

Monitorización Farmacocinética de Infiximab en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Seguridad del cambio a biosimilar

COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA



José Germán Sánchez Hernández
Servicio de Farmacia
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

...G E N I O S
...hidalgo don Quixote de
la Mancha.

Capitulo Primero. Que trata de la con-
cion, y exercicio del famoso hidalgo de
Quixote de la Mancha.



Introducción

N. Vn hidalgo de la Mancha,
que no quiero ac-
darme, no ha mucho tiempo
que viuia vn hidalgo de los
lança en astillero, adarga ante
gua, rozin flaco, y galgo corre-
dor. Vna olla de algo mas vac-
que carnero, salpicon las ma-
noches, duelos y quebr-

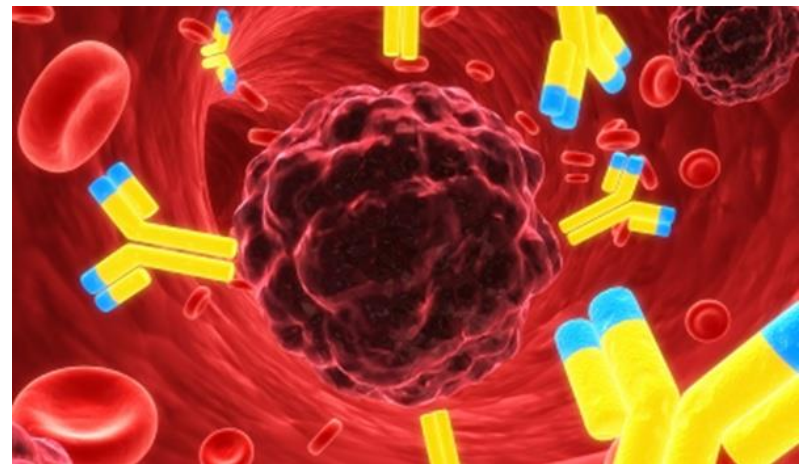
dos, lantejas los Viernes algun-
a los Domingos: conf-
da. El rest-

Fármacos Biológicos en Digestología

- Indicados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de carácter moderado-grave cuando no se controlan con antiinflamatorios e inmunosupresores clásicos
- Estas terapias no curan la enfermedad pero ayudan a mejorar la sintomatología y la progresión
- En monoterapia o en combinación con inmunomoduladores: azatioprina, metotrexato o sulfasalazina

Fármacos Biológicos en digestología

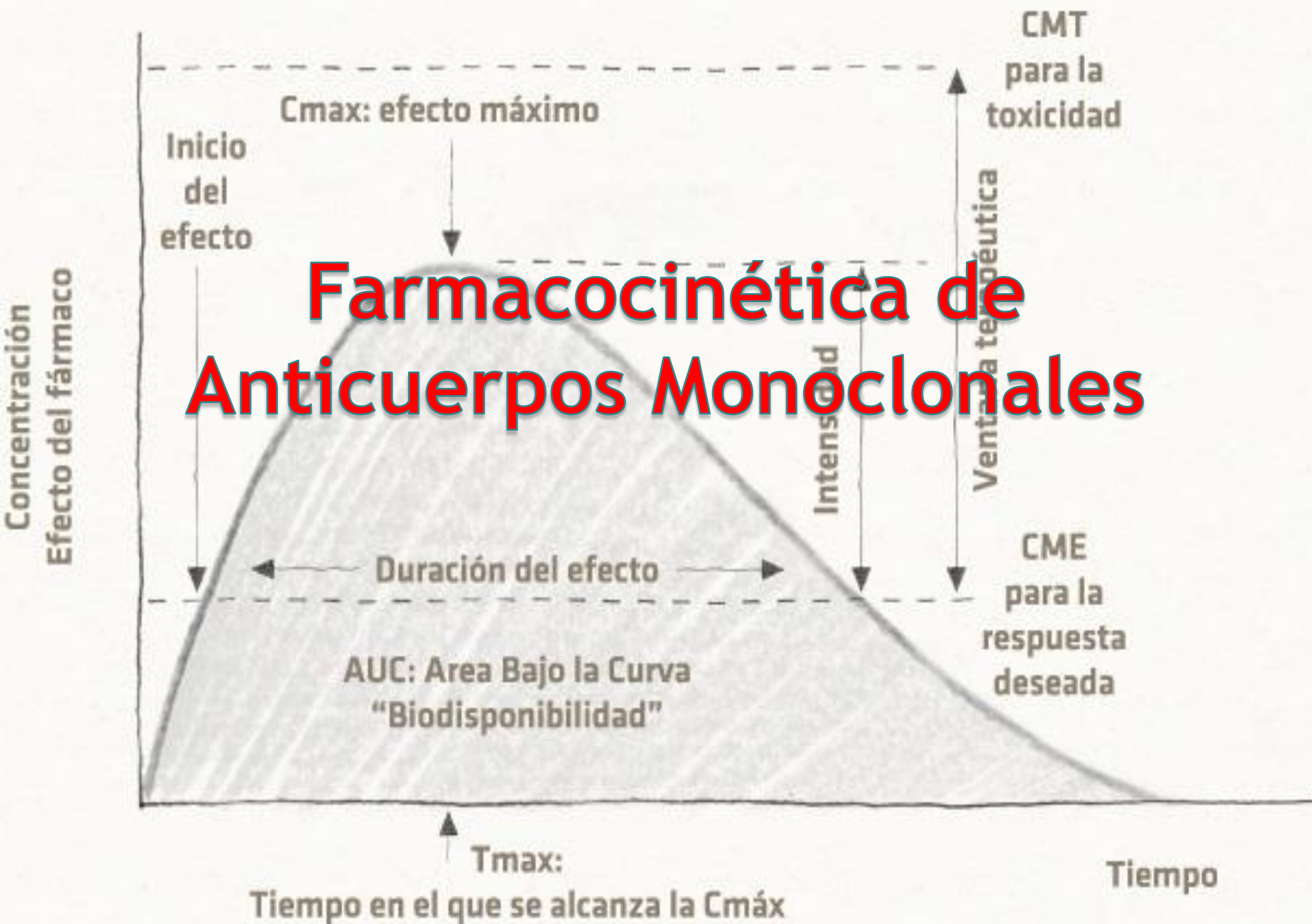
- **Anti-TNF:**
 - Infliximab (5 mg/kg cada 8 semanas IV tras inducción)
 - Adalimumab (40 mg/ 2 semanas SC tras inducción)
 - Golimumab (Sólo en CU, 50 mg/ 4 semanas SC tras inducción)
- **Inhibidores de integrina $\alpha_4\beta_7$: vedolizumab**
 - Selectividad intestinal
 - 300 mg/ 8 semanas IV tras inducción
- **Anti-IL 12/23: ustekinumab**
 - EC
 - Inducción IV a 6 mg/Kg
 - 45-90 mg/ 8-12 semanas SC
- **Ya esta aquí: tofacitinib**
 - Inhibidor de JAKinasa
 - CU.
 - Vía oral



