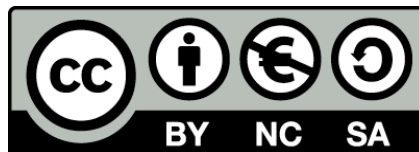




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Optimització del tractament amb infliximab
en la malaltia inflamatòria intestinal: implantació
de la monitorització farmacocinètica**

Eugènia Santacana Juncosa



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB INFLIXIMAB EN LA
MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL: IMPLANTACIÓ DE LA
MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA**

EUGÈNIA SANTACANA JUNCOSA
2020

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT: RECERCA, DESENVOLUPAMENT I
CONTROL DE MEDICAMENTS

**OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB INFLIXIMAB EN LA MALALTIA
INFLAMATÒRIA INTESTINAL: IMPLANTACIÓ DE LA MONITORITZACIÓ
FARMACOCINÈTICA**

Memòria presentada per Eugènia Santacana Juncosa per optar al títol de
doctor per la Universitat de Barcelona

Directores de tesi:



Dra. Núria Padullés Zamora



Dra. Helena Colom Codina

Tutora:



Dra. Helena Colom Codina

Doctoranda:



Eugènia Santacana Juncosa

EUGÈNIA SANTACANA JUNCOSA
2020

Les sotasignants, **Dra. Núria Padullés Zamora**, Directora de la present tesi; i **Dra. Helena Colom Codina**, Professora titular del Dpt. de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Barcelona, Tutora i Co-Directora de la present tesi.

FAN CONSTAR

Que la tesi Doctoral titulada: "**OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB INFLIXIMAB EN LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL: IMPLANTACIÓ DE LA MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA**", realitzada a l'Hospital Universitari de Bellvitge, sota la nostra direcció per la llicenciada **Eugènia Santacana Juncosa** per a optar al Grau de Doctora en Farmàcia, és en condicions de ser presentada i sotmesa a l'aprovació del tribunal convocat.

La qual cosa es fa constar per la present i a tots els efectes a Barcelona, 18 de juny de 2020.



Dra. Núria Padullés Zamora

Directora de la tesi



Dra Helena Colom Codina

Professora titular del Dpt. de
Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
de la Universitat de Barcelona
Tutora i Co-directora de la tesi

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi ha estat possible gràcies a moltes persones del meu voltant, cadascuna hi ha contribuït a la seva manera i m'agradaria expressar el meu agraïment a totes elles.

Primer de tot, donar les gràcies a la Núria Padullés i a l'Helena Colom, les meves directores de tesi, per haver confiat en mi i haver-me donat l'oportunitat de tirar endavant aquest treball. A la Núria, per la gran implicació en el projecte, les ganances contínues d'aprendre i per la seva guia i supervisió. A l'Helena per la seva generositat a l'hora de transmetre l'ampli coneixement que té en l'àmbit de la farmacocinètica poblacional. Tant una com l'altra m'han brindat la seva ajuda sempre que l'he necessitat; gràcies per la vostra disponibilitat i per tot el que m'heu ensenyat.

Aquest projecte tampoc hauria estat possible sense la immensa ajuda dels companys de la Unitat de malaltia inflamatòria intestinal de l'Hospital Universitari de Bellvitge, que han realitzat el seguiment clínic dels pacients de l'estudi. Agraïr al Dr. Guardiola i a gran part del seu equip, al Francisco Rodríguez Moranta, a la Lorena Rodríguez Alonso, a l'Alexandra Ruiz Cerulla, a la Katja Serra, a la Mireia Peñalva, a l'Ana Berrozpe, al Josep Maria Botargues, a la Clàudia Arajol, al Pau Gilabert, a la Blau Camps, al Gerard Surís, a l'Elena Sánchez Pastor, a la Judit Orobitg i a l'Ester Quílez, l'entusiasme mostrat en tot moment i l'haver posat les coses tan fàcils.

Al Jordi Bas i al Francisco Morandeira, d'Immunologia, que han dut a terme les determinacions analítiques d'aquest estudi. I a les infermeres d'Hospital de Dia, a la Begoña Lozano, l'Ana Tarrés, la Carmen Domingo, la Núria Jose, l'Itmar Mallafré, la Susana Jorquera i la Mònica Losada, per la gran col·laboració a l'hora de treure les mostres als pacients. També, agraïr a la Unitat de Bioestadística de l'IDIBELL les col·laboracions realitzades durant aquest estudi.

Al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, per la beca otorgada a aquest projecte el curs 2013-2014, que va ser el punt de partida de tot aquest treball.

Als companys del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari de Bellvitge gràcies als quals he adquirit un gruix important de coneixements. Al Ramon, al Pep i a la Maybe per donar-me el suport necessari a l'hora de tirar endavant aquest projecte. Als residents que es van formar amb mi, en especial a l'Amaia, la Montse, la Lorena i

l'Èrika, per haver compartit tants bons moments dins i fora de la feina, i als residents que han anat passat pel servei durant els anys posteriors i de qui també he après moltes coses. A totes les farmacèutiques del servei, pel que m'heu ajudat a créixer professionalment, per les estones compartides i pel suport que m'heu donat en múltiples ocasions, en especial a l'Ariadna, que ha col·laborat estretament en aquesta tesi.

Als amics que m'envolten, per les bones estones que hem compartit i per ser-hi sempre que ho he necessitat, perquè tots m'heu ajudat en algun moment durant aquest període.

A la meva família, per haver-me recolzat en tot moment durant el transcurs d'aquesta tesi. En especial a la mare, per escoltar-me i animar-me sempre a tirar endavant. I a l'Edu, que fa que tot sigui possible al seu costat. Gràcies per la paciència, el suport incondicional, les rialles i per ser-hi sempre.

Agraïr també a tots els pacients amb malaltia inflamatòria intestinal que han participat en aquest estudi, ja que sense ells, aquesta tesi no tindria raó de ser.

I per últim, a tota la gent que m'he deixat en aquest escrit però que també hi ha contribuït en algun moment.

Aquest camí no hauria estat possible sense vosaltres, gràcies a tots!

El present treball ha estat realitzat a l'Hospital Universitari de Bellvitge amb el suport econòmic del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (Beca COFB 2013) i de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 1650 i 2017 SGR 1667).

Aquesta tesi està basada en els següents articles:

- I. **Santacana E**, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Serra K, Bas J, Morandeira F, Colom H, Padullés N. External evaluation of population pharmacokinetic models of infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit.* 2018;40(1):120-129.
- II. **Santacana E**, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, Guardiola J, Bas J, Rodríguez-Moranta F, Serra K, Morandeira F, Colom H, Padullés N. Predictors of infliximab trough concentrations in inflammatory bowel disease patients using a repeated-measures design. *Ther Drug Monit.* 2020;42(1):102-110.
- III. **Santacana Juncosa E**, Rodríguez-Alonso L, Padullés Zamora A, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Serra Nilsson K, Bas Minguet J, Morandeira Rego F, Colom Codina H, Padullés Zamora N. Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: short-term efficacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jun 3. doi:10.1111/bcp.14410.

ÍNDEX

ÍNDEX	1
ABREVIATURES	3
RESUM	5
I. INTRODUCCIÓ	9
1. MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL	11
2. COMPORTAMENT FARMACOCINÈTIC DELS ANTICOSSOS MONOCLONALS D'ADMINISTRACIÓ INTRAVENOSA	13
2.1 Distribució dels anticossos monoclonals	14
2.2 Metabolisme i eliminació dels anticossos monoclonals	15
3. FACTORS QUE PODEN AFECTAR A LA FARMACOCINÈTICA DELS ANTICOSSOS MONOCLONALS D'ADMINISTRACIÓ INTRAVENOSA	20
4. MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA DE L'INFLIXIMAB EN FASE DE MANTENIMENT EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL	22
5. FARMACOCINÈTICA POBLACIONAL	26
5.1 Validació externa d'un model farmacocinètic poblacional	30
5.2 Models farmacocinètics poblacionals d'infliximab publicats	31
6. INDIVIDUALITZACIÓ BASADA EN PREDICCIÓ BAYESIANA DE L'INFLIXIMAB EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL	34
II. HIPÒTESI	43
III. OBJECTIUS	49
IV. RESULTATS	55
Capítol 1.....	57
Capítol 2.....	69
Capítol 3.....	85
V. DISCUSSIÓ	111
VI. CONCLUSIONS	129
VII. BIBLIOGRAFIA	135

ABREVIATURES

ADA: anticossos anti-fàrmac

ATI: anticossos contra infliximab

AUC: àrea sota la corba

CL: aclariment plasmàtic

$C_{m\grave{a}x}$: concentració màxima

C_{min} : concentració predosi

$C_{min,ipred}$: concentració predosi individual predita

$C_{min,obs}$: concentració predosi observada

CPF: calprotectina fecal

CU: colitis ulcerosa

ELISA: anàlisi per immunoabsorció lligat a enzim

FcRn: receptor neonatal

FcγRs: receptors Fc-gamma

HBI: *Harvey Bradshaw Index*

IFX: infliximab

Ig: immunoglobulina

IMM: tractament immunosupressor concomitant

K_{10} : constant de velocitat d'eliminació

LLOQ: límit inferior de quantificació

mAb: anticòs monoclonal

MAIPE: mediana del valor absolut de l'error de predicció individual

MIPE: mediana del valor relatiu de l'error de predicció individual

MC: malaltia de Crohn

MII: malaltia inflamatòria intestinal

NPDE: *normalized prediction distribution error*

PCR: proteïna C reactiva

pcVPC: *prediction-corrected visual predictive check*

PK: farmacocinètica

PK/PD: farmacocinètic/farmacodinàmic

pMayo: índex Mayo parcial

PPK: farmacocinètic poblacional

pvcVPC: *prediction- and variability-corrected visual predictive check*

TDM: monitoratge farmacocinètic

TMDD: disposició del fàrmac mediada per la diana

TNF: factor de necrosi tumoral

TNFi: antagonistas del factor de necrosis tumoral

$t_{1/2}$: semivida

VPC: *visual predictive check*

RESUM

L'èxit dels agents biològics pel tractament de la malaltia inflamatòria intestinal es veu reduït pel fet que no tots els pacients responen bé al tractament i està descrit que fins a un 40% dels pacients que responen inicialment als fàrmacs anti-TNF, presenten falta de resposta secundària durant el primer any de tractament. La pèrdua de resposta s'associa a brots de la malaltia, necessitat d'hospitalització i intervenció quirúrgica, i a una disminució en la qualitat de vida; a la vegada que es van reduïnt les opcions terapèutiques disponibles. Cal destacar que els agents biològics presenten una elevada variabilitat farmacocinètica tant intraindividual com interindividual, fet que pot afectar a la resposta clínica. En el cas de l'infliximab, la falta de resposta terapèutica s'ha correlacionat amb la presència de concentracions predosi subterapèutiques, que alhora pot ser deguda a la formació d'anticossos anti-agent biològic. En diversos estudis, s'ha demostrat que el tractament individualitzat és una estratègia cost-eficaç per als pacients amb malaltia inflamatòria intestinal no responedors al tractament amb infliximab. Tot i així, l'evidència disponible segueix sent limitada i hi ha certa controvèrsia sobre l'ús del monitoratge terapèutic proactiu. Els objectius de la present tesi van ser: 1) avaluar els models farmacocinètics poblacionals desenvolupats prèviament en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal per a la individualització de la dosi d'infliximab en els pacients del nostre entorn clínic, 2) identificar les característiques del pacient, la malaltia i els tractaments que influeixen en la farmacocinètica i exposició d'infliximab en la nostra cohort de pacients mitjançant un anàlisi estadístic basat en el disseny de mesures repetides, i 3) determinar l'impacte del monitoratge terapèutic del medicament combinat amb la metodologia de predicció Bayesiana sobre la resposta clínica en un conjunt de dades real de pacients amb malaltia inflamatòria intestinal.

