

Modelo farmacocinético poblacional de adalimumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Autores: Sánchez-Hernández JG^{1,2}, Pérez-Blanco JS^{2,3}, Rebollo N^{1,2,3}, Aparicio-Peñacoba R¹, Martín-Gutierrez N¹, Prieto V^{2,3}, Calvo MV^{1,2,3}

- 1- Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
- 2- Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).
- 3- Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.
- 4- Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Introducción

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) siendo la calprotectina fecal (CF) uno de los parámetros bioquímicos que mejor se correlacionan con su respuesta clínica y endoscópica.

Objetivos

Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) de adalimumab en EII analizando la posible influencia de la CF en la exposición al fármaco y sus implicaciones en la dosificación.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con EII moderada o severa en tratamiento con adalimumab. Se excluyeron aquellos pacientes con baja adherencia confirmada.

Se registraron datos antropométricos, marcadores de inflamación (proteína C reactiva (PCR), albumina y CF), posológicos, inmunosupresores concomitantes, dispositivo utilizado (PEN) y características de la enfermedad. Las concentraciones séricas de adalimumab (CSA) y los posibles anticuerpos (AC) fueron determinados principalmente justo antes de la dosis y analizados mediante ELISA.

El análisis PopPK se realizó aplicando una metodología fármaco-estadística basada en modelos de efectos mixtos no lineales. El desarrollo del modelo se llevó a cabo con NONMEM v 7.3. y el método FOCEI. Los resultados fueron procesados, incluyendo test estadísticos adicionales y representaciones gráficas, mediante el software R v3.5.1.

Los criterios de selección de modelos se basaron en la aplicación del test de verosimilitud (*log-likelihood ratio test*), asumiendo una distribución χ^2 con una significación estadística $\alpha = 0,05$ (excepto en la selección de factores pronóstico que fue más restrictivo, $\alpha = 0,01$), la bondad de ajuste de los datos observados frente a las predicciones poblacionales y la evaluación predictiva visual (*visual predictive check*, VPC).

Se realizaron simulaciones determinísticas para evaluar el impacto de los factores pronóstico identificados sobre la exposición al fármaco.

Resultados y discusión

Se incluyeron 113 pacientes (60 mujeres) y se determinaron 290 CSA. La PK de adalimumab se caracterizó mediante un modelo de un compartimento con absorción (subcutánea) y

eliminación de orden uno. La constante de absorción se fijó en 0.0062 1/h (Ternant et al. 2015). El volumen aparente de distribución fue estimado en 11.9 L y el aclaramiento aparente fue caracterizado según la siguiente ecuación:

$$\frac{Cl}{F} \left(\frac{L}{h} \right) = 0,0145x \left(\frac{IMC}{23} \right)^{1,17} x (1 + 2,64xAC)x (1 + 0,461xPEN)x [1 + 0,0003x(CF - 82,5)]$$

donde AC es 1 si sospecha de anticuerpos y 0 en caso contrario y PEN: 1 para la pluma de 40 mg y 2, para 80 mg; IMC: Índice de masa corporal (mg/m^2); CF, calprotectina fecal (mg/Kg)

La variabilidad interindividual del CL/F (coeficiente de variación) fue del 21,7% y la variabilidad residual del modelo del 22,6%.

Trabajos previamente publicados (Vande Castele et al. y Berends et al.) no analizaron la CF, siendo la PCR el marcador inflamatorio que mejor caracterizaba la PK de adalimumab. Sin embargo, en la población estudiada en este trabajo, la CF ha mostrado superioridad predictiva del CL en comparación con la PCR.

Las simulaciones mostraron que pacientes con $CF > 400 \text{ mg}/\text{Kg}$ probablemente necesitan dosis intensificadas (40 mg/semana) para alcanzar el margen terapéutico (7-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Conclusiones

Se ha desarrollado un modelo PopPK de adalimumab en pacientes diagnosticados de EII que describe adecuadamente las concentraciones del fármaco. AC, IMC y CF han sido identificados como factores pronóstico del aclaramiento de adalimumab. Dosis intensificadas son recomendadas en pacientes con CF superior a 400 mg/kg .

Referencias

Ternant D, Karmiris K, Vermeire S, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(9):1155-7

Vande Castele N, 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 Crohns Colitis. 2019

Berends SE, Strik AS, Van Selm JC, et al. Explaining Interpatient Variability in Adalimumab Pharmacokinetics in Patients With Crohn's Disease. Ther Drug Monit. 2018;40(2):202-211