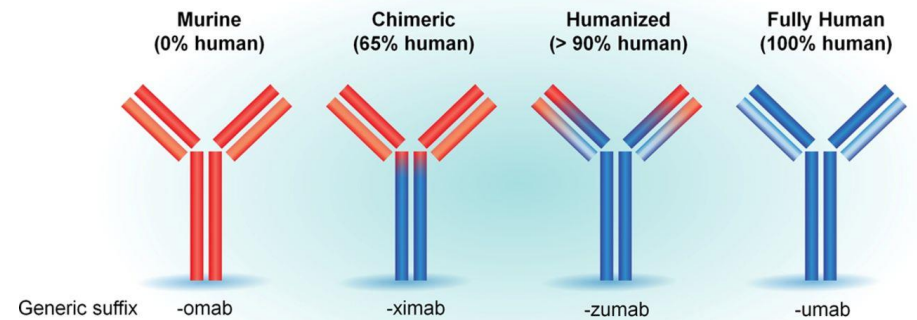
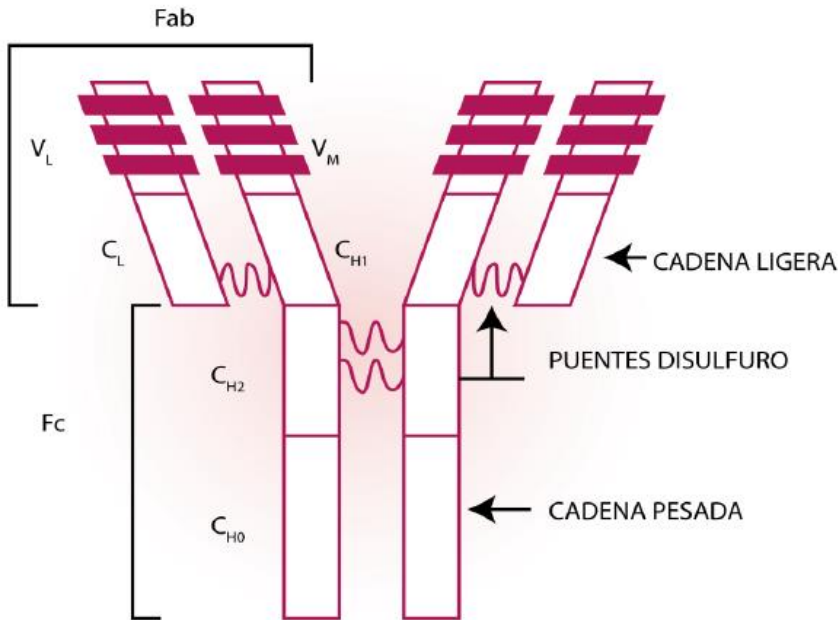
MEDICAMENTO		PA	Estructura	Artritis reumatoide	Artritis psoriasica	Artritis idiopatica juvenil	Espondiloartritis	Espondilitis anquilosante	Psoriasis	Enf de Crohn	Colitis Ulcerosa
A n t i T N F	REMICADE	Infliximab	Ac quimérico	X	x			x	x	x	x
	REMSINA										
	HUMIRA	Adalimumab	Ac humano	X	x	x	x	x	x	x	x
	ENBREL	Etanercept	Proteina fusión	x	x	x	x	x	x		
	CIMZIA	Certolizumab	Fragmento Fab de Ac humanizado	x	x		x	x			
	SIMPONI	Golimumab	Ac humano	x	x		x				x
O t r o s	STELARA	Ustekimumab	Ac humano		x				x	X	
	ENTYVIO	Vedolizumab	Ac humanizado							x	x
	ROACTEMRA	Tocilizumab	Ac humanizado	x							
	ORENCIA	Abatacept	Proteina fusión	x							
	KINERET	Anakinra	Antag R IL-1	x							