En l'avaluació externa es van incloure tècniques diagnòstiques basades en la predicció que van mostrar una elevada correlació entre les concentracions predosi observades i les predites, sense observar-se un biaix rellevant en la mediana global dels valors predosi i amb una imprecisió acceptable. També es van incloure tècniques basades en la simulació, però van mostrar certa sobrepredicció de la variabilitat i el conjunt de dades no va presentar una distribució normal. Mitjançant l'anàlisi estadístic basat en mesures repetides es va observar que la presència d'anticossos anti-infliximab, les concentracions d'albumina sèrica, el tractament immunosupressor concomitant, el pes corporal i el gènere influencien significativament l'exposició i la farmacocinètica de l'infliximab. Els models desenvolupats van explicar en una gran proporció la variabilitat

de les concentracions predosi i de l'aclariment del fàrmac. Per últim, l'ús del monitoratge terapèutic d'infliximab combinat amb l'aproximació Bayesiana va donar lloc a un augment en la mediana de les concentracions predosis i a una major proporció de pacients en remissió clínica a curt termini.

Es pot concloure que l'elevat nivell de precisió dels tests diagnòstics basats en la predicció van mostrar que el model farmacocinètic poblacional avaluat podria ser d'utilitat per predir i dissenyar esquemes individualitzats de dosificació d'infliximab en pacients amb malaltia de Crohn i colitis ulcerosa. A més, l'elevada variabilitat farmacocinètica observada confirma la necessitat del monitoratge terapèutic proactiu per tal d'optimitzar els tractaments amb infliximab de manera precoç en aquests pacients. I, en la nostra cohort de pacients amb malaltia inflamatòria intestinal, la dosificació individualitzada mitjançant la metodologia Bayesiana va millorar l'eficàcia a curt termini del tractament amb infliximab. No obstant això, es requereixen estudis per avaluar l'impacte de la dosificació de precisió basada en un model farmacocinètic poblacional sobre els resultats clínics a llarg termini.

I. INTRODUCCIÓ

I. INTRODUCCIÓ

1. MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) inclou un grup de malalties cròniques que es caracteritzen per alternar períodes d'activitat inflamatòria i remissió; afectant principalment a l'intestí, encara que no de manera exclusiva¹. Els dos trastorns amb més representació d'aquest grup són la malaltia de Crohn (MC) i la colitis ulcerosa (CU), que es defineixen segons criteris clínics, radiològics, endoscòpics i histològics. La MC pot afectar a tot el tracte gastrointestinal, tot i que l'àrea més comunament afectada és l'íleon i el colon principal; els símptomes més freqüents són diarrea i/o dolor abdominal. Es caracteritza per presentar una inflamació de tipus transmural que pot conduir a diferents patrons de la patologia en funció de si es presenta fibrosi, estenosi o fins hi tot microperforacions i fístules. Cal destacar que les lesions perianals afecten a una quarta part dels pacients amb MC i en un 18% dels casos les lesions presentades són de tipus penetrant, com ara fístules o abscessos². La MC es pot subclassificar mitjançant la classificació de Montreal en funció del patró clínic (inflamatori, estenosant o fistulitzant), la localització (ileal, ileocòlica, còlica) i la gravetat (lleu, moderada o greu)³. A diferència de l'anterior, la inflamació observada en la CU sol estar limitada a la capa mucosa, afectant al recte i extenent-se a diferents parts del colon mitjançant una lesió proximal i contínua. El seu símptoma principal és la rectorràgia, i es pot classificar en funció de l'extensió (proctitis, colitis esquerra o colitis extensa) i la gravetat (silent, lleu, moderada o greu). La simptomatologia i la gravetat de cadascuna d'aquestes patologies dependrà de l'extensió, la localització, el grau d'activitat inflamatòria i de les manifestacions extraintestinals^{1,4,5}. Tot i així, la necessitat precoç de corticoides, el patró fistulitzant, la malaltia perianal agressiva i l'edat < 40 anys en el moment del diagnòstic, s'han descrit com a factors de mal pronòstic i s'associen a un curs més agressiu de la malaltia⁶.

Actualment l'etiologia és desconeguda i sembla que hi intervenen tant factors genètics com ambientals. La teoria més acceptada és la d'una resposta immunològica exagerada i sostinguda enfront a antigens presents a la llum intestinal en individus genèticament susceptibles⁷. A part dels factors genètics que hi puguin estar implicats, també s'han descrit altres factors de risc com ara l'edat (major risc d'inici entre els 15 i els 40 anys), el tabac (exclusivament en MC, ja que s'observa una relació inversa en la CU), la dieta, l'estil de vida o el desequilibri en la microbiota intestinal (disbiosi)⁸⁻¹².

Tot i que hi ha poques dades epidemiològiques de països en desenvolupament, durant els últims anys s'ha observat un augment de la incidència i la prevalença de la MII en diferents regions del món. A Europa s'ha descrit fins a una incidència anual de MC i CU del 12,7 per 100.000 persones/any i del 24,3 per 100.000 persones/any, respectivament; i una prevalença de MC de 505 per 100.000 persones i de CU de 322 per 100.000 persones¹³. Concretament, a Catalunya, la prevalença de MC i CU per 100.000 habitants l'any 2016 va ser de 191,4 i 353,9, respectivament. És important remarcar que es va detectar un augment notable del nombre de pacients amb MII entre el 2011 i el 2016, observant-se un increment del 51,5% en els casos de MC i del 37% en els casos de CU, i els autors suggerien que el nombre de pacients es doblaria en 10 anys¹⁴.

Durant l'última dècada, l'abordatge del tractament de la MII ha evolucionat des del control dels símptomes per assolir la remissió clínica fins a disminuir el dany intestinal progressiu mitjançant l'ús òptim de tractaments biològics i/o immunomoduladors¹⁵. Aquest canvi de rol es deu a que actualment és conegut que els símptomes digestius no sempre reflecteixen la presència ni la gravetat de les lesions digestives i, a més, s'ha demostrat que la milloria o la desaparició de les lesions intestinals s'associa a una evolució més favorable de la malaltia. És per això que avui en dia el maneig de la MII inclou l'avaluació objectiva de les lesions intestinals i, en general, no es considera adequada la presa de decisions guiada exclusivament per la simptomatologia clínica¹⁶.

Durant els últims 10 anys, el tractament amb anticossos monoclonals (mAb) antagonistes del factor de necrosi tumoral (TNFi) ha revolucionat el maneig dels pacients amb MII. Aquests fàrmacs han demostrat la seva eficàcia respecte a altres tractaments convencionals en la inducció i el manteniment de la remissió clínica, reduïnt així les necessitats de tractament concomitant amb corticoides, el nombre d'hospitalitzacions i la necessitat d'intervenció quirúrgica¹⁷⁻¹⁹. El ventall terapèutic amb fàrmacs biològics ha anat augmentant els darrers anys i els tractaments biològics que actualment tenen la indicació, per part de l'EMA (Agència Europea del Medicament), per a la MII són: tres antagonistes del factor de necrosi tumoral (TNF) alfa (infliximab (IFX), adalimumab i golimumab, l'últim només en CU), un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), un inhibidor de les interleucines 12 i 23 (ustekinumab) i un inhibidor de la JAK quinasa (tofacitinib, només en CU).

Tot i l'impacte positiu que han tingut els TNFi en el maneig de pacients amb MII, existeix una elevada variabilitat interindividual i intraindividual en la resposta a aquests

fàrmacs²⁰. Aproximadament un terç dels pacients amb MII no responen a la teràpia amb TNFi²¹ i, dels que responen inicialment, la pèrdua de resposta secundària pot tenir lloc fins en un 40% dels pacients durant el primer any de tractament²². La pèrdua de resposta al tractament s'associa a brots de la malaltia, necessitat d'hospitalització i intervenció quirúrgica, i a una disminució en la qualitat de vida; a la vegada que es van reduint les opcions terapèutiques disponibles^{17-19,23}. A més, s'ha observat que els pacients que fracassen al tractament amb un fàrmac TNFi tampoc solen respondre als tractaments posteriors²⁴. Encara que les causes de falta de resposta a TNFi són multifactorials, les diferències farmacocinètiques (PK) interindividuais i intraindividuals que presenten aquests fàrmacs hi juguen un paper decisiu^{20,25,26}. El coneixement del comportament farmacocinètic-farmacodinàmic (PK/PD) dels TNFi i la identificació dels factors responsables de la variabilitat PK/PD (factors depenents del pacient i de la pròpia malaltia), és essencial per entendre les diferències observades en la resposta clínica i optimitzar el tractament.

2. COMPORTAMENT FARMACOCINÈTIC DELS ANTICOSSOS MONOCLONALS D'ADMINISTRACIÓ INTRAVENOSA

La PK dels mAbs difereix molt de la PK de les molècules clàssiques d'origen químic utilitzades en terapèutica, degut en gran part a l'elevat pes molecular, a la complexitat estructural i a la llarga semivida ($t_{1/2}$) que presenten, entre d'altres factors. Els mAbs utilitzats en terapèutica actualment són de tipus immunoglobulina (Ig) G²⁷ i tenen tots ells la mateixa estructura bàsica: són molècules protèiques heterodimèriques de gran tamany amb un pes molecular de 150 kDa i que estan compostes per 4 cadenes polipeptídiques (dues cadenes pesades idèntiques i dues cadenes lleugeres). Les cadenes pesades i lleugeres estan unides per ponts disulfur formant una "Y" amb dominis constants i variables (Figura 1). Els mAbs comercialitzats són predominantment IgG1. Això es deu a que aquesta subclasse d'Ig presenta funcions efectores, com citotoxicitat cel·lular depenent d'anticòs, fagocitosi cel·lular anticòs-depenent, o citotoxicitat depenent del complement, que són importants sobretot en mAbs anti-receptor, i per altra banda, també es deu a qüestions de fabricació/estabilitat i d'afinitat a tots els receptors Fc gamma²⁸.

