio realizado por Ungar et al<sup>34</sup> en una población de 145 pacientes con EII, identificaron la concentración sérica óptima de infliximab y adalimumab para alcanzar la curación de la mucosa. Se observaron niveles más altos en los pacientes que alcanzaron curación de la mucosa respecto a los que presentaban enfermedad activa (infliximab: 4,3 frente 1,7 µg/mL,  $p=0,002$ ; adalimumab: 6,2 frente a 3,1 µg/mL,  $p=0,01$ ). Además, los autores sugieren niveles séricos de infliximab entre 6–10 µg/mL y de adalimumab entre 8–12 µg/mL, para lograr la curación de la mucosa en el 80% - 90% de los pacientes con EII.

Sin embargo, Papamichael et al<sup>35</sup>, en una población de pacientes con CU moderada a severa en terapia de mantenimiento con infliximab, observaron que los niveles de infliximab de al menos 12-15 µg/mL se asociaban con la curación endoscópica en más del 70% de los pacientes con

CU. Estos valores son más altos que los reportados por el estudio descrito anteriormente, quizás debido a que este estudio se centra en pacientes afectados solamente con CU. Es muy posible que se requiera una mayor concentración de infliximab en la CU debido a la alta carga inflamatoria en el colon. En otro estudio prospectivo de 152 pacientes en terapia con adalimumab, Plevris et al.<sup>36</sup> demostraron que los pacientes en remisión biológica tenían niveles de adalimumab significativamente más altos en comparación con los que no alcanzaban remisión (12 µg/mL frente 8,0 µg/mL,  $p < 0.0001$ ). Además, sugirieron alcanzar niveles de adalimumab  $> 8,5$  µg/mL para obtener remisión biológica. En cuanto a la EC fistulizante, en un estudio con 117 pacientes, el equipo de Yarur et al.<sup>37</sup>, identificaron un límite de concentración sérica de infliximab  $> 10$  µg/mL, asociado a la cicatrización de la fístula.

#### 4.2. Fase de inducción

En relación con lo indicado anteriormente, existe una nueva corriente que sugiere la utilidad de la monitorización proactiva durante la fase de inducción como mejora de la eficacia del tratamiento<sup>35</sup>. Hipotéticamente, mantener niveles altos de fármaco en el período de inducción puede prevenir la falta de respuesta primaria a los agentes biológicos<sup>38</sup>, además permitiría optimizar la pauta posológica para alcanzar antes un nivel óptimo durante la fase de mantenimiento.

Ciertos estudios han demostrado una correlación positiva entre los niveles de infliximab en la fase de inducción con la consecución de lograr resultados terapéuticos favorables durante la fase de mantenimiento.<sup>38,39</sup> En una cohorte de pacientes en tratamiento con infliximab, Bar-Yoseph et al.<sup>40</sup>, evaluaron la asociación de las concentraciones séricas de infliximab durante la fase de inducción y los anticuerpos contra infliximab con la falta de respuesta primaria, definida como la falta de mejoría clínica al final de la inducción que requirió la finalización de la terapia con infliximab. Descubrieron que las concentraciones de infliximab en semana 2 y 6 fueron significativamente más bajas entre los pacientes con fallo primario en comparación con los que respondieron (nivel medio semana 2: 7,2 µg/mL vs 13.5 µg/mL,  $p = 0,001$ , y en semana 6: 2,2 µg/mL vs 9,5 µg/mL,  $p < 0,0001$ ). Además, la presencia de anticuerpos en las semanas 2 y 6 también se asoció con fracaso primario. En ciertas situaciones, como se ha descrito anteriormente, se aconseja alcanzar niveles más altos como es el caso de los pacientes con enfermedad perianal.

En este contexto, Davidov et al.<sup>41</sup>, en una pequeña cohorte de pacientes, identificó un nivel límite de infliximab de 9,25 µg/mL en la semana 2, y 7,25 µg/mL en la semana 6, para predecir

la respuesta en la semana 14. Por otro lado, Beltran et al<sup>28</sup>, analizaron en una cohorte prospectiva de 35 pacientes con EC, la asociación de los parámetros bioquímicos y la concentración sérica de infliximab durante la fase de inducción con la falta de respuesta primaria. Encontraron que el 22,8% mostraron una falta de respuesta primaria al final de la inducción. Observó que los niveles de infliximab eran significativamente más bajos en la semana 6 y la semana 14 en pacientes no respondedores en comparación con los que respondieron (7,3 frente a 11,2 µg/mL,  $p = 0,09$ , y 1,5 frente a 4,7 µg/mL,  $p = 0.02$ , respectivamente). Concluyeron que los niveles de infliximab en semana 14 y los niveles basales de calprotectina fecal podrían predecir la falta de respuesta primaria después de la terapia de inducción.

Aunque es aún objeto de controversia es necesario realizar estudios con mayor población para determinar la utilidad de esta herramienta en la fase de inducción como medida de prevención de no respondedores.

## **5. Metodología de la monitorización farmacocinética**

### **5.1. Toma de muestra**

La base fundamental de la monitorización farmacocinética se centra en la toma de la muestra, la cual debe ser en condiciones óptimas para realizar una adecuada interpretación de las concentraciones experimentales. Un error en el tiempo de extracción del nivel puede llevar a un cambio de la pauta posológica y con ello, condicionar la respuesta al tratamiento por ineficacia o toxicidad, además de generar inconvenientes para el paciente, así como un gasto innecesario. El tiempo de muestreo debe coincidir con las concentraciones que se correlacionan mejor con la respuesta de cada fármaco y para las que se haya definido el margen terapéutico o concentración diana. En general, las muestras de sangre deben ser tomadas en situación de estado estacionario, es decir, cuando la administración repetida del fármaco determina que la velocidad de eliminación se iguale a la de administración, y las concentraciones se mantengan o fluctúen de manera constante entre un valor máximo y mínimo. Los valores más útiles y fiables para la determinación de las concentraciones séricas de fármacos biológicos, son aquellos que se extraen en el momento que sólo existe fase de eliminación del fármaco, es decir, antes de la siguiente dosis, conocida como concentración valle ( $C_{min}$ ).

## 5.2. Técnicas analíticas

Se han desarrollado diferentes técnicas analíticas para medir las concentraciones séricas de los fármacos biológicos y los títulos de anticuerpos. No existe una técnica de referencia, lo que explica las posibles discrepancias publicadas entre los diferentes estudios, y evidencia la necesidad de seguir avanzando y trabajando en la homologación o selección de las técnicas utilizadas.