Opciones limitadas en EII

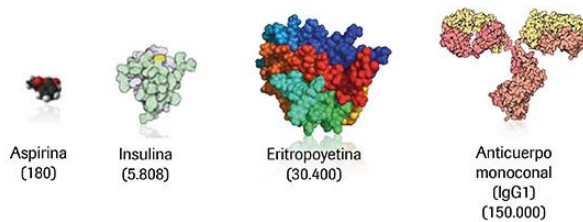
Modelo de una Curva Farmacocinética



Farmacocinética de Ac Monoclonales

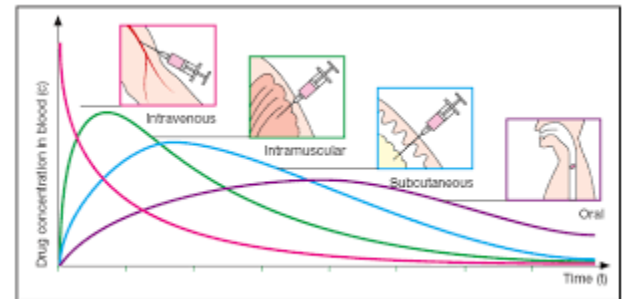


Comparación del tamaño molecular



Farmacocinética de Ac monoclonales

- La mayoría son de administración IV:
 - Menor inmunogenicidad
 - Menor variabilidad de exposición al fármaco
 - Mayor adherencia
 - Infraestructura
 - Peor aceptado por el paciente
- Administración subcutánea:
 - Facilitada por el sistema linfático:
 - Degradación proteolítica
 - Biodisponibilidad baja-intermedia (30-80%) y variable
 - Absorción lenta
 - Mayor inmunogenicidad:
 - La piel es un órgano NO amigo de lo ajeno
 - Problemas de adherencia
 - Autonomía



Farmacocinética de Ac monoclonales

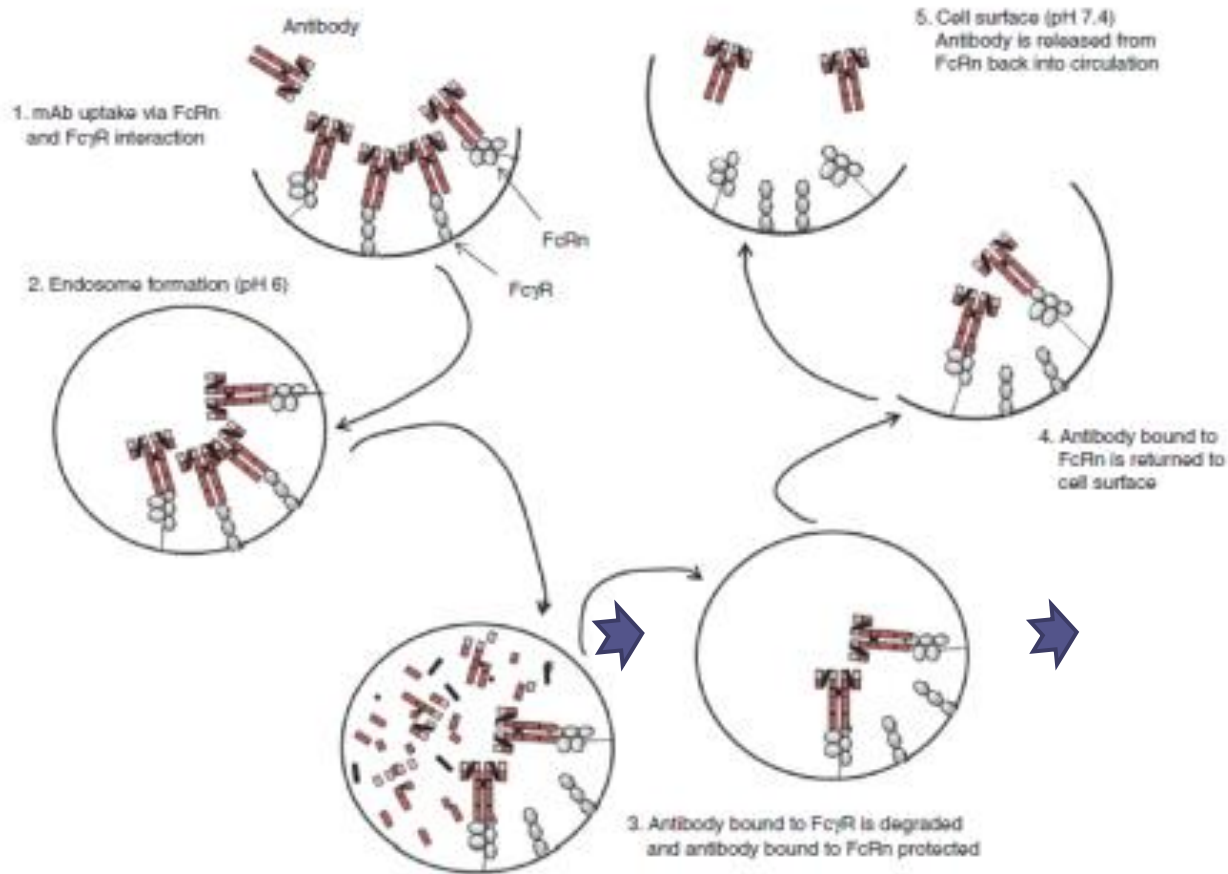
- Di

-]