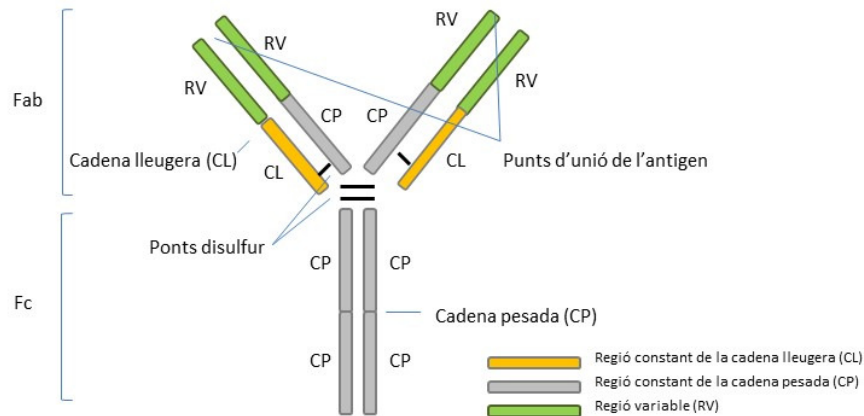


Figura 1. Estructura d'anticòs monoclonal tipus IgG.

La fracció Fab és l'encarregada de reconèixer una àmplia varietat d'antígens i la fracció Fc participa en les funcions efectores immunològiques mitjançant la interacció amb receptors FcY i components del sistema del complement (per exemple, C1q). La interacció d'aquesta fracció amb el receptor Fc neonatal (FcRn) confereix protecció de les IgG enfront del catabolisme intracel·lular.

2.1 Distribució dels anticossos monoclonals

La distribució és el procés pel qual el fàrmac es transfereix de manera reversible de la circulació general als teixits a mesura que augmenten les concentracions en sang, i després, torna dels teixits a la sang quan disminueixen les concentracions sanguínies²⁹. L'extensió de la distribució dels mAbs dependrà de la taxa d'extravasació al teixit i la distribució a l'espai intersticial, de la unió de l'anticòs a components del teixit i de l'aclariment des del teixit (incloent la captació intracel·lular i la degradació). L'extravasació del mAb al teixit pot tenir lloc a partir de 3 processos diferents: difusió passiva, transport convectiu i transcitosi a través de les cèl·lules de l'epiteli vascular²⁰. Degut a l'elevat pes molecular i la baixa lipofília dels mAbs, la distribució des de la circulació sistèmica als teixits té lloc principalment mitjançant el transport convectiu a través dels porus de l'epiteli vascular^{30,31}. La difusió passiva, en canvi, juga un paper molt menys important degut a l'elevat tamany dels mAbs. En teixits on el transport convectiu és limitat, la transcitosi a través de les cèl·lules de l'epiteli vascular mitjançant el receptor neonatal Fc pot actuar com a via alternativa d'extravasació del mAb.

Després de l'extravasació, els mAbs es distribueixen a través de l'espai intersticial mitjançant mecanismes de difusió, convecció i segons l'afinitat als antígens diana dins

l'espai intersticial o a la superfície cel·lular dels teixits (Figura 2). Tot i així, i a causa de la baixa capacitat de difusió dels mAbs, la seva concentració al líquid intersticial en estat estacionari és inferior a la de la circulació, per tant el seu volum de distribució és relativament baix, gairebé igual al volum del plasma, independentment de la dosi utilitzada³². La majoria de mAbs presenten un volum de distribució del compartiment central al voltant de 2-3 L, i un volum total de distribució de 8-20 L en estat estacionari³³.

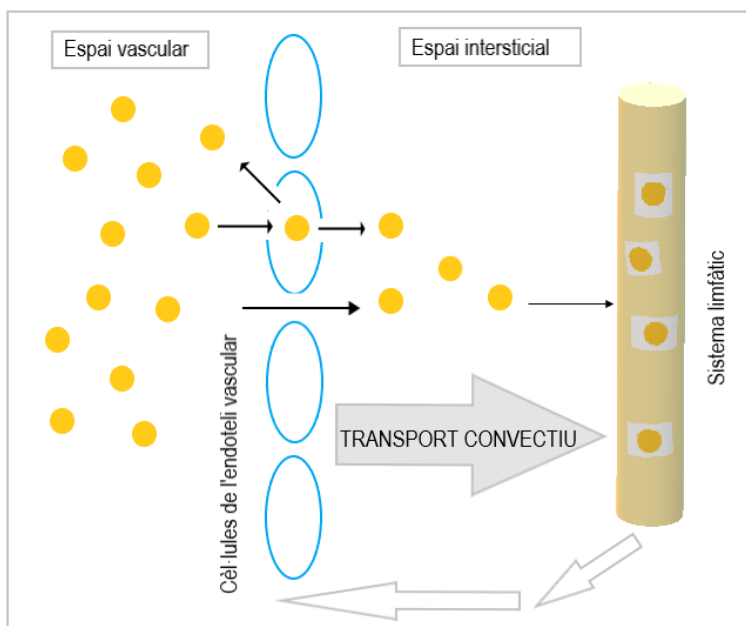


Figura 2. Esquema general del transport convectiu a través de les cèl·lules de l'epiteli vascular (adaptat de Meibohm i col³⁴)

2.2 Metabolisme i eliminació dels anticossos monoclonals

Degut a l'elevat tamany molecular, els mAbs no poden ser filtrats a nivell renal i, per tant, no s'eliminen via urinària. Per altra banda, tampoc es metabolitzen mitjançant enzims com ara el citocrom P450. Els mAbs són degradats a pèptids i aminoàcids mitjançant enzims proteolítics àmpliament distribuïts pel cos, no restringits només al teixit hepàtic. El seu metabolisme no està limitat a un òrgan específic, sinó que es produeix en diferents òrgans i teixits rics en capil·lars amb cèl·lules endotelials. S'estima que la contribució al catabolisme per part de diferents òrgans com ara la pell, els músculs, el fetge i l'intestí és del 24%, 16%, 33% i 12%, respectivament³⁵. El principal mecanisme implicat en la seva eliminació és el catabolisme intracel·lular per

degradació lisosòmica a pèptids i aminoàcids, després de la seva captació via pinocitosi o via endocitosi mediada per receptor. En l'endocitosi mediada per receptor, la interacció de la IgG amb un receptor de la superfície cel·lular dóna lloc a la seva internalització endocítica cap a una vesícula i la subseqüent degradació lisosomal. Quan aquesta unió té lloc a través dels punts d'unió a l'antigen amb l'epítot de la diana terapèutica, es parla de disposició del fàrmac mediada per la diana/antigen (TMDD; de l'anglès *target-mediated drug disposition*). Tenint en compte l'elevada afinitat i especificitat d'alguns mAbs per la seva diana, la TMDD és una via important d'eliminació, especialment a dosis baixes (Figura 3)³⁶. Tot i així, aquest mecanisme es satura a dosis més elevades degut a la disponibilitat limitada de receptors diana, pel que afecta poc a l'eliminació global del fàrmac a les dosis utilitzades habitualment en la pràctica clínica. Amb la TMDD, per tant, s'observa una PK no lineal caracteritzada per un major aclariment plasmàtic (CL) i un major volum de distribució a dosis baixes³⁷. Cal destacar que, amb la resposta al mAb, generalment disminueix la càrrega antigènica a mesura que millora la patologia, donant lloc a una disminució del CL en pacients responedors al fàrmac. És per aquest motiu que la PK el mAb sovint es veu influïda per la resposta farmacodinàmica³⁸.

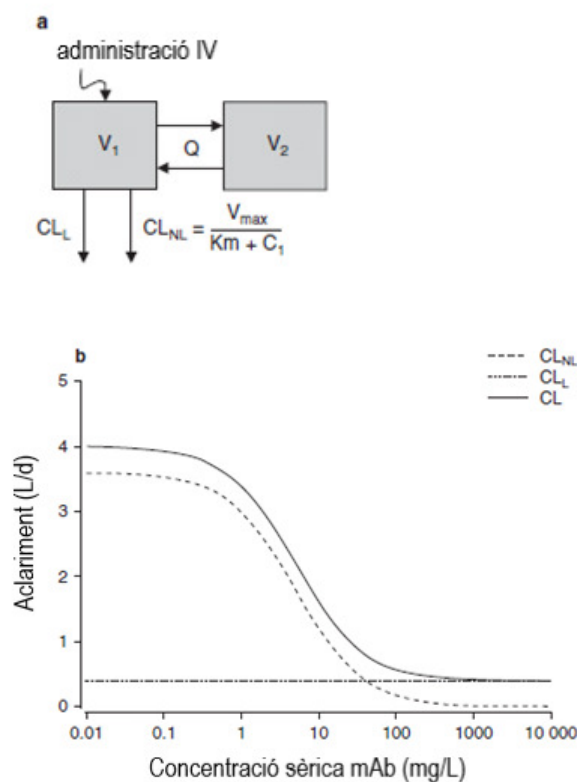


Figura 3. Disposició mediada per la diana (TMDD) (adaptat de Dirks i col³³)

Comportament PK d'un mAb amb vies paral·leles d'eliminació lineal (CLL) i no lineal (CLNL). (a) Esquema d'un model farmacocinètic estructural representatiu amb vies paral·leles d'eliminació. (b) Gràfic de la dependència de l'eliminació de les concentracions sèriques del mAb. C1: concentració al compartiment central; CL: eliminació total (calculat mitjançant CLNL + CLL); CLL: eliminació lineal des del compartiment central; CLNL: eliminació no lineal des del compartiment central (calculat mitjançant $V_{max}/(K_m+C1)$); IV: intravenós; mAb: anticòs monoclonal; K_m : concentració a la qual l'eliminació és la meitat de la màxima (constant de Michaelis-Menten); Q: eliminació intercompartimental; V1: volum de distribució al compartiment central; V2: volum de distribució al compartiment perifèric, V_{max} : taxa màxima d'eliminació.

Com a mecanisme d'eliminació alternatiu, l'endocitosi de mAbs mediada per receptor també pot tenir lloc a través de la unió del domini constant (Fc) als receptors Fc-gamma (FcγRs), expressats en macròfags i cèl·lules dendrítiques, entre d'altres cèl·lules del sistema immunitari²⁰. Aquesta pot ser una via rellevant pels mAbs que actuen a través de funcions efectores i/o tenen elevada afinitat pels FcγRs. Un altre mecanisme d'eliminació és la pinocitosi, que és un tipus d'endocitosi de fase fluïda més inespecífica mediada per les cèl·lules endotelials dels vasos sanguinis. A diferència de l'endocitosi mediada per receptor, tant la fagocitosi com la pinocitosi, són processos inespecífics, no saturables i que segueixen una cinètica lineal.