Entre las distintas técnicas se encuentran el HMSA (*homogenous mobility shift assay*), el ELISA (*Enzyme Linked Immune Sorbent Assay*), o el RIA (*Radioimmunoassay*).<sup>17,42,43</sup> El método más utilizado en los diferentes estudios es el ELISA, dada la facilidad de uso y la automatización. No obstante, se trata de un método poco específico, cuyo mayor inconveniente es la imposibilidad de detectar anticuerpos en presencia de fármaco. Este hecho dificulta la interpretación de la evolución de la inmunogenicidad y la detección precoz de este fenómeno, dando como resultado posibles falsos negativos.

En cambio, el RIA es más sensible y específico, ya que no interactúa con otras inmunoglobulinas, y es capaz de detectar y cuantificar los anticuerpos en presencia de anti-TNF, de la misma forma que el HMSA. Se trata de un ensayo de cromatografía que compara el movimiento electroforético de los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo frente a antígeno libre. Sin embargo, desde una perspectiva práctica, los ensayos en fase fluida como el RIA o el HMSA, son más laboriosos y complejos en su uso, y en el caso del RIA se precisa trabajar con radioisótopos<sup>43</sup>.

## 5.3. Monitorización farmacocinética de la terapia biológica

La monitorización farmacocinética es una herramienta que ha sido reconocida como una estrategia importante para optimizar la terapia biológica y formar parte de las decisiones puede ser útil en la toma de decisiones clínicas<sup>44</sup>. Muchos pacientes no alcanzan niveles objetivo con la pauta posológica habitual debido a factores descritos anteriormente. Es conocido que las bajas o indetectables concentraciones séricas pueden llevar al desarrollo de inmunogenicidad, responsable de la aparición de eventos adversos, así como de la reducción de la eficacia del fármaco<sup>17</sup>, con el consecuente fracaso del tratamiento. Es vital, por tanto, adecuar la dosis de fármaco a la existencia de estas variables de carácter individual.

En un reciente estudio realizado por Cohen et al<sup>45</sup> en 234 pacientes pediátricos con EI, demostraron la utilidad de la monitorización farmacocinética como en la detección de no

respondedores. Observaron una prevalencia de inmunogenicidad del 24,5% a los fármacos anti-TNF, con una incidencia de 12,9/100 pacientes al año. Del total de pacientes, 58 desarrollaron anticuerpos, y en 37 de ellos, la detección se produjo en la primera determinación de fármaco. En los 21 pacientes restantes, el nivel medio de infliximab previo a la aparición de anticuerpos fue de  $12,5 \pm 10,6$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  y de adalimumab  $5,2 \pm 8,9$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Los autores sugirieron optimizar la dosis en los pacientes pediátricos con desarrollo de anticuerpos  $<10$  UI/mL, obteniendo la supresión de anticuerpos, lo que podría aumentar la supervivencia del fármaco. Por otro lado, en un estudio de dos cohortes de pacientes en tratamiento con infliximab y con enfermedad endoscópica activa, se observó que la cohorte de pacientes con ajuste de dosis mediante monitorización farmacocinética se asoció con niveles más altos post-ajuste (1,5 [pre] y 11,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [post];  $p < 0,001$ ) respecto al grupo sin monitorización farmacocinética (11 versus 6,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p = 0,015$ ), y a su vez, tasas de remisión endoscópicas más altas (63% frente al 48%, respectivamente,  $p = 0,05$ ), así como menos recaídas respecto a la cohorte de pacientes con ajuste mediante decisión clínica<sup>46</sup>.

Estos hallazgos, determinan la conveniencia del apoyo de la monitorización farmacocinética como medida de prevención, tanto de los no respondedores primarios como secundarios, así como para conseguir una mayor persistencia del fármaco.

#### **5.4. Métodos de ajuste posológico**

##### **5.4.1. Algoritmos clínicos**

Se ha visto que la monitorización farmacocinética, así como la determinación o no de anticuerpos anti-fármaco, permite optimizar el tratamiento en los pacientes. En la mayoría de los estudios publicados, la estrategia utilizada para individualizar la pauta posológica tras determinar la  $C_{\text{min}}$ , se basa en algoritmos clínicos. En este contexto, cabe destacar un ensayo clínico controlado y aleatorizado (TAXIT)<sup>29</sup>, en el que se seleccionaron 263 pacientes con EII y con buena respuesta a infliximab. El estudio se dividió en 2 cohortes, por un lado el grupo control con la estrategia tradicional según criterio clínico y el otro mediante control de niveles y ajuste de dosis para alcanzar  $C_{\text{min}}$  entre 3 y 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , a través de un algoritmo clínico publicado. En los pacientes que tenían  $C_{\text{min}} < 3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  y se ajustó la dosis para conseguir el rango objetivo, alcanzaron mayor proporción de pacientes la remisión clínica (88 % frente 65 %;  $p = 0,02$ ). Además, se observó una reducción significativa en los valores de PCR (3,2 frente 4,3 mg/dL;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la variable primaria de eficacia de porcentaje de pacientes en remisión clínica al final del estudio,

probablemente debido al sesgo del estudio en el que todos los pacientes partían de una  $C_{min}$  ya optimizada.

A pesar de la utilidad de los algoritmos clínicos guiados por la monitorización farmacocinética, esta práctica presenta ciertas limitaciones. Por un lado, no considera la variabilidad inter e intraindividual y no permite estimar el comportamiento farmacocinético de los individuos, además no tiene en cuenta los factores que afectan a la farmacocinética del fármaco. Asimismo, requiere que las concentraciones del fármaco se mantengan en estado estacionario, por lo que no están diseñados para individualizar las dosis en estos pacientes. En este contexto, la implementación de un modelo farmacocinético poblacional puede ayudar a optimizar la pauta con mayor eficacia.

#### **5.4.2. Método bayesiano: estimación de parámetros farmacocinéticos individuales**

La farmacocinética poblacional describe el comportamiento cinético típico de un fármaco en un gran número de pacientes, y analizan el efecto que ejercen diferentes factores sobre su comportamiento. La metodología bayesiana utilizada en los modelos incorpora los parámetros farmacocinéticos poblacionales como información "*a priori*", para estimar estos parámetros en un determinado individuo. Mediante los valores de concentración del fármaco medidos en el paciente, y teniendo en cuenta la variabilidad de los parámetros poblacionales, se pueden predecir las concentraciones séricas de un paciente, por lo que los modelos pueden ser útiles para estimar las pautas posológicas óptimas para cada individuo.<sup>47</sup>

Diferentes autores han publicado modelos farmacocinéticos de infliximab, y existen cada vez más estudios con otros fármacos biológicos como el adalimumab.<sup>15</sup> Santacana et al<sup>48</sup>, llevaron a cabo una revisión de los modelos farmacocinéticos disponibles donde realizaron una evaluación diagnóstica basada en predicciones, en una cohorte de pacientes con EC y CU, y evaluaron el rendimiento predictivo de estos modelos. Se observó que el modelo farmacocinético poblacional desarrollado por Fasanmade et al<sup>49</sup> (modelo de 2 compartimentos con eliminación de primer orden para describir la farmacocinética de infliximab para la EC), presentaba una buena precisión, lo que sugiere que puede ser útil para para diseñar pautas posológicas individualizadas. Asimismo, Frymoyer et al<sup>50</sup> evaluaron la aplicabilidad del modelo, en una cohorte de 34 niños con EC en tratamiento con infliximab para la individualización posológica del mismo. En primer lugar, analizaron la capacidad predictiva del modelo en su cohorte de pacientes, obteniendo unos resultados satisfactorios tanto en exactitud como en precisión. Utilizando el modelo propuesto, solo un 32% de los pacientes alcanzaban una  $C_{min}$

de infliximab  $> 3 \mu\text{g/mL}$  con la pauta estándar. Al realizar la simulación, observaron que casi el 30% de los pacientes precisarían de pautas posológicas con intervalos acortados a  $\leq 6$  semanas para conseguir  $C_{\text{min}}$  terapéuticas ( $>3 \mu\text{g/mL}$ ).