- De

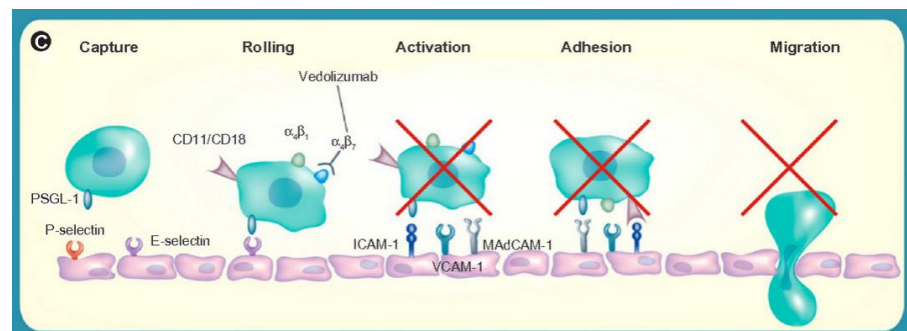
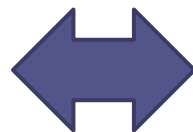
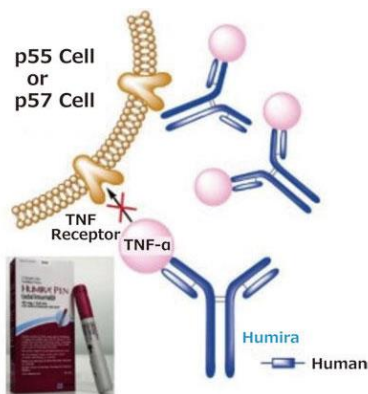
-]

-]



Farmacocinética de Ac monoclonales

- Eliminación lineal vs No lineal:



Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease?

DOI: 10.2147/CEG.545261

Leah Gilroy, P B Allen • Published 2014 in Clinical and experimental gastroenterology •

Table 1 Pharmacokinetic properties of infliximab, adalimumab, and certolizumab

	Infliximab		Adalimumab		Certolizumab	
	CD	UC	CD ^{a70}	UC	CD ⁷¹	UC
C _{max}	118 µg/ml		4.7 ± 1.6 µg/ml	N/A	43–49 µg/ml	N/A
T _{1/2}	7.7–9.5 days ⁷²		10–20 days	N/A	14 days	N/A
T _{max}	Within an hour		5.46 ± 2.3 days	N/A	2.25–7.12 days	N/A
V _d	4.5–6 liters	4.5–6 liters	4.7–6 liters	N/A		N/A
V ₁	52.4 ml/kg ¹⁵	3.29 liters ¹⁴				
V ₂	19.6 ml/kg ¹⁵	4.13 liters ¹⁴				
Cl	5.42 ml/kg/d ¹⁵ (15.8 ml/h) ^b	0.4 liters/d ¹⁴ (16.7 ml/h)	12 ml/h	N/A	17 ml/h	N/A

CD, Crohn's disease; Cl, clearance; C_{max}, maximum concentration; N/A, not available; T_{1/2}, half-life; T_{max}, time to reach maximum plasma concentration; UC, ulcerative colitis; V₁, volume of distribution in the central compartment; V₂, volume of distribution in the peripheral compartment.

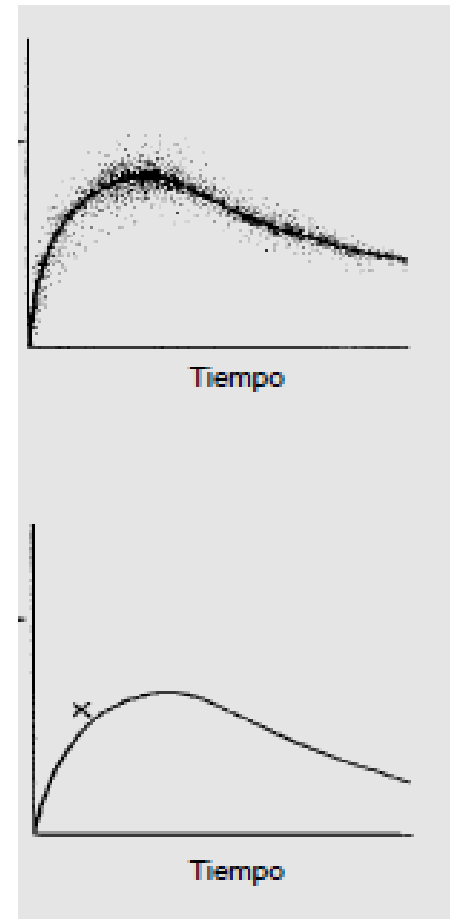
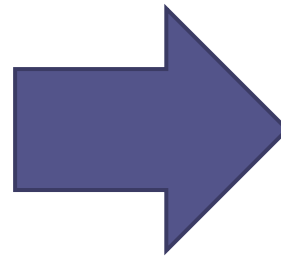
^aFollowing a single 40-mg s.c. administration to healthy adult subjects. ^bAssuming a mean body weight of 70 kg.

Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms

Ingrid Ordás^{1,2}, Diane R. Mould³, Brian G. Feagan⁴ and William J. Sandborn¹

Farmacocinética Clínica

Farmacocinética poblacional



Modelos PK Poblacionales

Polimorfismos

Albúmina

Peso

Sexo

Anatomía

Color de pelo

IMC

PCR

Anticuerpos

Biosimilar

Hemoglobina

Fístula

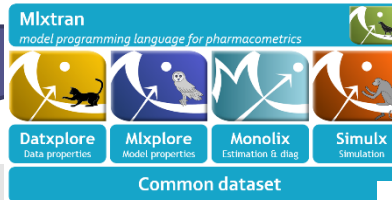
CalproFecal

Posología

Concentraciones

Monocompartimental

Bicompartimental



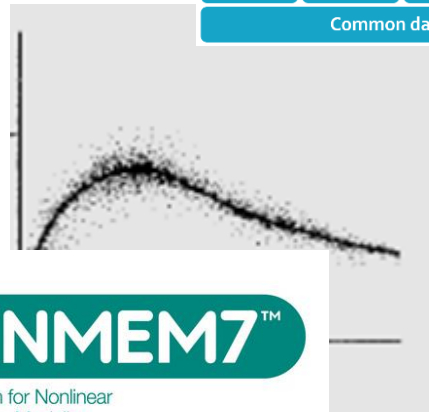
CL, Ke, Vd, Ka Q12...

$$CL/F (L/h) = 0,017 L/h \cdot \left(\frac{CPF (mcg/g)}{273 mcg/g} \right)^{0,06} \cdot \left(\frac{IMC (Kg/m^2)}{24 Kg/m^2} \right)^{0,97} \cdot (4,8)^{(AAA)}$$

Variabilidad residual

NONMEM7™

The program for Nonlinear Mixed Effects Modeling



Modelo Poblacional IFX

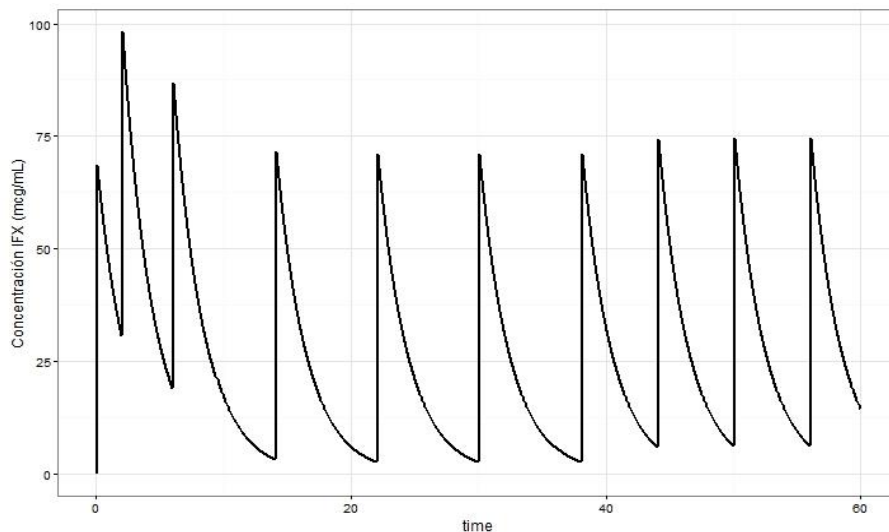
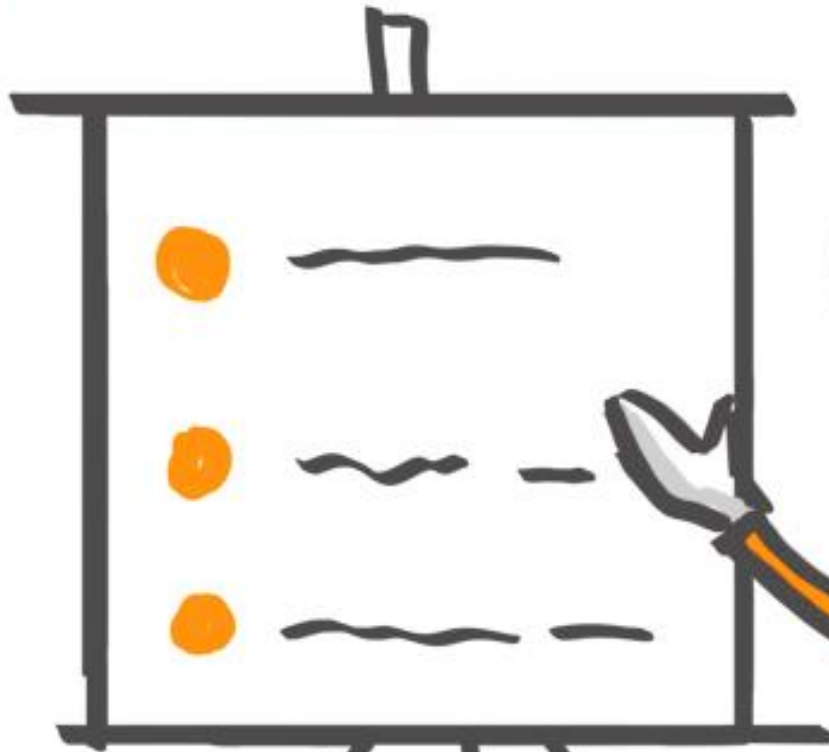