Cal tenir en compte, que existeix una via de reciclatge d'IgG a través del receptor de *Brambell* o receptor Fc neonatal (FcRn) per tal de mantenir les concentracions en plasma i permetre així la seva acció fisiològica o terapèutica a més llarg termini. Aquest mecanisme és específic de les IgG i de l'albumina, és per això que són les majoritàries al plasma i tenen una $t_{1/2}$ superior respecte a altres tipus d'Ig³⁹. Es tracta d'un procés pH-depenent que protegeix les IgG de la degradació lisosomal. Les IgG són interioritzades a través d'un endosoma per cèl·lules catabòliques juntament amb el FcRn, mitjançant endocitosi de fase fluïda. L'afinitat del FcRn per la IgG és baixa a pH fisiològic, però augmenta en el medi àcid endosòmic. Un cop unit el FcRn a la IgG, es forma un complex que serà expulsat de nou a través de la superfície cel·lular i es podrà dissociar en retornar al pH fisiològic; permetent així el retorn de la IgG a la circulació i augmentant la seva vida mitja (Figura 4)⁴⁰. Només les proteïnes no unides al FcRn seguiran la via proteolítica de degradació. Cal remarcar que el mecanisme de reciclatge és saturable a dosis elevades d'IgG; per tant, si es requereix l'ús terapèutic d'Ig intravenoses concomitant en pacients que estan en tractament amb un mAb s'ha

de valorar la possible saturació dels FcRn i FcγRs, i l'impacte que això pot tenir en la distribució del mAb i l'augment de la seva eliminació⁴¹. És important també tenir en compte que la selectivitat d'unió al FcRn és espècie-específica, fet que s'ha relacionat amb una eliminació més ràpida dels mAb murins respecte als humanitzats o totalment humans³⁷.

A la figura 5 es mostra un resum de les múltiples vies d'aclariment dels mAb.

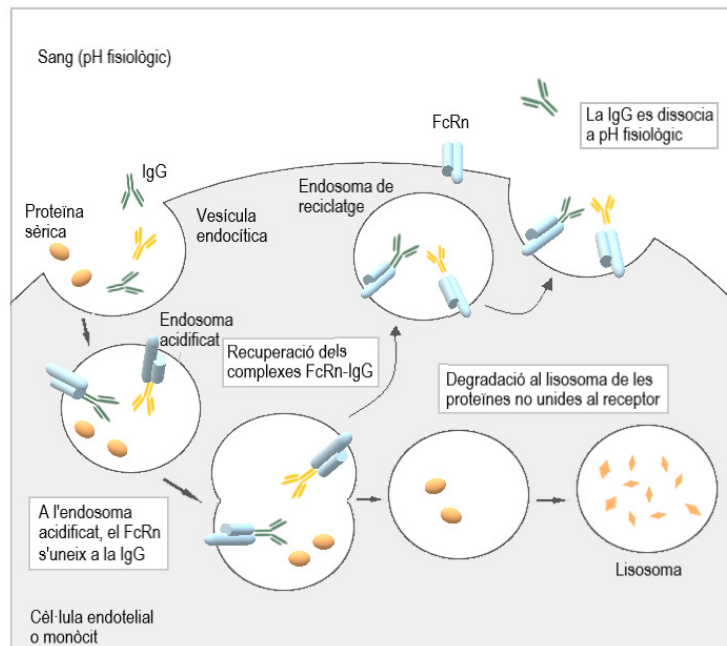


Figura 4. Reciclatge d'IgG a través del FcRn (adaptat de Roopenian i col⁴⁰)

El receptor neonatal FcRn de la IgG s'expressa a les cèl·lules endotelials i als monòcits circulants. Aquestes cèl·lules internalitzen la IgG sèrica, que s'uneix al FcRn en un endosoma àcid. El FcRn recicla la IgG sèrica retornant-la a circulació, allargant així la seva vida mitja en sèrum. Les proteïnes sèriques que no s'uneixen al FcRn seguiran fins a la degradació lisosomal.

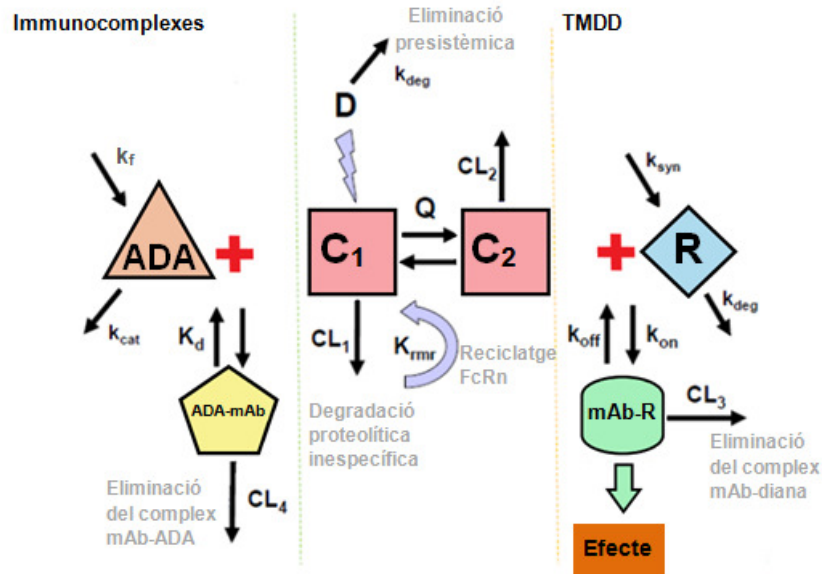


Figura 5. Esquema de les múltiples vies d'aclariment que afecten a la farmacocinètica d'un anticòs monoclonal (adaptat de Chirmule N i col⁴²).

D: administració intravenosa d'una dosi d'un mAb. *C1*: concentracions al compartiment central. *C2*: concentracions al compartiment perifèric. *Q*: aclariment intercompartimental. *R*: receptor. El model mostra dues vies d'aclariment (bicompartimental), una des del compartiment central (*CL1*) representatiu de la degradació proteolítica, i una segona via de degradació inespecífica proteolítica des del compartiment perifèric (*CL2*). A la dreta, es mostra l'eliminació del fàrmac mediada per la diana (TMDD) que consisteix en la interacció de la proteïna terapèutica amb el seu receptor farmacològic diana, formant-se un equilibri homeostàtic de síntesi i degradació (K_{syn} : constant de síntesi; K_{deg} : constant de degradació). L'equilibri dinàmic de formació del complex mAb-diana (mAb-R) es defineix per les constants d'associació K_{on} i de dissociació K_{off} . La formació del mAb-R no només genera l'efecte farmacològic, sinó que també estimula la degradació del complex. Així, la unió a la diana i la degradació posterior constitueix una via de degradació addicional (*CL3*). A l'esquerra es descriu l'efecte d'una resposta immunològica (immunogenicitat) contra el mAb, resultant en la formació d'anticòs anti-mAb (ADA). La concentració d'ADA depèn de l'equilibri homeostàtic entre la formació (k_f) i el recanvi catabòlic (k_{cat}). La formació d'ADA dona lloc a la formació de complexos immunològics (ADA-mAb). La formació de complexos immunològics i la seva posterior degradació constitueix una quarta via d'aclariment addicional (*CL4*).

3. FACTORS QUE PODEN AFECTAR A LA FARMACOCINÈTICA DELS ANTICOSSOS MONOCLONALS D'ADMINISTRACIÓ INTRAVENOSA

Tal i com s'ha comentat anteriorment, tot i que les causes de falta de resposta a TNFi són multifactorials, les diferències PK interindividuals i intraindividuals hi juguen un paper fonamental²⁰. Alguns dels factors més rellevants que poden influir en la PK del mAb en pacients amb MII són: l'estat inflamatori (es pot usar la concentració d'albumina sèrica i la concentració de proteïna C reactiva (PCR) com a marcadors d'elevat recanvi proteic), la immunogenicitat (desenvolupament d'anticossos anti-mAb (ADA)), el pes, el tractament immunosupressor concomitant (IMM) i la quantitat d'antigen diana^{25,43-48}. Cal tenir en compte que aquests factors varien amb el temps en la majoria de pacients. Recentment, també s'han postulat que altres factors específics del producte (càrrega o patró de glucosilació) o del pacient (variants genètiques) poden ser moduladors de la PK dels mAbs²⁰.

La degradació proteolítica inespecífica dels mAbs no és constant; pot variar en funció de la gravetat de la malaltia, degut al diferent nivell d'inflamació⁴⁸. En pacients amb major càrrega inflamatòria s'ha descrit un augment de l'eliminació del mAb, i per tant, una menor exposició al fàrmac⁴⁹. Per exemple, s'ha observat que el CL d'IFX en pacients amb MII és superior (0,37-0,41 L/dia) al que presenten els pacients amb espondilitis anquilosant (0,26-0,27 L/dia)⁵⁰. Freqüentment, s'ha descrit la concentració d'albumina sèrica com una variable inversament correlacionada amb el CL dels mAbs, ja que també s'observa hipoalbuminèmia en situacions on hi ha un augment del recanvi proteic secundari a un major grau d'inflamació³³. La PCR, tot i ser un indicador més inespecífic, també pot augmentar en situacions d'elevada inflamació. En aquests casos, s'ha descrit una correlació positiva entre les concentracions de PCR i el CL dels mAbs⁴⁸. En pacients amb la PCR elevada, com a marcador d'inflamació sistèmica, s'ha descrit un augment del CL dels mAbs, suggerint un increment del catabolisme dels mAbs al sistema reticuloendotelial degut a la inflamació sistèmica^{25,51}. De fet, la càrrega de la malaltia inflamatòria s'ha descrit com un determinant important de la PK d'IFX, ja que la disminució de l'albumina sèrica i l'augment de la concentració de PCR s'han associat a un CL accelerat durant la inducció del tractament⁵². En línia amb això, Kevans i col⁵² han demostrat que els pacients amb CU aguda refractària a corticoides tenien un CL d'IFX augmentat. A més, malgrat assolir una concentració predosi (C_{min}) adequada, alguns pacients amb inflamació persistent requereixen una C_{min} més alta que altres; és per això, que alguns autors recomanen un enfocament més

personalitzat¹⁹. També s'ha descrit que els canvis dependents del temps que es produeixen en el catabolisme de les proteïnes endògenes i, per tant, en el CL dels mAbs, es poden produir per la progressió natural de la malaltia o per l'efecte farmacodinàmic i terapèutic del mAb administrat²⁰. Recentment, s'ha observat que el CL d'alguns mAbs utilitzats en la teràpia del càncer pot variar amb el temps en funció de la resposta al tractament; fet que probablement està relacionat amb una disminució de la inflamació⁴⁹. Segons aquestes dades, una bona resposta al mAb podria comportar un menor CL d'aquest, degut a la reducció de la inflamació sistèmica. Per tant, l'exposició al fàrmac podria augmentar significativament amb el temps malgrat administrar una dosi constant.