Según estos resultados, la incorporación de estrategias de individualización posológica basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales permitiría obtener una exposición óptima al tratamiento.

## **6. Justificación del estudio**

Hasta hace relativamente poco tiempo, los recursos terapéuticos disponibles eran limitados, sin embargo, la introducción y el creciente aumento de las terapias biológicas, ha representado un gran avance en el manejo de esta enfermedad. Los resultados de los ensayos clínicos apoyan la eficacia de estas terapias tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión clínica. No obstante, estos estudios no comparan los diferentes medicamentos biológicos utilizados con la evolución de objetivos terapéuticos. El número creciente de estos fármacos con distintos mecanismos de acción es cada vez más importante por lo que hay una importante necesidad de comparar la efectividad de estos agentes para obtener un posicionamiento terapéutico en vida real. A este respecto, la supervivencia del fármaco, entendida como el tiempo que perdura la respuesta al fármaco, puede ser un marcador de efectividad y seguridad entre las diferentes terapias disponibles.

Además, la elevada variabilidad interindividual de estos fármacos, puede afectar en la relación dosis-respuesta con el consiguiente fracaso terapéutico. Existe suficiente evidencia que relaciona las concentraciones séricas de fármaco con la efectividad del tratamiento, donde la dificultad para alcanzar altas  $C_{\text{min}}$ , puede ser un factor clave tanto en los fallos primarios como secundarios. La monitorización farmacocinética es una herramienta que ha sido reconocida como una estrategia importante para optimizar la eficacia del tratamiento con mínima toxicidad, así como formar parte de las decisiones clínicas.

La determinación durante la fase de inducción puede ayudar a conseguir diferentes objetivos, todos ellos de gran relevancia para el éxito del tratamiento, como prevenir los no-respondedores primarios y permitir optimizar la terapia para lograr durante la fase de mantenimiento resultados terapéuticos más ambiciosos (curación temprana de la mucosa o al menos la remisión clínica temprana). Nuevas corrientes sugieren que la monitorización proactiva, durante la inducción y la terapia de mantenimiento, podría mejorar la eficacia del tratamiento. Por otra parte, existe poca evidencia sobre la superioridad, teóricamente

previsible, de la optimización de la pauta posológica mediante metodología bayesiana frente a los algoritmos clínicos, más sencillos de utilizar.

Finalmente y como última razón que enfatiza la necesidad de avanzar en la optimización del manejo de estos fármacos, está relacionado con las opciones de tratamiento en la EII, las cuales siguen siendo limitadas en muchos pacientes a pesar de la incorporación de los fármacos biológicos al arsenal terapéutico disponible. Es por este motivo especialmente relevante mantener niveles adecuados de fármacos tanto en inducción como en mantenimiento. La consecución de este objetivo mediante una monitorización adecuada, puede prevenir la falta de respuesta primaria, y secundaria a los agentes biológicos, mejorando tanto la clínica del paciente como la persistencia del tratamiento en el tiempo. Asimismo, el ajuste de dosis de infliximab mediante metodología bayesiana puede mejorar la terapia de infliximab consiguiendo la pauta posológica más óptima en cada paciente.

## 7. Referencias

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohn's Colitis*. 2017;11:3–25.
2. Boscá MM, Alós R, Maroto N, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol. Hepatol*. 2020;43:155–68.
3. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benítez JM, et al. EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2019;12:175628481984703.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769–78.
5. Sicilia Aladrén B. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019:11–22.
6. Arroyo villarino M. Síntomas. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019:99–110.
7. Hinojosa J. Definiciones y clasificación. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019:3–10.
8. Quetglas EG, Armuzzi A, Wigge S, et al. Review article: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in inflammatory bowel disease treatment. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2015;71:773–99.
9. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American gastroenterological association institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:1464–78.
10. Derijks LJJ, Wong DR, Hommes DW, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.

- Clin. Pharmacokinet.* 2018;57:1075–1106.
11. Yokoyama K, Yamazaki K, Katafuchi M, et al. A Retrospective Claims Database Study on Drug Utilization in Japanese Patients with Crohn's Disease Treated with Adalimumab or Infliximab. *Adv. Ther.* 2016;33:1947–63.
  12. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, et al. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;47:478–84.
  13. Tighe D, McNamara D. Clinical impact of immunomonitoring in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2017;23:414–25.
  14. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J. Crohn's Colitis.* 2017;11:769–84.
  15. Castele N Vande, Baert F, Bian S, et al. Subcutaneous Absorption Contributes to Observed Interindividual Variability in Adalimumab Serum Concentrations in Crohn's Disease: A Prospective Multicentre Study. *J. Crohn's Colitis.* 2019;13:1248–56.
  16. Pérez-Pitarch A, Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M, et al. A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative colitis patients. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 2015;107:137–42.
  17. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31:299–316.
  18. Ruiz G, Moreno M, López M, et al. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. *Genoma España. Anticuerpos monoclonales Ter.* 2007;1:162.
  19. Tighe D, Smith S, O'Connor A, et al. Positive relationship between infliximab and adalimumab trough levels at completion of induction therapy with clinical response rates, at a tertiary referral center. *JGH Open.* 2017;1:4–10.
  20. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2462–76.
  21. Hemperly A, Castele N Vande. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Pharmacokinet.*

- 2018;57:929–42.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232–39.
  23. Sandborn WJ, Assche G van, Reinisch W, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65.
  24. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.
  25. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:504–14.
  26. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:1655-68.
  27. Zhang QW, Shen J, Zheng Q, et al. Loss of response to scheduled infliximab therapy for Crohn's disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Dig. Dis.* 2019;20:65–72.
  28. Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, et al. Fecal Calprotectin Pretreatment and Induction Infliximab Levels for Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Dig. Dis.* 2019;37:108–115.
  29. Castele N Vande, Ferrante M, Assche G Van, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320-29.
  30. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:1–10.
  31. Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study.

- Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20:2247–59.
32. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther. Drug Monit.* 2008;30:523–29.
  33. Mitrev N, Castele N Vande, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;46:1037–53.
  34. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;14:550-57.
  35. Papamichael K, Stappen T Van, Castele N Vande, et al. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;14:543–49.
  36. Plevris N, Lyons M, Jenkinson PW, et al. Higher Adalimumab Drug Levels during Maintenance Therapy for Crohn’s Disease Are Associated with Biologic Remission. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019;25:1036–43.
  37. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn’s disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;45:933–40.
  38. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics During Induction to Prevent Primary Non-Response. *J. Crohn’s Colitis.* 2019.
  39. Papamichael K, Castele N Vande, Ferrante M, et al. Therapeutic Drug Monitoring during Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:1510–15.
  40. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;47:212–18.
  41. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, et al. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn’s Disease. *J. Crohns. Colitis.* 2017;11:549–55.
  42. Steenholdt C, Ainsworth MA, Tovey M, et al. Comparison of techniques for monitoring

- infliximab and antibodies against infliximab in Crohn's disease. *Ther. Drug Monit.* 2013;35:530–38.
43. Castele N Vande. Assays for measurement of TNF antagonists in practice. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8:236–42.
44. Kampa KC, Morsoletto DBG, Loures MR, et al. Importance of measuring levels of infliximab in patients treating inflammatory bowel disease in a Brazilian cohort. *Arq. Gastroenterol.* 2017;54:333–37.
45. Cohen RZ, Schoen BT, Kugathasan S, et al. Management of Anti-drug Antibodies to Biologic Medications in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019;69:551–56.
46. Kelly OB, O'Donnell S, Stempak JM, et al. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:1202–09.
47. Sherwin CMT, Kiang TKL, Spigarelli MG, et al. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: Validation methods. *Clin. Pharmacokinet.* 2012;51:573–90.
48. Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ther. Drug Monit.* 2018;40:120–29.
49. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, et al. Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials. *Clin. Ther.* 2011;33:946–64.
50. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017;65:639–45.



## **OBJETIVOS**



### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la utilidad de la monitorización farmacocinética, tanto en fase de inducción como de mantenimiento, en la optimización del tratamiento con Infliximab en pacientes con EII, la mejoría clínica del paciente y la persistencia del tratamiento

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la supervivencia de la terapia anti-TNF en primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con EII.
  - 1.1. Comparar la supervivencia de infliximab frente a adalimumab.
  - 1.2. Evaluar la utilidad de la monitorización farmacocinética de anti-TNF en el aumento de supervivencia.
  - 1.3. Describir los motivos de retirada y su frecuencia.
2. Establecer el método de ajuste posológico, basado en la monitorización farmacocinética, más adecuado para alcanzar concentraciones séricas de infliximab óptimas.
  - 2.1. Establecer el rendimiento para el ajuste de dosis basado en la monitorización farmacocinética mediante la utilización de algoritmos clínicos.
  - 2.2. Establecer el rendimiento para el ajuste de dosis basado en la monitorización farmacocinética mediante métodos de predicción bayesiana.
  - 2.3. Comparar y evaluar el método más preciso para el ajuste posológico.
3. Evaluar la aplicabilidad de un modelo farmacocinético poblacional de infliximab en pacientes con EII.
  - 3.1. Realizar una validación externa de un modelo farmacocinético poblacional de Infliximab en nuestra población.
  - 3.2. Determinar los factores asociados a un ajuste subóptimo
4. Determinar la utilidad de la monitorización farmacocinética de infliximab en fase de inducción.
  - 4.1. Determinar la prevalencia de pacientes con concentraciones séricas de infliximab óptimas en fase de inducción y los factores asociados a alcanzar dichas concentraciones.
  - 4.2. Analizar la relación entre las concentraciones séricas de infliximab y la respuesta clínica en fase de mantenimiento, tras optimizar la pauta posológica de infliximab en fase de inducción.



## **CAPÍTULO I**



## Comparison of drug survival between infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease

### Abstract

**Background** Conventional therapy of inflammatory bowel disease with traditional immunosuppressant medication is increasingly being replaced by biological agents. However, the response to these biological agents may be lost over time, with discontinuation being a marker of loss of effectiveness. There are few published reports on the treatment drug survival of infliximab and adalimumab in patients with inflammatory bowel disease. **Objective** This study compared the drug survival of infliximab versus adalimumab as first- and second-line treatments, identified factors associated with drug survival, and described reasons for treatment withdrawal. **Setting** A pharmacy department of a university hospital in Spain. **Method** A retrospective singlecentre cohort study of all patients with inflammatory bowel disease treated with biological agents between 2008 and 2017 at a regional referral hospital. The primary outcome was drug survival and associated factors during a follow-up of 52 months. **Main outcome measure** Drug survival of infliximab versus adalimumab. **Results** One hundred thirty-four patients with inflammatory bowel disease (73.9% Crohn's disease and 26.1% ulcerative colitis) were treated with biological therapy. The overall mean drug survival of first-line treatment with an anti-tumour necrosis factor agent was 18.6 months (SD 14.9), with mean values of 20.2 months (SD 16.6) for adalimumab and 17.1 months (SD 13.1) for infliximab. As a second-line treatment, the drug survival of anti-tumour necrosis factor agents was 17.9 months (SD 15.6), with mean values of 22.9 months (SD 17.1) for adalimumab and 12.5 months (SD 11.7) for infliximab. The difference in time to discontinuation at 52 months of follow-up between the infliximab and adalimumab subgroups, as either first- or second-line treatment, was not statistically significant ( $p = 0.547$  and  $p = 0.676$ , respectively). Therapeutic drug monitoring was the only factor associated with greater drug survival in first-line treatment (HR 0.27; 95% confidence interval, CI 0.15–0.50) and second-line treatment (HR 0.26; 95% CI 0.10–0.65). Secondary failure to treatment was the most frequent reason for withdrawal. **Conclusion** Infliximab and adalimumab showed similar drug survival as first- and second-line anti-tumour necrosis factor treatments. Therapeutic drug monitoring was associated with higher drug survival for both first- and second-line anti-tumour necrosis factor treatments.

**Keywords** Adalimumab · Drug survival · Inflammatory bowel disease · Infliximab · Medicine withdrawal · Therapeutic drug monitoring



## CAPÍTULO II



## Usefulness of population pharmacokinetics to optimise the dosage regimen of infliximab in inflammatory bowel disease patients

### ABSTRACT

*Introduction:* Infliximab is used in inflammatory bowel disease, which has great inter-individual pharmacokinetic variability; thus, in many cases, it is necessary to individualise the therapy. The main objective of our study was to compare two methods of dose adjustment strategy using therapeutic drug monitoring: (1) based on an algorithm, and (2) based on Bayesian prediction, to achieve an optimal infliximab trough level in patients with inflammatory bowel diseases. The secondary objective was to evaluate the predictive performance of a population pharmacokinetic model of infliximab in patients with inflammatory bowel diseases, and therefore its clinical utility, as well as to analyse the factors associated with a suboptimal adjustment of the model.