Tabla 3. Resumen de los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados y de las covariables que afectan significativamente al modelo.

	Media	VII (%)
CL (L/h)	0,017	19,0
Vc (L)	5,85	21,1
Vp (L)	4,10	22,1
Q (L/h)	0,263	28,4
ATI-CL	3,98	-
CPF-CL	0,034	-
PCR-CL	0,018	-
PESO-CL	0,230	-

CL: Aclaramiento del infliximab; Q: Constante intercompartmental; Vc: Volumen de distribución (compartimento central); Vp: Volumen de distribución (compartimento periférico); VII: Variabilidad interindividual.

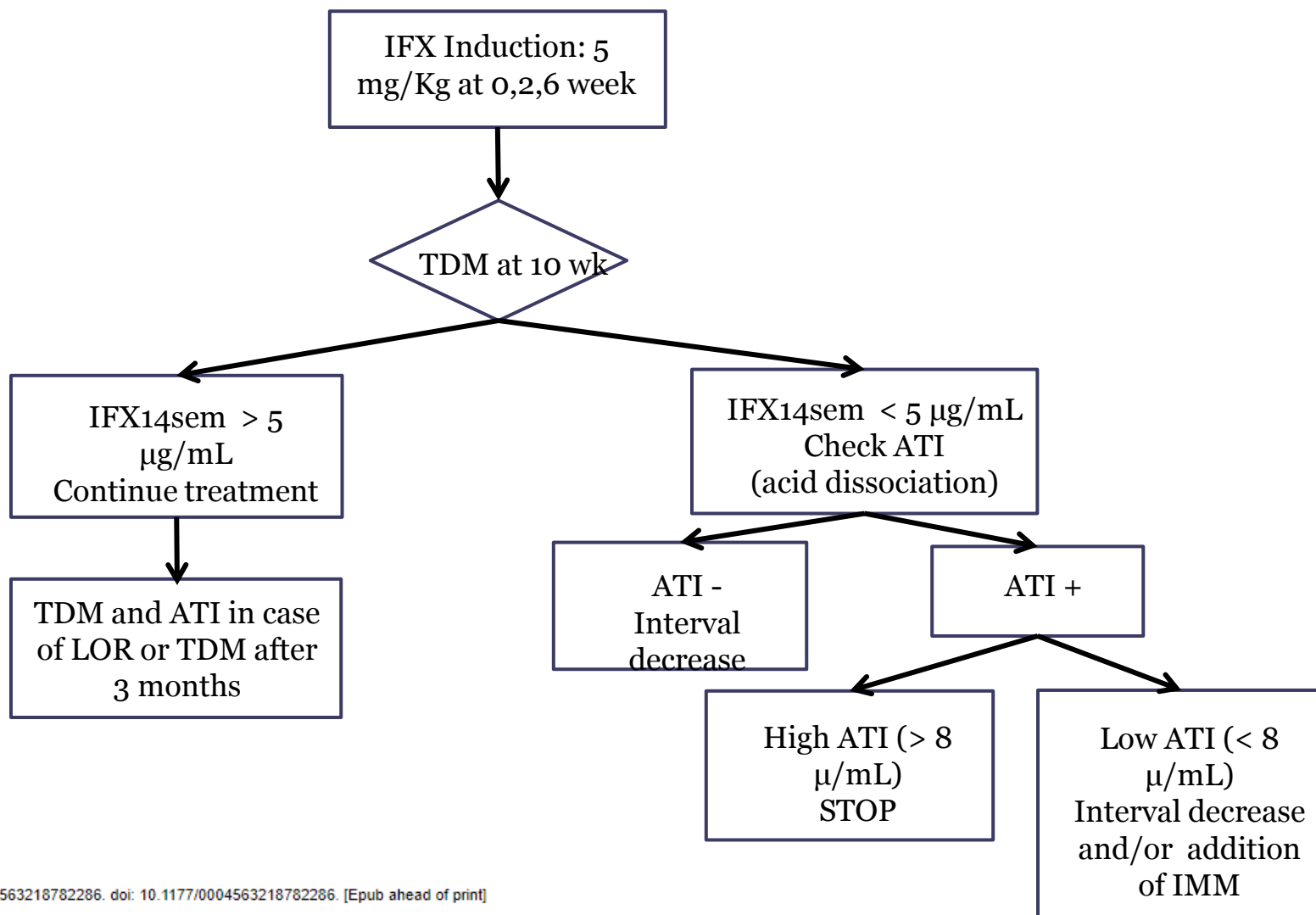
EXPERIENCIAS

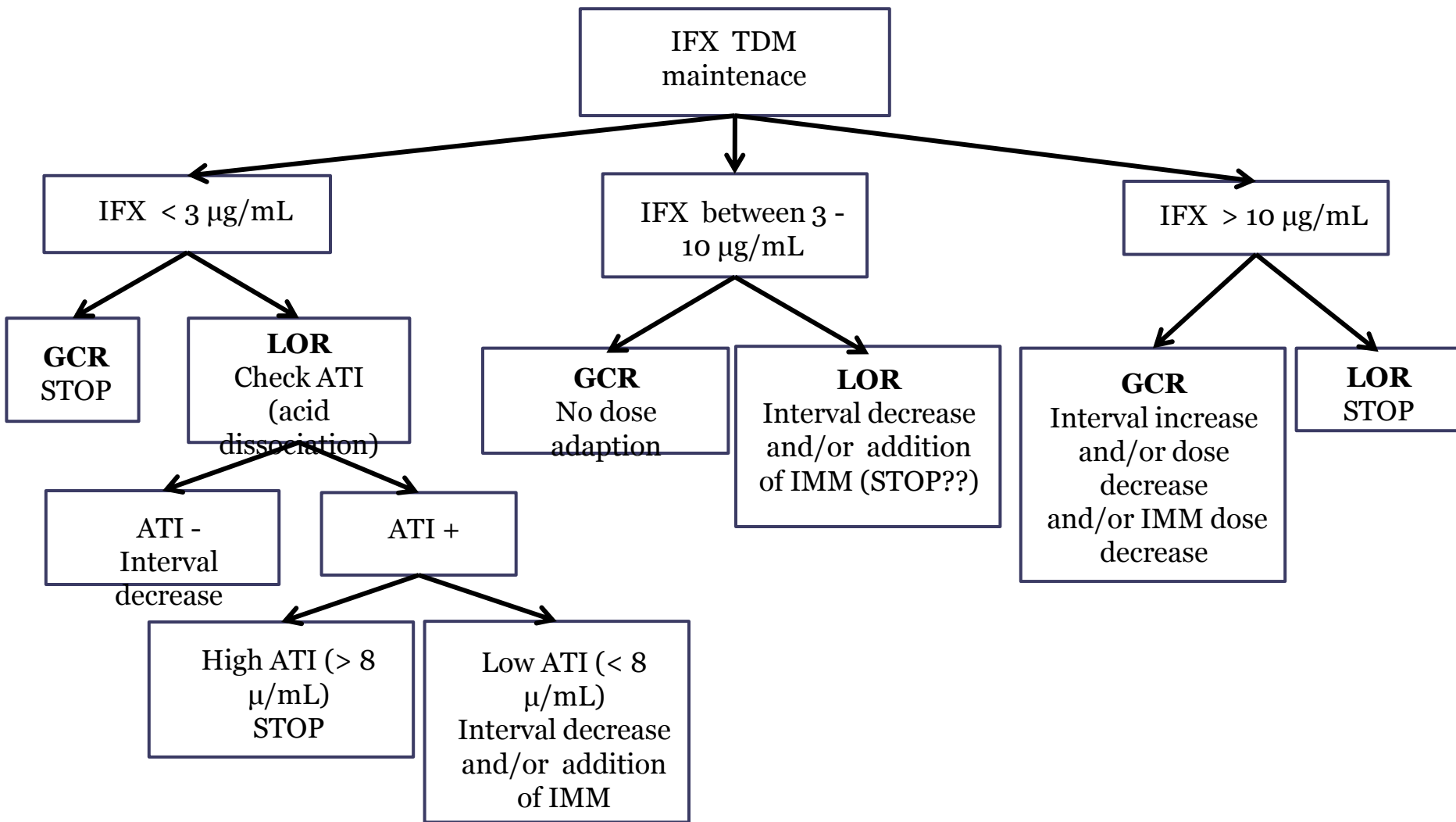


**Aplicaciones de PK
Poblacional**

Aplicaciones Prácticas de la PK

- Importancia en las decisiones clínicas en EII
 - Optimización de la estrategia terapéutica en base a datos objetivos
- Modelos farmacocinéticos poblacionales para IFX y ADA:
 - Estimación individualizada del comportamiento del fármaco
 - Seguridad en el Switch
 - Monitorización proactiva:
 - Mejores resultados clínicos y de la calidad de vida de los pacientes
 - La optimización temprana puede mejorar los resultados clínicos a largo plazo
 - Individualización de la fase de inducción





Switch de Infliximab en EII

Lancet. 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11.

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial.