Per altra banda, una variable molt important que afecta la PK dels mAbs és la formació d'ADA, que neutralitzen l'activitat dels TNFi tant unint-se a idiòtips específics del fàrmac com accelerant el CL del fàrmac mitjançant la formació de complexos. Els mAbs són proteïnes exògenes i, com a tals, poden induir resposta immunològica donant lloc a la producció d'ADA, fet que pot comprometre l'eficàcia del tractament. El percentatge de pacients que desenvolupen anticossos contra IFX (ATI; de l'anglès: *antibodies towards IFX*) observats en diferents estudis publicats pot arribar a ser del 61% en MC⁵³. L'administració d'immunomoduladors concomitants (tiopurines o metotrexat) s'ha relacionat amb taxes menors de desenvolupament d'ADA en diversos estudis⁵⁴. Factors com poden ser la proporció de fracció no humana del mAb, la via d'administració subcutània i l'administració de dosis baixes de mAb s'han relacionat, en canvi, amb un major grau d'immunogenicitat. La presència d'ADA pot provocar un increment notable en l'eliminació del mAb, donant lloc a una exposició molt reduïda o concentracions per sota del límit inferior de quantificació del fàrmac^{42,55}. En un metanàlisi publicat l'any 2013 es va demostrar que els pacients amb MII i ATI tenen fins a tres vegades més risc de pèrdua de resposta clínica en comparació amb els que no presenten ATI⁵⁶. Per tant, és necessari el desenvolupament de noves estratègies que permetin minimitzar el risc de falta de resposta i optimitzar així l'eficàcia dels TNFi en la pràctica clínica habitual.

4. MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA DE L'INFLIXIMAB EN FASE DE MANTENIMENT EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL

Un TNFi àmpliament utilitzat en MC i CU és l'IFX, un mAb recombinant quimèric que neutralitza l'activitat del TNF α . L'IFX s'uneix amb elevada afinitat tant a la forma soluble com a la transmembrana del TNF α , però no a la limfotoxina β (TNF β). S'administra en perfusió intravenosa (5 mg/kg a les setmanes 0, 2 i 6 en la fase d'inducció i cada 8 setmanes en la fase de manteniment, segons fitxa tècnica)⁵⁷.

L'IFX està aprovat per a MC, CU, artritis reumatoide, espondilitis anquilosant, psoriasis i artritis psoriàsica. L'eficàcia i seguretat d'IFX en adults amb MII ha estat estudiada en l'estudi ACCENT 1 per a MC⁵⁸ i en els estudis ACT 1 i ACT 2 per a CU⁵⁹.

A finals dels anys 90, l'IFX va ser el primer mAb aprovat per la FDA (*Food and Drug Administration*) pel tractament de la MC; i a mesura que han anat passant els anys s'han incorporat altres mAbs en el tractament tant de la MC com de la CU. Aquests fàrmacs han demostrat molt bona eficàcia per induir i mantenir la resposta en la MII, però s'ha descrit que aproximadament un terç dels pacients no responen inicialment al tractament i fins a un 40% dels pacients perden la resposta durant el primer any de tractament^{21,22}; motiu pel qual s'ha treballat en el desenvolupament de noves estratègies que permetin minimitzar el risc de falta de resposta i optimitzar així l'eficàcia d'aquests tractaments.

Tot i que les causes de falta de resposta a TNFi són multifactorials, s'ha correlacionat la presència de C_{\min} subterapèutiques amb la falta de resposta^{18,60-62}. Fins a dia d'avui, s'han anat proposant diversos valors òptims de C_{\min} d'IFX, però s'ha vist que aquests poden variar segons el fenotip, l'objectiu terapèutic, la fase d'intervenció (inducció o manteniment) i l'activitat de la malaltia, entre d'altres factors^{22,63,64}; com a conseqüència, no tots els pacients respondran a la mateixa C_{\min} . En base als resultats publicats a estudis previs, s'havien establert valors de C_{\min} superiors a 3-4 mg/L en la població amb MII⁶⁵⁻⁶⁷, però segons la bibliografia actual, encara no hi ha unanimitat sobre quins són els valors de C_{\min} d'IFX òptims per assolir remissió clínica i curació mucosa. Tot i així, les últimes recomanacions de l'AGA (*American Gastroenterological Association*) consideren òptims els nivells de $C_{\min} \geq 5$ mg/L a partir de l'evidència disponible⁶⁸. Aquesta recomanació la van fer a partir de l'anàlisi de sis estudis (929 pacients inclosos en total) que avaluaven la proporció de pacients que no estaven en

remissió per sobre d'uns llindars de C_{\min} d'IFX predefinitos (1 mg/L, 3 mg/L, 5 mg/L, 7 mg/L i 10 mg/L). Basant-se en aquestes dades, van observar que la proporció de pacients que no estaven en remissió va disminuir del 25%, quan la C_{\min} d'IFX era ≥ 1 mg/L, al 15% si era ≥ 3 mg/L, i fins al 4% si la C_{\min} d'IFX era ≥ 7 mg/L o ≥ 10 mg/L. En un estudi recent, en canvi, es recomanen nivells de $C_{\min} \geq 3$ mg/L durant la fase de manteniment en pacients amb remissió²⁴. Els mateixos autors suggereixen no suspendre l'IFX en pacients amb malaltia activa, a no ser que les C_{\min} siguin ≥ 10 mg/L. En diverses publicacions, però, s'ha suggerit la necessitat d'assolir valors de C_{\min} més elevats per tal d'assolir la curació mucosa, comparant amb la C_{\min} que es necessitaria per només assolir la normalització dels biomarcadors inflamatoris (calprotectina fecal (CPF) o PCR)⁶⁷⁻⁶⁹; motiu pel qual alguns autors recomanen una aproximació més personalitzada¹⁹.

Fins fa pocs anys, el maneig dels pacients amb MII i pèrdua de resposta a TNFi es basava principalment en la simptomatologia clínica i consistia en augmentar la dosi o reduir l'interval d'administració de manera empírica, en canviar a altres TNFi o canviar a altres tipus de fàrmacs amb diferent mecanisme d'acció (degut a la falta d'alternatives terapèutiques en MII, aquesta última opció era molt limitada). L'estratègia basada en el canvi posològic empíric ha demostrat ser ineficient; actualment hi ha elevada evidència de que tant els resultats a curt com a llarg termini milloren si s'assoleixen unes C_{\min} de fàrmac adequats i mantinguts^{18,61,62}. Durant els últims anys, s'han publicat els resultats d'estudis que comparen el cost-efectivitat entre l'ajust de dosis empíric i l'estratègia basada en el monitoratge farmacocinètic (TDM) en MII. En tots ells, es demostra que l'estratègia basada en TDM de TNFi permet assolir més ràpidament concentracions eficaces i s'associa a un millor perfil cost-efectivitat comparat amb l'estratègia empírica^{18,61,62,70}.

Ordás i col⁴⁸, ja l'any 2012 recomanen l'ajust del tractament en pacients que presenten pèrdua de resposta d'acord amb els valors de C_{\min} de fàrmac i ATI. Vermeire i col⁷¹, d'acord amb els resultats de l'anàlisi *posthoc* de l'estudi ACCENT I, recomanen la determinació de C_{\min} d'IFX després de la inducció i l'optimització de dosis si és necessari. També recomanen la determinació de nivells de fàrmac i ATI en pacients que presenten pèrdua de resposta i proposen canvis de tractament en pacients que presenten simptomatologia suggestiva de pèrdua de resposta en els que s'inclou optimitzar el tractament (reduir l'interval de dosificació, augmentar dosis o afegir IMM en cas que les C_{\min} de fàrmac siguin indetectables i títols baixos d'ATI).

Els algorismes actuals del tractament amb agents biològics recomanen intensificar el tractament si es detecta risc d'infra-exposició i en cas de resposta clínica insuficient, i es proposa intensificar o canviar de fàrmac en funció de les C_{\min} i l'estat immunològic^{15,22,47,48,69,72}. Els motius de falta de resposta en pacients amb MII activa que estan en tractament amb TNFi es poden dividir en tres grups⁷³. La falta de resposta relacionada amb C_{\min} d'IFX infraterapèutiques sol ser deguda a un increment en l'eliminació del fàrmac, que pot ser mediat per la presència d'ADA (mecanisme immunològic) o no (mecanisme no immunològic). Però, per altra banda, la falta de resposta també pot ser deguda a una fallada del mecanisme si gran part dels mediadors proinflamatoris responsables de l'activitat de la malaltia no són la diana del fàrmac emprat. Per tant, en pacients que presenten falta de resposta PK immunomediada (C_{\min} subterapèutiques i presència d'ADA) es recomana afegir un IMM en cas que no l'estiguin prenent per tal de negativitzar la presència d'ADA o canviar de TNFi si els títols d'ADA són elevats. En cas que la falta de resposta sigui PK però no immunomediada (C_{\min} subterapèutiques sense la presència d'ADA) es recomana intensificar el tractament, considerant també afegir un IMM en cas que no s'estigui utilitzant. I en el cas de pacients amb pèrdua de resposta per fallada del mecanisme (C_{\min} d'IFX adequats ≥ 5 mg/L) es recomana canviar a un altre fàrmac amb diferent mecanisme d'acció (Figura 6).

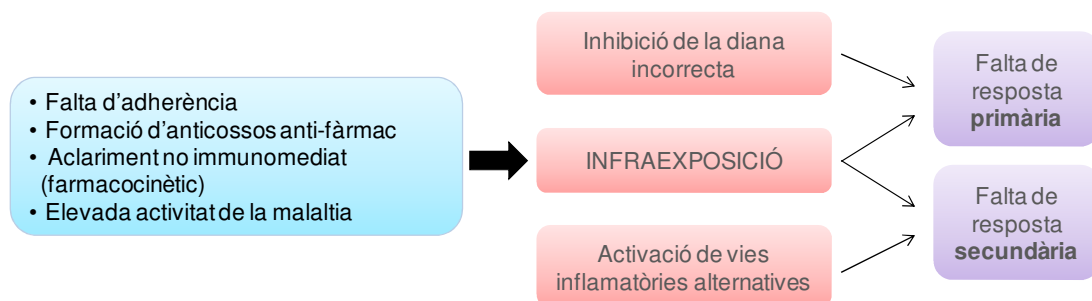


Figura 6. Possibles mecanismes de falta de resposta 1ària i 2ària (adaptat de Dreesen i col⁷⁴).