*Methods:* We performed a retrospective observational cohort analysis of patients with inflammatory bowel disease and available serum levels of infliximab. The relationship between trough concentration and dosing strategy was compared in both groups. The external validation of a previously published population pharmacokinetic model was performed using NONMEM software. To evaluate the predictive performance of the model, the mean prediction error and mean absolute prediction error were calculated.

*Results:* A total of 94 infliximab serum samples were obtained from 47 patients. After the adjustment, a total of 30 patients (63.8%) achieved optimal infliximab trough levels. A dosing strategy based on Bayesian was associated with optimal infliximab trough levels higher than strategy based on algorithm (OR: 8.94 [95% CI: 2.24 - 35.6],  $p=0.001$ ). For the individual predictions, the mean prediction error was 0.118  $\mu\text{g/mL}$  (95% CI: - 0.149- 0.384), and the mean absolute prediction error was 0.935  $\mu\text{g/mL}$  (95% CI: 0.569-1.075).

*Conclusions:* The application of a population pharmacokinetic model based on Bayesian prediction is an important advance in the optimisation of infliximab dosages in the treatment of inflammatory bowel disease.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, infliximab, population pharmacokinetics, dose adjustment



## CAPÍTULO III



## Usefulness of therapeutic drug monitoring of infliximab during the induction period in patients with inflammatory bowel disease

### Abstract

**Introduction:** previous studies have shown that higher infliximab trough levels are associated with favorable short-term and long-term therapeutic outcomes in inflammatory bowel disease. There is a need to determine which patients could benefit from proactive therapeutic drug monitoring in the induction phase. The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetic variability of infliximab, determine the factors associated with achieving target infliximab trough levels in the induction phase and analyze the clinical and biochemical response at week 26 of treatment.

**Patients and methods:** a retrospective observational study was performed of patients with inflammatory bowel disease and data available on serum levels of infliximab during the induction period. The percentage of patients that achieved target infliximab trough levels at week 6 was determined. Clinical remission and response and biochemical remission were evaluated at week 26.

**Results:** thirty patients were included and only 13 (43.3 %) had infliximab trough levels > 15 µg/mL at week 6. A clinical response was observed during the maintenance period in 71.4 % of patients, their infliximab levels were significantly higher than in non-responders (6.3 µg/mL [IQR: 6.7] vs 1.0 µg/mL [IQR: 5.0], respectively;  $p = 0.016$ ). Likewise, 53.6 % of patients achieved biochemical remission (responders 6.2 µg/mL [IQR: 5.2] vs non-responders 3.2 µg/mL [IQR: 5.0];  $p = 0.031$ ).

**Conclusion:** less than half of patients had target infliximab levels during the induction period. Therapeutic drug monitoring during this period is related to the achievement of therapeutic levels of infliximab and may lead to a better clinical response in these patients.

**Keywords:** Infliximab. Inflammatory bowel disease. Therapeutic drug monitoring. Induction.



## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. Infliximab y adalimumab muestran una supervivencia similar tanto en primera como en segunda línea de tratamiento en pacientes con EII.
2. La monitorización farmacocinética de anti-TNF se asocia con una mayor supervivencia del tratamiento tanto en primera como en segunda línea
3. El principal motivo de suspensión del tratamiento fue la pérdida de respuesta por fallo secundario, seguido de la aparición de efectos adversos, y en menor medida por fallo primario e inmunogenicidad.
4. La estrategia de ajuste de dosis mediante metodología bayesiana, permite optimizar de forma más precisa la pauta posológica de infliximab que con la utilización de algoritmos en pacientes con EII
5. El modelo farmacocinético poblacional implementado es adecuado para predecir e individualizar las dosis de infliximab en pacientes adultos con EII en nuestra población.
6. Más de la mitad de los pacientes no alcanzan concentraciones séricas de infliximab óptimas durante el periodo de inducción, lo que señala la conveniencia de una monitorización precoz.
7. La monitorización farmacocinética durante el periodo de inducción, se ha mostrado eficaz para optimizar el tratamiento en los pacientes con EII, pudiendo conducir a una respuesta clínica temprana durante la fase de mantenimiento
8. Nuestros resultados muestran que la farmacocinética clínica de las terapias biológicas es una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas y el uso racional de estas terapias de alto impacto, aumentando la supervivencia farmacológica así como la eficacia y seguridad del tratamiento.



ANEXOS



## InCites Journal Citation Reports

Page 1 of 19



## 2018 Journal Performance Data for: International Journal of Clinical Pharmacy

ISSN: 2210-7703

eISSN: 2210-7711

SPRINGER

VAN GODEWIJCKSTRAAT 30, 3311 GZ DORDRECHT, NETHERLANDS

NETHERLANDS

**TITLES**

ISO: Int. J. Clin. Phar.,

JCR Abbrev: INT J CLIN PHARM-

NET

**LANGUAGES**

English

**CATEGORIES**

PHARMACOLOGY &amp;

PHARMACY – SCIE

**PUBLICATION FREQUENCY**

6 issues/year

**Title Changes**

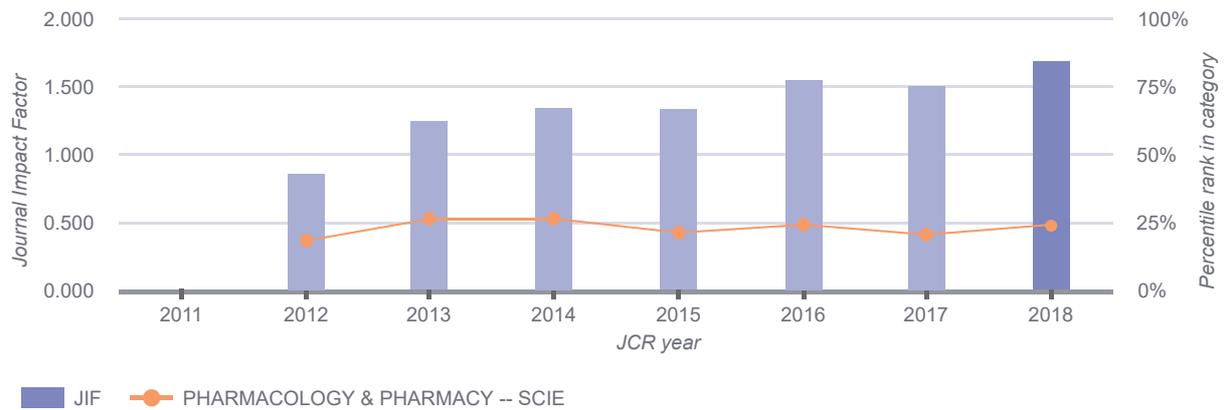
INT J CLIN PHARM-NET	changed from	PHARM WORLD SCI	2011
PHARM WORLD SCI	changed to	INT J CLIN PHARM-NET	2011

The data in the two graphs below and in the Journal Impact Factor calculation panels represent citation activity in 2018 to items published in the journal in the prior two years. They detail the components of the Journal Impact Factor. Use the "All Years" tab to access key metrics and additional data for the current year and all prior years for this journal.