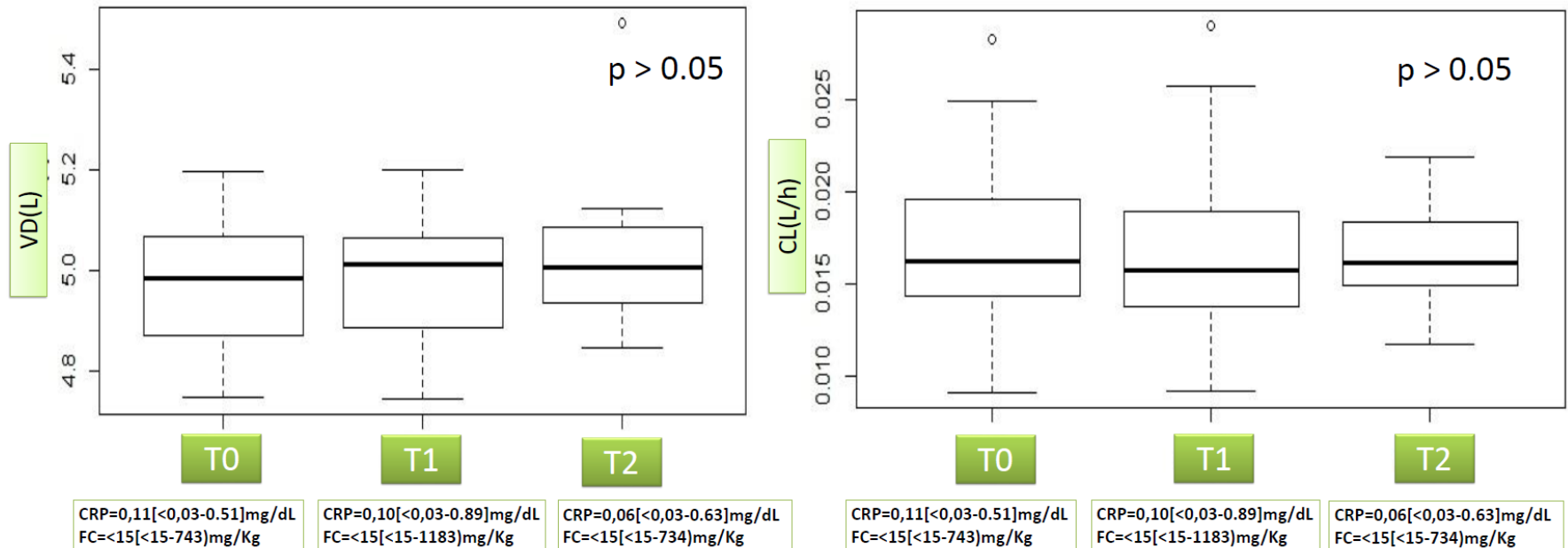
Jørgensen KK¹, Olsen IC², Goll GL², Lorentzen M³, Bolstad N⁴, Haavardsholm EA⁵, Lundin KEA⁶, Mørk C⁷, Jahnsen J⁸, Kvien TK⁹; NOR-SWITCH study group.

Switch de Infliximab en EII

- El switch de IFX innovador a IFX biosimilar abarata el coste de los tratamiento:
 - Eficiencia para el Sistema de Salud
- Los datos de vida real sobre la farmacocinética (PK) y el potencial de inmunogenicidad son escasos
- Estudio prospectivo del comportamiento PK en EII:
 - Previo al switch
 - Inmediatamente después del switch
 - 8 meses después

Switch de Infliximab en EI

- 44 pacientes:
 - 2 retirados por causa desconocida.
 - No diferencias significativas en el comportamiento farmacocinético.
 - No diferencias significativas en los parámetros bioquímicos de enfermedad.



FARMACOCINÉTICA E INMUNOGENICIDAD DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Santacana Juncosa E¹, Padullés Zamora N¹, Padullés Zamora A¹, Guardiola Capón J², Rodríguez Alonso L², Bas Minguet M³, Muñoz Bolaño M¹, Colom Codina H⁴
¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Gastroenterología. ³Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁴Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia (Universitat de Barcelona), Barcelona

Contacto: eugenia.santacana@bellvitgehospital.cat / npadulles@bellvitgehospital.cat

comunicación Nº 366

Estudio PK comparativo:

Los resultados se muestran como media y SD.

Variable	IFXbios (n=23)	IFXref (n=50)
C_{min} (mg/L) ¹	4.26 (3.37)	3.24 (3.24)
CL (mL/kg/día) ²	5.42 (2.82)	5.46 (2.35)
Vc (mL/kg) ³	51.23 (2.32)	52.06 (2.91)
K_{10} (h ⁻¹) ⁴	0.00443 (0.00236)	0.00438 (0.00192)
$t_{1/2}$ (días) ⁵	12.86 (4.95)	12.72 (4.51)
AUC ((mg/L)·h) ⁶	28938 (12005)	25409 (8965)
ATI detectables, n(%)	2 (8%)	3 (6%)

¹p=0.6668, ²p=0.7401, ³p=0.2737, ⁴p=0.8498, ⁵p=0.9089, ⁶p=0.166



Conclusiones y Próximos Retos

Conclusiones y Líneas de Investigación

- Predicción temprana de fallos en el tratamiento:
ANTES DE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS
- Ayuda en la toma de decisiones clínicas de forma objetiva
- Optimización del tratamiento: eficacia y seguridad
 - Gestión eficiente de los fármacos biológicos en EII
- Seguridad para realizar el switch
- Líneas de investigación actuales:
 - Vedolizumab, ustekinumab
- Posibles aplicaciones:
 - Nivolumab, trastuzumab, cetuximab.....

Muchas Gracias por su Atención



Patio de Escuelas de la Universidad de Salamanca
jgermansanchez@saludcastillayleon.es