La falta de resposta pot ser deguda a una falta d'adherència, a una eliminació accelerada del fàrmac (mecanisme PK), a la formació d'ADA (mecanisme d'immunogenicitat) o a la gravetat de la malaltia. Tots aquests factors poden donar lloc a una exposició infraterapèutica al fàrmac i, per altra banda, també pot ser causa de falta de resposta que l'agent biològic utilitzat no estigui dirigit al principal mecanisme patològic o que estiguin activades altres vies d'inflamació alternatives.

En aquest sentit, per tal d'esbrinar el motiu de pèrdua de resposta al tractament amb IFX i poder així optimitzar el tractament és necessari obtenir la informació de les C_{\min}

d'IFX i ATI mitjançant el TDM. Com s'ha dit anteriorment, els algoritmes basats en el TDM han demostrat que augmenten l'eficàcia clínica i que són cost-efectius⁷⁵. Ara bé, per calcular un nou règim òptim de dosificació d'IFX de forma precisa es requereix alhora de la modelització PK (veure apartat 6 "*individualització basada en la predicció Bayesiana de l'infliximab en malaltia inflamatòria intestinal*").

Tal i com es mostra a la Figura 7, existeixen dos escenaris clínics en els que es pot realitzar el TDM d'agents biològics: determinar les concentracions de mAb i ADA per tal d'adaptar el règim de dosificació per induir resposta (TDM reactiu) o determinar les concentracions de mAb i ADA per tal de mantenir una exposició al fàrmac definida com a adequada i, per tant, la resposta (TDM proactiu). En ambdues situacions, el TDM proporciona una eina objectiva que guia el procediment de decisió terapèutica.

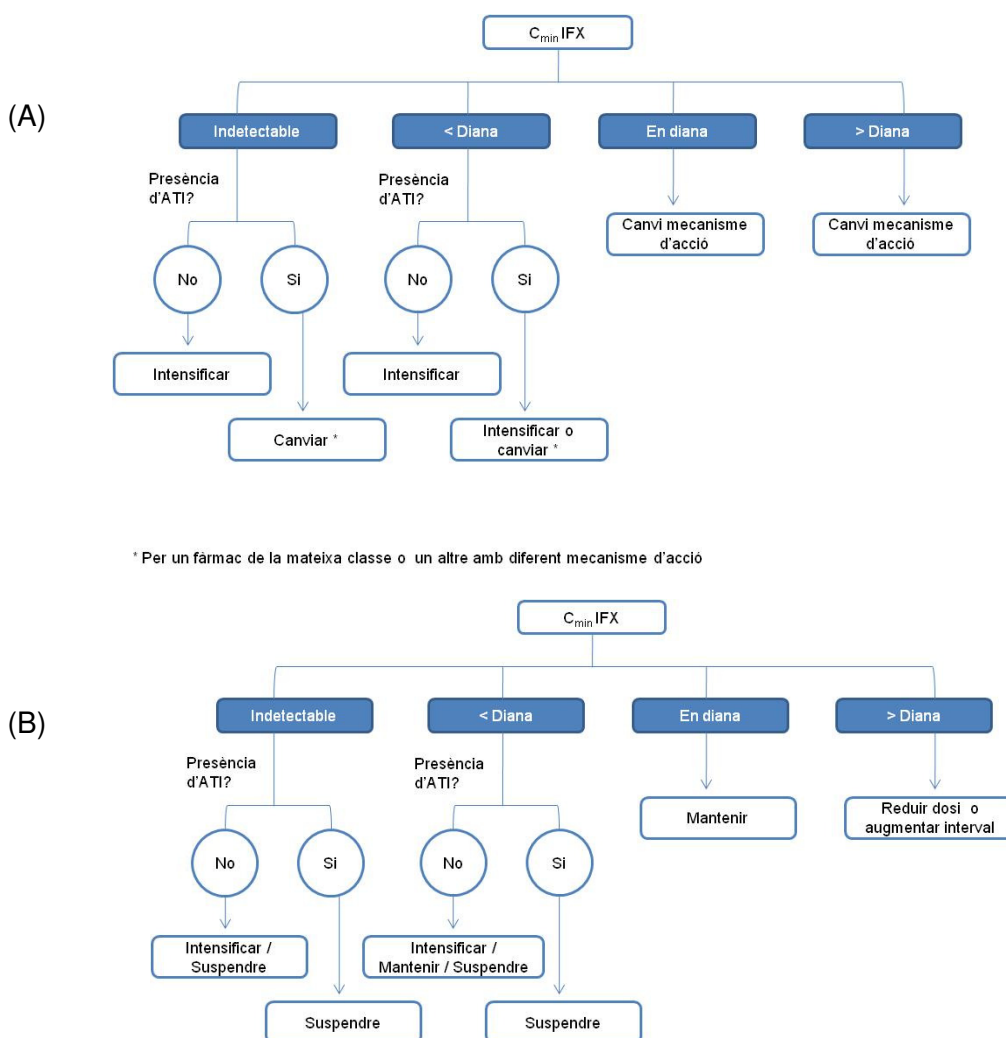


Figura 7. Algoritmes de decisió en funció de l'exposició pre-dosi a IFX i l'estat immunològic. (A) En pacient no responent (TDM reactiu). (B) En pacient responent (TDM proactiu).

La utilitat del TDM proactiu encara està en debat, ja que en estudis previs com el TAXIT i el TAILORIX no es va poder demostrar una milloria clínica a partir de la optimització del règim de dosificació^{66,76}. A l'estudi TAXIT, però, sí que es va observar una millor resposta en pacients amb MC amb un menor cost associat quan s'ajustava la posologia d'IFX per tal d'assolir una C_{min} diana entre 3 mg/L i 7 mg/L⁶⁶. Les últimes guies clíniques recomanen el TDM reactiu⁶⁸, tot i que alguns estudis actuals també mostren dades prometedores amb el TDM proactiu, assolint millors resultats terapèutics respecte l'optimització de dosi empírica o l'ús només del TDM reactiu^{63,77-81}. Recentment, s'han publicat documents d'experts sobre com i quan utilitzar el TDM d'agents biològics, i quins són els límits de C_{min} i ADA clínicament rellevants en la MII. Referent als TNFi, els experts consideren apropiat utilitzar el TDM al final de la inducció i mínim una vegada durant el manteniment en tots els pacients, i més freqüentment durant el manteniment en cas de pèrdua de resposta secundària confirmada²⁴. A més, i a causa de l'elevada variabilitat interindividual i intraindividual en la PK d'IFX, el grup Europeu de Monitorització d'Anticossos monoclonals (de l'anglès, *Monitoring of monoclonal Antibodies Group in Europe* [MAGE]) recomana mesurar de manera consecutiva les C_{min} (una vegada cada 3-6 mesos, tret que s'observin signes clínics de pèrdua de resposta)²².

Tenint en compte que les C_{min} són un valor dinàmic que depèn de diversos factors, cal destacar que una sola mesura de concentració no és suficient per prendre una decisió; és necessari mesurar concentracions consecutives per conèixer l'evolució de la PK amb el temps⁶⁶. Això és degut a que, tal i com s'ha comentat anteriorment, l'activitat de la malaltia pot influenciar la PK del fàrmac i, per tant, les concentracions poden variar amb el temps.

5. FARMACOCINÈTICA POBLACIONAL

La PK poblacional estudia la variabilitat intraindividual i interindividual de les concentracions sèriques de fàrmacs en individus d'una població amb característiques fisiopatològiques i clíniques definides, que reben un règim de dosificació estàndard. Tenint en compte que els paràmetres PK bàsics es poden veure influenciats per característiques demogràfiques, fisiopatològiques i terapèutiques del pacient, la PK poblacional busca identificar quins factors fisiològics mesurables causen canvis en la relació dosi-concentració i la magnitud d'aquests canvis. Alhora, aquesta aproximació permet estimar el valor promig dels paràmetres PK i descriu la variabilitat associada a les concentracions observades^{82,83}.

Un model farmacocinètic poblacional (PPK) es basa en la relació entre els valors observats i tots aquells factors que afecten aquests valors. Els paràmetres poblacionals d'un model es classifiquen en paràmetres d'efectes fixos i paràmetres d'efectes aleatoris. Els paràmetres d'efectes fixos quantifiquen els valors mitjans dels paràmetres PK en la població d'estudi, incloent la relació entre la mitjana de l'efecte de les característiques individuals dels pacients i els paràmetres PK. En canvi, els paràmetres d'efectes aleatoris poblacionals, quantifiquen la magnitud típica de la variabilitat cinètica interindividual i la magnitud típica de la variabilitat residual com a resultat de la variabilitat aleatòria intraindividual, errors de la tècnica analítica, en l'extracció de la mostra i també deguts a una incorrecta especificació del model^{84,85}. D'altra banda, els paràmetres d'efectes aleatoris individuals (siguin associats a la variabilitat interindividual o residuals) seran els que es modificaran d'individu a individu dins d'una mateixa població.

Existeixen diversos mètodes per estimar els paràmetres PK d'una població. Per una banda, trobem els mètodes basats en l'estimació preliminar dels valors individuals dels paràmetres PK, així com els valors mitjans i la variabilitat associada donada per les desviacions estàndard (mètodes en dues etapes) i, per l'altra, els mètodes que no requereixen l'estimació prèvia d'aquests paràmetres (mètodes d'una sola etapa). En els mètodes d'una sola etapa o en la segona etapa dels mètodes que requereixen estimació prèvia dels paràmetres individuals, s'analitza la influència de les característiques individuals dels pacients sobre els valors dels paràmetres PK mitjançant tècniques d'anàlisi multivariant. Els mètodes en dues etapes actualment s'han substituït per altres mètodes alternatius com la modelització d'efectes mixtes, degut a que els mètodes en dues etapes presenten diversos inconvenients com ara l'elevada informació requerida per pacient, la sobreestimació de la variabilitat associada als paràmetres PK estimats i sovint l'ús d'aplicatius informàtics addicionals.

Dels mètodes en una sola etapa en destaca la modelització no lineal d'efectes mixtes; el programa més utilitzat que té implementat aquest tipus de models és el *NONMEM*® (Universitat de Califòrnia, San Francisco, Beal i Sheiner)⁸⁶. La PK poblacional permet avaluar simultàniament les dades de tots els individus de la població estudiada mitjançant un model d'efectes mixtes no lineals. Aquests models s'anomenen així perquè les equacions farmacocinètiques que utilitzen són no lineals i alhora impliquen la descripció tant d'efectes fixos (valors mitjans dels paràmetres de la població estudiada) com d'efectes aleatoris (paràmetres que varien entre els individus)⁸⁵. Tal

com s'observa a la Figura 8, existeixen cinc components fonamentals per a desenvolupar un model PPK; aquests són els següents: les dades, el model estructural, el model estadístic, els models de covariables i el l'aplicatiu informàtic de modelització⁸⁵. A diferència dels mètodes en dues etapes, aquest mètode analitza globalment les dades procedents de tots els pacients, per tant, encara que es disposi de poca informació per pacient, el conjunt de totes les dades podria ser suficient per realitzar les estimacions. Aquesta aproximació, permet l'anàlisi simultani de totes les dades per estimar els valors dels paràmetres PK (efectes fixos) i de la variància associada a les distribucions dels efectes aleatoris interindividuais (η) i residuals (ϵ).