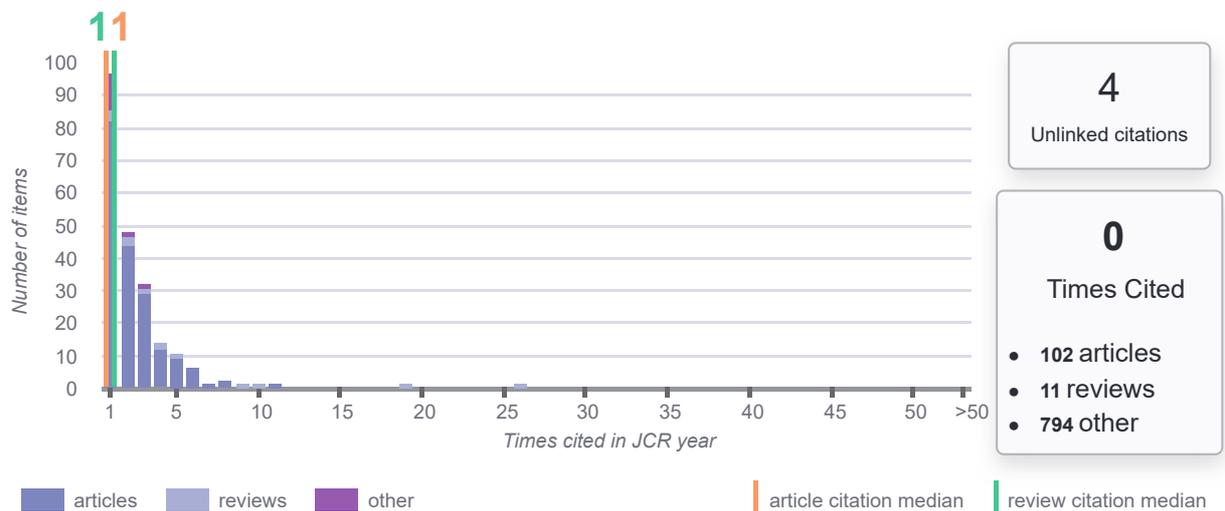
## 2018 Journal Impact Factor & percentile rank in category for: International Journal of Clinical Pharmacy

### 1.692

2018 Journal Impact Factor



## 2018 JIF Citation Distribution for: International Journal of Clinical Pharmacy



**Journal Impact Factor Calculation**

$$2018 \text{ Journal Impact Factor} = \frac{533}{315} = 1.692$$

---

How is Journal Impact Factor Calculated?

$$\text{JIF} = \frac{\text{Citations in 2018 to items published in } \mathbf{2016 (359) + 2017 (174)}}{\text{Number of citable items in } \mathbf{2016 (172) + 2017 (143)}} = \frac{533}{315}$$

## Journal Impact Factor contributing items

### Citable items in 2017 and 2016 (315)

TITLE	CITATIONS COUNTED TOWARDS JIF
<a href="#">How to use the nominal group and Delphi techniques</a>	26
By: McMillan, Sara S.; King, Michelle; Tully, Mary P. <b>Volume: 38 Page: 655-662 Accession number: WOS:000378771600010</b> <b>Document Type: Review</b>	
<a href="#">Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence</a>	19
By: Vandael, Eline; Vandenberg, Bert; Vandenberghe, Joris; Willems, Rik; Foulon, Veerle <b>Volume: 39 Page: 16-25 Accession number: WOS:000394437100002</b> <b>Document Type: Review</b>	
<a href="#">Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy</a>	11
By: Galazzi, Alessandro; Lusignani, Maura; Chiarelli, Maria Teresa; Mannucci, Pier Mannuccio; Franchi, Carlotta et al. <b>Volume: 38 Page: 454-461 Accession number: WOS:000374326900037</b> <b>Document Type: Article</b>	
<a href="#">Clinical medication reviews in elderly patients with polypharmacy: a cross-sectional study on drug-related problems in the Netherlands</a>	10
By: Chau, Sek Hung; Jansen, Aaltje P. D.; van de Ven, Peter M.; Hoogland, Petra; Elders, Petra J. M. et al. <b>Volume: 38 Page: 46-53 Accession number: WOS:000369421100010</b> <b>Document Type: Review</b>	
<a href="#">Methods to control for unmeasured confounding in pharmacoepidemiology: an overview</a>	9
By: Uddin, Md Jamal; Groenwold, Rolf H. H.; Ali, Mohammed Sanni; de Boer, Anthonius; Roes, Kit C. B. et al. <b>Volume: 38 Page: 714-723 Accession number: WOS:000378771600018</b> <b>Document Type: Review</b>	
<a href="#">Low literacy and written drug information: information-seeking, leaflet evaluation and preferences, and roles for images</a>	8
By: van Beusekom, Mara M.; Grootens-Wiegers, Petronella; Bos, Mark J. W.; Guchelaar, Henk-Jan; van den Broek, Jos M. <b>Volume: 38 Page: 1372-1379 Accession number: WOS:000389302300007</b> <b>Document Type: Article</b>	
<a href="#">Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study</a>	8
By: Vandael, Eline; Vandenberg, Bert; Vandenberghe, Joris; Spriet, Isabel; Willems, Rik et al. <b>Volume: 39 Page: 424-432 Accession number: WOS:000399049800011</b> <b>Document Type: Article</b>	

**Citations in 2018 (533)**

---

TITLE	CITATIONS COUNTED TOWARDS JIF
INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY	52
BMJ OPEN	16
RESEARCH IN SOCIAL & ADMINISTRATIVE PHARMACY	16
PLOS ONE	14
PHARMACY	11
EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY-SCIENCE AND PRACTICE	10
BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY	8
COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS	7
PATIENT PREFERENCE AND ADHERENCE	7
BMC HEALTH SERVICES RESEARCH	6

---

Source data

## Journal source data 2018

	Articles	Reviews	Combined(C)	Other(O)	Percentage(C/(C+O))
Number in JCR Year 2018 (A)	161	16	177	366	33%
Number of References (B)	4,665	817	5,482	167	97%
Ratio (B/A)	29.0	51.1	31.0	0.5	