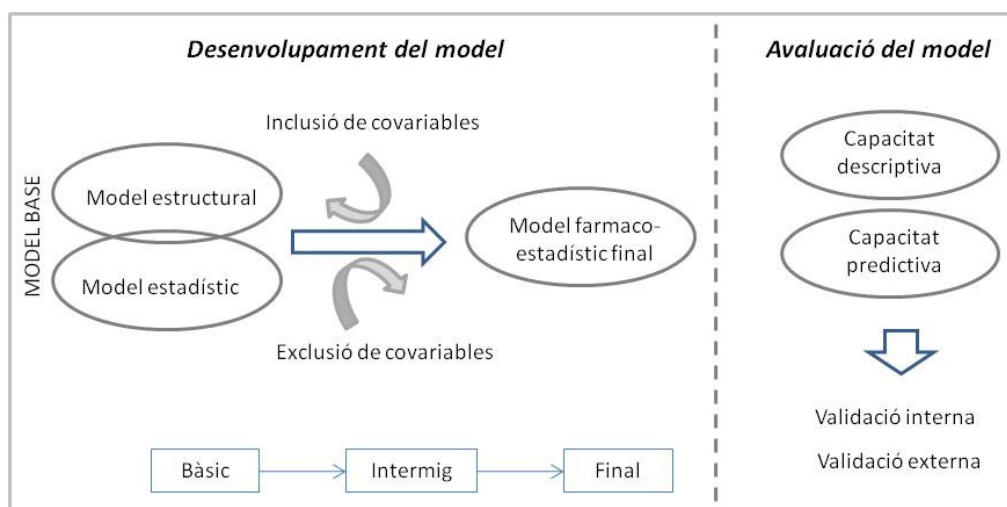


Figura 8. Etapes del procés de modelització

Els mètodes de modelització de PK poblacional es poden classificar estadísticament, en paramètrics i no paramètrics; i alhora aquests es poden dividir en els de màxima versemblança o d'enfocaments Bayesianos^{87,88} (Figura 9). Els mètodes paramètrics de màxima versemblança assumeixen que la distribució dels paràmetres de la població és coneguda (normal o log-normal) i estimen el conjunt de paràmetres que maximitzen la versemblança conjunta d'observacions. Actualment, molts dels aplicatius informàtics emprats per a la modelització PK poblacional utilitzen la metodologia paramètrica de màxima versemblança (ex. *Monolix®*, *NONMEM®* i *Phoenix NLME®*), i cadascun d'aquests ofereix algoritmes matemàtics per facilitar la modelització de màxima versemblança, com ara *FOCE (First-order conditional estimation)*, *SAEM (Stochastic approximation expectation maximization)* o *QRPEM (Quasi-random parametric expectation maximization)*⁸⁹. Per altra banda, en els mètodes no paramètrics de màxima versemblança no s'assumeix cap distribució dels paràmetres subjacents, fet

que permet detectar subpoblacions. Els mètodes paramètrics, per tant, utilitzen una aproximació mentre que els no paramètrics utilitzen una funció de probabilitat exacta⁸⁹. Un exemple de metodologia no paramètrica de màxima versemblança és l'algoritme NPAG de l'aplicatiu *Pmetrics*®. Degut a la impossibilitat de poder caracteritzar adequadament els paràmetres poblacionals de mostres amb distribucions diferents a la normal o log-normal, van sorgir els mètodes no paramètrics, que es poden aplicar a mostres amb qualsevol tipus de distribució. Una bona opció podria ser utilitzar seqüencialment ambdós mètodes, paramètrics i no paramètrics, per aprofitar els avantatges de cadascun^{84,90}. Pel que fa als mètodes Bayesianes, el mètode paramètric iteratiu en dues etapes utilitza els valors mitjans dels paràmetres i les seves desviacions estàndard; i posteriorment, examina les dades individuals dels pacients per obtenir valors basats en el procediment Bayesià de màxima versemblança a posteriori. El procés es va repetint fins que la diferència entre els valors poblacionals i els valors estimats assoleix un valor mínim^{91,92}. Alguns exemples d'aplicatius informàtics que inclouen aquest mètode són el mòdul *KinPop* del *MWPHARM*® i l'algoritme del mètode Bayesià en dues etapes del *Pmetrics*®. Actualment, però, no hi ha aplicatius informàtics disponibles per dur a terme l'aproximació Bayesiana no paramètrica.

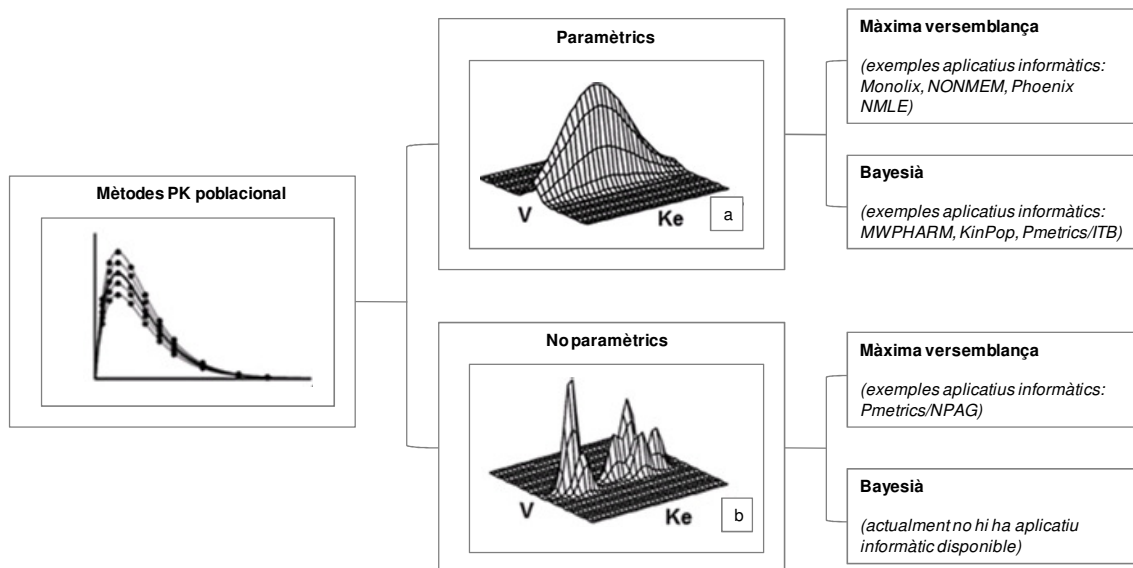


Figura 9. Visió general dels mètodes d'anàlisi PK poblacionals: (a) anàlisi paramètric i (b) anàlisi no paramètric de les dades PK poblacionals amb dues subpoblacions, metabolitzadors lents (constant d'eliminació (k_e) baixa) i ràpids (k_e elevada). El mètode paramètric assumeix una distribució normal de les dades mentre que el mètode no paramètric identifica les dues subpoblacions. (adaptat de Velde i col⁸⁹)

Per estimar els paràmetres PK individuals i així poder individualitzar el règim posològic d'un fàrmac, un cop caracteritzat el comportament PK de la població, s'utilitzen mètodes de predicció Bayesiana a posteriori⁹³. Aquesta estratègia permet estimar els paràmetres PK individuals de cada pacient utilitzant la combinació de les concentracions del fàrmac, informació específica del pacient i la informació PK del fàrmac que s'ha incorporat al model PPK⁶⁴.

5.1 Validació externa d'un model farmacocinètic poblacional

L'avaluació i validació exhaustiva del model PPK és important per oferir un model robust i fiable. Algunes de les tècniques d'avaluació/validació són les funcions objectives basades en la versemblança, els mètodes gràfics, el *bootstrapping* per estimar la precisió dels paràmetres, els mètodes diagnòstics basats en la simulació (ex. *visual predictive check* (VPC), *normalized prediction distribution error* (NPDE)) i la validació externa, fonamentalment basades en la predicció Bayesiana, quan el model desenvolupat s'aplica a una població de pacients diferent a la que s'ha utilitzat pel desenvolupament del model^{85,89,94}. En la validació externa d'un model PPK, la capacitat predictiva del model es pot avaluar mitjançant alguns dels diferents mètodes citats anteriorment, tot i que actualment no hi ha consens sobre quins són els més adients per realitzar una bona validació⁹⁴. Les tècniques a utilitzar per validar un model PPK dependran també de la població a la qual es vol aplicar i amb quin objectiu.

Dels mètodes gràfics, un dels més comuns consisteix en realitzar gràfiques de bondat d'ajust comparant les concentracions predosi individuals predites ($C_{min,ipred}$) amb les corresponents concentracions predosi observades ($C_{min,obs}$)^{83,85}. L'estimació de les $C_{min,ipred}$ es pot realitzar de manera seqüencial a cada ocasió mitjançant la predicció Bayesiana de màxima versemblança a posteriori. Per avaluar l'exactitud i la precisió s'utilitzen la mediana del valor relatiu de l'error de predicció individual (MIPE%, equació 1) i la mediana del valor absolut de l'error de predicció individual (MAIPE%, equació 2), respectivament. I, per tal d'obtenir un índex combinat d'exactitud i precisió sovint s'utilitzen els rangs ($\pm 10\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$...) on es situen els percentatges d'error de predicció individual.

$$MIPE \% = \text{mediana} \left(\frac{(C_{min,ipred} - C_{min,obs})}{C_{min,obs}} \right) \times 100, \text{ Equació 1}$$

$$MAIPE \% = \text{mediana} \left(\frac{|C_{\text{min ipred}} - C_{\text{min obs}}|}{C_{\text{min obs}}} \right) \times 100, \text{ Equació 2}$$

En la validació d'un model PPK també es poden emprar tècniques diagnòstiques basades en la simulació com ara el *prediction-corrected visual predictive check* (pcVPC), el *prediction- and variability-corrected visual predictive check* (pvcVPC)^{95,96} i el *normalized prediction distribution error* (NPDE)⁹⁷. La tècnica del VPC avalua la similitud entre la distribució de dades simulades i de les dades observades de la cohort externa, mitjançant la comparació de la mediana i els percentils 5 i 95⁸⁵. L'ús de gràfiques, tant del pcVPC com del pvcVPC, permet tenir en compte les diferències derivades de variables independents diferents al temps. La tècnica del NPDE també requereix de l'obtenció inicial de dades simulades i es basa en la hipòtesi nul·la d'obtenir una distribució normal amb una mitjana teòrica de 0 i una variància de 1⁹⁴. A més, els gràfics del NPDE enfront de les concentracions predites i el temps des de l'última dosi permeten avaluar visualment el grau de biaix i imprecisió en les concentracions predites.