## InCites Journal Citation Reports

Page 1 of 19



## 2018 Journal Performance Data for: International Journal of Clinical Pharmacy

ISSN: 2210-7703  
 eISSN: 2210-7711  
 SPRINGER  
 VAN GODEWIJCKSTRAAT 30, 3311 GZ DORDRECHT, NETHERLANDS  
[NETHERLANDS](#)

**TITLES**

ISO: Int. J. Clin. Phar.,  
 JCR Abbrev: INT J CLIN PHARM-  
 NET

**LANGUAGES**

English

**CATEGORIES**

PHARMACOLOGY &  
 PHARMACY – SCIE

**PUBLICATION FREQUENCY**

6 issues/year

**Title Changes**

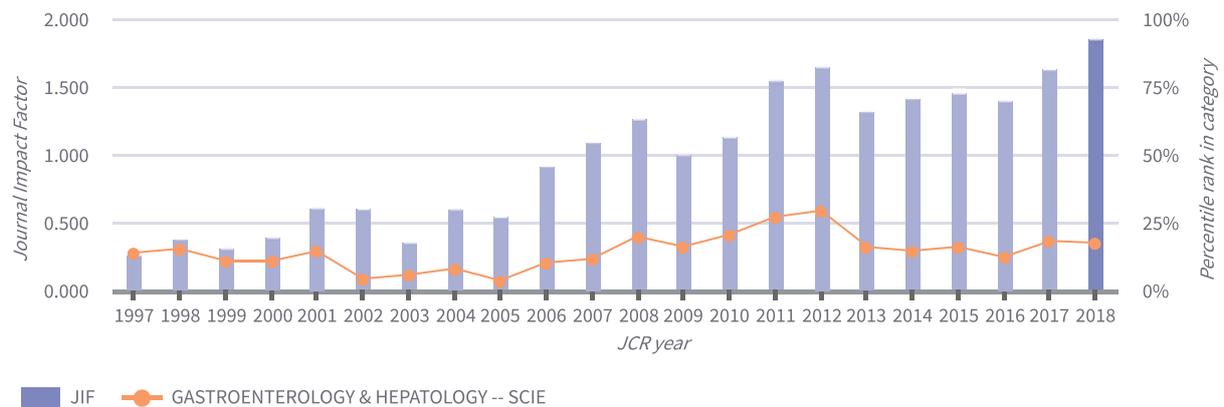
INT J CLIN PHARM-NET	changed from	PHARM WORLD SCI	2011
PHARM WORLD SCI	changed to	INT J CLIN PHARM-NET	2011

The data in the two graphs below and in the Journal Impact Factor calculation panels represent citation activity in 2018 to items published in the journal in the prior two years. They detail the components of the Journal Impact Factor. Use the "All Years" tab to access key metrics and additional data for the current year and all prior years for this journal.

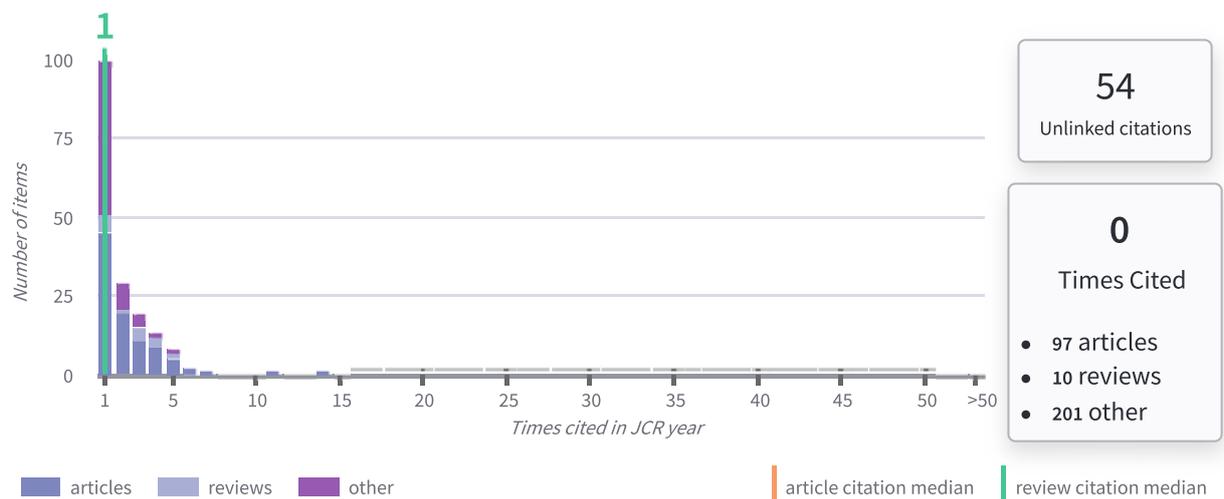
## 2018 Journal Impact Factor & percentile rank in category for: REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS

### 1.858

2018 Journal Impact Factor



## 2018 JIF Citation Distribution for: REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS



## Journal Impact Factor Calculation

$$2018 \text{ Journal Impact Factor} = \frac{405}{218} = 1.858$$

---

How is Journal Impact Factor Calculated?

$$\text{JIF} = \frac{\text{Citations in 2018 to items published in 2016 (214) + 2017 (191)}}{\text{Number of citable items in 2016 (104) + 2017 (114)}} = \frac{405}{218}$$

## Journal Impact Factor contributing items

Citable items in 2017 and 2016 (218)

TITLE	CITATIONS COUNTED TOWARDS JIF
<p>Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult</p> <p>By: Mearin, Fermin; Ciriza, Constanza; Minguez, Miguel; Rey, Enrique; Jose Mascort, Juan et al.</p> <p><b>Volume: 108 Page: 332-363 Accession number: WOS:000379371000007</b></p> <p><b>Document Type: Article</b></p>	<b>14</b>
<p>Adverse effects of the proton pump inhibitors: review of evidences and position of the Spanish Society of Digestive Pathology</p> <p>By: de la Coba, Cristobal; Aguilera, Lara; Alvarez, Angel; Andrade, Raul J.; Bao, Fidencio et al.</p> <p><b>Volume: 108 Page: 207-224 Accession number: WOS:000374512200007</b></p> <p><b>Document Type: Article</b></p>	<b>11</b>
<p>Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis</p> <p>By: Li, Tao; Qu, Yundong; Yang, Baohua; Xue, Yan; Wang, Lei</p> <p><b>Volume: 108 Page: 464-472 Accession number: WOS:000382418400004</b></p> <p><b>Document Type: Article</b></p>	<b>7</b>
<p>Glycogenic hepatopathy in young adults: a case series</p> <p>By: Silva, Marco; Macedo, Guilherme; Marques, Margarida; Cardoso, Helder; Rodrigues, Susana et al.</p> <p><b>Volume: 108 Page: 672-675 Accession number: WOS:000387140400017</b></p> <p><b>Document Type: Article</b></p>	<b>6</b>
<p>Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain</p> <p>By: Rodriguez-Almagro, Julian; Hernandez-Martinez, Antonio; Lucendo, Alfredo J.; Casellas, Francesc; Carmen Solano-Ruiz, Maria et al.</p> <p><b>Volume: 108 Page: 181-189 Accession number: WOS:000374512200003</b></p> <p><b>Document Type: Article</b></p>	<b>6</b>
<p>Safety and risk factors for difficult endoscopist-directed ERCP sedation in daily practice: a hospital-based case-control study</p> <p>By: Perez-Cuadrado-Robles, Enrique; Lopez-Baz, Alina; Fernandez-Lopez, Alexia; Lopez-Roses, Leopoldo; Gonzalez-Ramirez, Abel et al.</p> <p><b>Volume: 108 Page: 240-245 Accession number: WOS:000377148600001</b></p> <p><b>Document Type: Article</b></p>	<b>5</b>
<p>Gastric microbiota and carcinogenesis: the role of non-Helicobacter pylori bacteria - A systematic review</p> <p>By: Dias-Jacome, Emanuel; Libanio, Diogo; Borges-Canha, Marta; Galaghar, Ana; Pimentel-Nunes, Pedro</p> <p><b>Volume: 108 Page: 530-540 Accession number: WOS:000383938300002</b></p> <p><b>Document Type: Review</b></p>	<b>5</b>

## Citations in 2018 (405)

---

TITLE	CITATIONS COUNTED TOWARDS JIF
REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS	101
GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA	10
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	10
MEDICINE	8
REVISTA ESPANOLA DE ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION	7
DIGESTIVE AND LIVER DISEASE	5
GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY	4
POLISH JOURNAL OF SURGERY	4
UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL	4
WORLD JOURNAL OF CLINICAL CASES	4

---

## Source data

## Journal source data 2018

	Articles	Reviews	Combined(C)	Other(O)	Percentage(C/(C+O))
Number in JCR Year 2018 (A)	102	9	111	105	51%
Number of References (B)	2,753	417	3,170	722	81%
Ratio (B/A)	27.0	46.3	28.6	6.9	

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**ENFERMEDADES DIGESTIVAS**  
The Spanish Journal of Gastroenterology

La Sociedad Española de Enfermedades Digestivas certifica que Mayte Gil Candel, Juan José Gascón Cánovas, Rosa Gómez Espín, Isabel Nicolás de Prado, Lorena Rentero Redondo, Elena Urbieta Sanz y Carles Inieta Navalón son autores del artículo **“Usefulness of population pharmacokinetics to optimise the dosage regimen of infliximab in inflammatory bowel disease patients” (Ref. 6857)**. Este artículo ha sido aceptado el día 10 de abril de 2020 y está a la espera de publicación en la ***Revista Española de Enfermedades Digestivas***.

Y para que así conste donde proceda, se firma el presente en Madrid, a 6 de mayo de 2020,

***Revista Española de  
Enfermedades Digestivas***



**DICTAMEN  
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA  
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

D<sup>a</sup> Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 20/12/2018, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: "**Optimización farmacocinética de fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal**", que realizará, como investigador principal, Dr. Carles Iniesta Navalón, Servicio de Farmacia.

Que en esta reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente R.D. 1090/2015, y que el CEI, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas BCP (CPMP/ICH/135/95), que regulan su funcionamiento.

Con la asistencia, a dicha reunión, de los miembros del CEI, que figuran en el Anexo I.

Se considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

**Por lo que este Comité emite Dictamen Favorable. Para la realización de dicho estudio es indispensable obtener la aprobación de la Dirección Médica de este Hospital.**

Murcia, a 20 de diciembre de 2018

La Presidenta del CEIC

  
 Inmaculada Sellés Navarro



Otras publicaciones a congresos relacionadas con el campo de la tesis:

- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Rentero Redondo L, Onteniente Candela M, Caballero Requejo C, Salar Valverde I, Pastor Mondéjar C, Urbietta Sanz E. *“Validación externa de un modelo farmacocinético poblacional de infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal”* 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sevilla, del 17 al 19 de noviembre de 2019. **Comunicación seleccionada como oral.**
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Onteniente Candela M, Salar Valverde I, Pastor Mondéjar C, Rentero Redondo L, Caballero Requejo C, Urbietta Sanz E. *“Comparación de dos métodos de ajuste de dosis de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”*. 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sevilla, del 17 al 19 de noviembre de 2019.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Onteniente Candela M, Serrano Muñoz M, Gómez Espín R, Nicolás De Prado I, Rentero Redondo L, Urbietta Sanz E. *“Monitorización farmacocinética de infliximab en fase de inducción en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”*. 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sevilla, del 17 al 19 de noviembre de 2019.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Onteniente Candela M, Salar Valverde N, Pastor Mondéjar C, Rentero Redondo L, Caballero Requejo C, Urbietta Sanz E. *“Comparative Analysis Between Originator And Biosimilar Infliximab According To Trough Levels In Patients With Inflammatory Bowel Disease”* 24th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists in Barcelona, Spain, 27-29 March 2019.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Caballero Requejo C, Onteniente Candela M, Salar Valverde I, Rentero Redondo L, Urbietta Sanz E. *“Relación entre la concentración mínima de Ustekinumab con la calprotectina fecal y la PCR en Enfermedad de Crohn”*. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Palma de Mallorca, del 8 al 10 de noviembre de 2018.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Onteniente Candela M, Salar Valverde I, Caballero Requejo C, Rentero Redondo L, Urbietta Sanz E. *“Estudio de utilización de la terapia convencional en la enfermedad inflamatoria intestinal”*. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Palma de Mallorca, del 8 al 10 de noviembre de 2018.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Rentero Redondo L, González Molina R, Meseguer Martínez Mt, Onteniente Candela M, Caballero Requejo C, Salar Valverde I. *“Persistencia de fármacos biológicos en primera línea para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal”*. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Palma de Mallorca, del 8 al 10 de noviembre de 2018.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Rentero Redondo L, Meseguer Martínez Mt, Onteniente Candela M, Caballero Requejo C, Salar Valverde I, Urbietta Sanz E. *“Posologías de fármacos anti-TNF según ficha técnica: ¿son adecuadas?”*. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Palma de Mallorca, del 8 al 10 de noviembre de 2018.
- **Gil Candel M**, Iniesta Navalón C, Onteniente Candela M, Rentero Redondo L, Caballero Requejo C, Salar Valverde N, Gallego Muñoz C. *“Study of prevalence of immunogenicity in patients treated with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies”*. 23<sup>rd</sup> Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Gothenburg (Suecia), 21-23 marzo 2018.