Per altra banda, a l'hora de validar externament un model PPK cal tenir en compte que totes les tècniques analítiques utilitzades per a la determinació de concentracions de fàrmac tenen un límit inferior de quantificació (LLOQ) per sota del qual les concentracions no es poden mesurar amb la mateixa precisió que les dades que es troben per sobre del LLOQ. És important utilitzar els mètodes analítics adequats per tractar aquestes dades, ja que poden ser una font d'informació valuosa i poden augmentar la precisió de les estimes dels paràmetres⁹⁸⁻¹⁰⁰. S'han proposat diversos mètodes per tractar els valors que es troben per sota del LLOQ, alguns dels més utilitzats són: descartar les dades per sota del LLOQ (mètode de "descart"), substituir-les per 0, reemplaçar-les pel valor de LLOQ/2 (mètode "LLOQ/2") o permetre el modelatge simultani de les dades per sobre del LLOQ com a contínues i de les dades per sota del LLOQ com a binàries¹⁰⁰.

5.2 Models farmacocinètics poblacionals d'infliximab publicats

Actualment, existeixen 5 models PK d'IFX desenvolupats en pacients amb MII i publicats a la literatura^{25,26,51,101,102} (a la Taula 1 es mostren detalladament els models PK d'IFX publicats fins a data del 31/12/2016, moment en el qual es va iniciar el procés de publicació del primer estudi).

Els resultats de la predicció Bayesiana, tant per validar un model PPK com per la seva aplicació una vegada validat com a eina de suport durant el TDM, són molt dependents de com d'adequat és el model desenvolupat. Les prediccions individuals es veuen afectades per dos nivells d'error o variabilitat; per una banda la variabilitat interindividual associada als paràmetres PK i d'altra la variabilitat residual associada a les concentracions¹⁰³. Per aquest motiu, la selecció del model més adient a partir de tots els possibles trobats a la literatura comporta, ja abans de la validació, examinar una sèrie d'aspectes entre els quals destaquen com a més rellevants⁸⁵:

a) la magnitud de la variabilitat residual associada a les concentracions, que és deguda a factors com una inadequada especificació del model des del punt de vista estructural, errors de registre en el temps d'administració de dosis o bé temps de mostreig de les dades utilitzades en el desenvolupament del model o una alta variabilitat interocasió no modelitzada, entre d'altres.

b) la magnitud de la variabilitat interindividual associada als paràmetres PK, considerant sempre el model pel qual gran part d'aquesta variabilitat hagi estat explicada pels factors predictius coneguts, ja siguin demogràfics, bioquímics o clínics, sense que això resulti en una sobre-parametrització del model.

c) la manca de *shrinkage* (valors <20%), paràmetre indicatiu de que les dades individuals són suficientment informatives respecte a un paràmetre PK determinat.

Així doncs, i d'acord amb aquests criteris, el model PPK desenvolupat amb un major nombre d'individus permetrà amb més probabilitat incloure els factors predictius de variabilitat en els paràmetres PK, contribuint així a una variabilitat aleatòria interindividual més petita. Tanmateix, el model amb un major nombre de valors de concentració-temps per individu evitarà valors predits individuals dels paràmetres PK que tendeixin a aproximar-se als valors poblacionals, fet que reduiria considerablement la capacitat del model d'aconseguir un ajust de dosi correcte, donant lloc a valors d'exposició predita molt allunyats de la realitat.

Un punt important a destacar entre els següents models PPK és que per al desenvolupament dels models de Dotan i col, Buurman i col i Brandse i col només es van incloure mostres predosi, en canvi, els models de Fasanmade i col també tenien disponibles mostres de la concentració màxima ($C_{m\grave{a}x}$) després d'administrar el fàrmac i de punts intermitjos entre les administracions, amb l'afegit d'un major nombre de mostres totals recollides respecte als altres models. Per al desenvolupament de tots ells es va utilitzar el programa *NONMEM*®, basat en la modelització no lineal d'efectes mixtes. També en tots ells, el comportament de les concentracions es va descriure

mitjançant un model bicompartimental amb eliminació de primer ordre. De les diferents variables avaluades a cadascun dels models, en tots ells es va observar que els ATI i la concentració d'albumina sèrica influenciaven significativament el CL d'IFX. Només en alguns models, el pes, el gènere i el IMM també es van incloure com a variables que podien afectar el CL d'IFX. En tots els estudis el mètode analític emprat per a determinar la concentració d'IFX va ser l'anàlisi per immunoabsorció lligat a enzim (ELISA; de l'anglès *enzyme-linked immunosorbent assay*), però per a la determinació d'ATI es van utilitzar diferents tècniques analítiques, com ara ELISA, radioimmunoassaig o immunoanàlisi pont lligat a enzim.

Taula 1. Resum dels quatre models farmacocinètics poblacionals publicats d'infliximab en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal.

Model	<i>Fasanmade i col, 2011^{25*}</i>	<i>Fasanmade i col, 2009^{51**}</i>	<i>Dotan i col, 2014²⁶</i>	<i>Buurman i col, 2015¹⁰¹</i>
Pacients	Pacients MC (nens i adults)	Pacients CU (adults)	Pacients MC i CU (adults)	Pacients MC i CU (adults)
Règim posològic d'IFX	Inducció: 5mg/kg a la setmana 0,2 i 6. Manteniment: 5mg/kg c/8 o c/12 setmanes	5mg/kg o 10mg/kg, a la setmana 0,2 i 6, i després cada 8 setmanes	Dades no publicades	Inducció: 5mg/kg a la setmana 0,2 i 6 Manteniment: 5mg/kg cada 8 setmanes
Nombre de pacients	692	482	54	42
Nombre de mostres	5757	4145	169	188
Temps de mostreig	Mostres C_{min} , C_{max} i entre infusions	Mostres C_{min} , C_{max} i entre infusions	Mostres C_{min}	Mostres C_{min}
Estructura model	Model bicompartimental amb eliminació de 1r ordre	Model bicompartimental amb eliminació de 1r ordre	Model bicompartimental amb eliminació de 1r ordre	Model bicompartimental amb eliminació de 1r ordre
Variables avaluades	Edat, sexe, IMM, raça, pes, SAC, ATI, SCC, ALP, ALT, AST, plaquetes, recompte WBV i proteïnes totals	Edat, sexe, IMM, raça, pes, SAC, ATI, activitat de la malaltia, índex Mayo, PCR, ALP, ALT, AST, bilirrubina total, creatinina sèrica, CRCL, hemoglobina, hematòcrit, recompte WBC, plaquetari i de limfòcits	Edat, sexe, IMM, raça, pes, SAC, tabac, edat d'inici de la malaltia, durada de la malaltia i índex de massa corporal	Edat, sexe, IMM, pes, tabac, HBI, GPA, índex Mayo, classificació Montreal, extensió i durada de la malaltia, ús previ d'IFX, MC/CU, tractament basal, PCR, SAC i leucòcits
Variables que afecten significativament el CL	SAC, ATI, IMM i pes	SAC, ATI i sexe	Pes, SAC i ATI	ATI, sexe, SAC i període (fase d'inducció i fase de manteniment)

Fórmula CL	$CL=5,42x(Pes/65)^{-0,313}x(SAC/4,1)^{-0,855}x(1,292)^{ATI}x(0,863)^{IMM}$	$CL=0,407x(SAC/4,1)^{-1,54}x(1,471)^{ATI}x(0,764)^{gènere}$	$CL=[(0,381x(Pes/70)^{0,612}x(SAC)/4)^{-1,39}x(1+1,59x estat d'ATI)]xexp(\eta1)$	$CL=0,199x1,345^{SEX}x1,722^{ATI}x1,40^{fase de tractament}$
Variables que afecten significativament el CLD	na	na	Pes	na
Fórmula CLD	CLD=2,26	CLD=7,14	$CLD=[0,122x(Pes/70)1,15]xexp(\eta3)$	CLD=0,0618
Variables que afecten significativament el Vc	Pes	Pes i gènere	Pes	HBI
Fórmula Vc	$Vc=52,4x(Pes/65)^{-0,233}$	$Vc=3,29x(Pes/77)^{0,538}x(0,863)^{SEX}$	$Vc=2,37x(Pes/70)^{0,696}xexp(\eta2)$	$Vc=4,94x0,964x(HBI-6)$
Variables que afecten significativament el Vp	Pes	na	Pes	na
Fórmula Vp	$Vp=19,6x(Pes/65)^{-0,588}$	Vp=4,13	$Vp=1,37x(Pes/70)^{0,604}xexp(\eta4)$	Vp=3,13
Mètode de validació	<i>Bootstrapping</i> , gràfiques de bondat d'ajust	<i>Bootstrapping</i> , gràfiques de bondat d'ajust	Gràfiques de bondat d'ajust i <i>visual predictive check</i>	Gràfiques de bondat d'ajust, <i>bootstrapping</i> i <i>visual predictive check</i>
Mètode analític IFX	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
Mètode analític ATI	immunoanàlisi pont lligat a enzim	immunoanàlisi pont lligat a enzim	ELISA	RIA

*Dades de 2 estudis clínics phase III (estudis REACH i ACCENT I). ** Dades de 2 estudis clínics fase III (estudis ACT1 i ACT2). ALP: fosfatasa alcalina. ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartat aminotransferasa. ATI: anticossos contra infliximab. BUN: nitrogen urèic en sang. CL: aclariment. CLD: aclariment des de compartiment perifèric. C_{max} : concentració màxima. C_{min} : concentració predosi. CRCL: aclariment estimat de creatinina. CU: colitis ulcerosa. ELISA: anàlisi per immunoabsorció lligat a enzim. GPA: valoració global del clínic. HBI: índex de Harvey Bradshaw. IMM: tractament immunosupressor concomitant. MC: malaltia de Crohn. na: no aplica. PCR: proteïna C reactiva. RIA: radioimmunoassaig. SAC: concentració sèrica d'albumina. SCC: concentració de creatinina sèrica. Vc: volum de distribució central. Vp: volum de distribució perifèric. WBC: recompte de cèl·lules blanques.

6. INDIVIDUALITZACIÓ BASADA EN LA PREDICCIÓ BAYESIANA DE L'INFLIXIMAB EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL

Com s'ha descrit anteriorment, un percentatge no menyspreable dels pacients amb MII en tractament amb mAbs TNFi no responen inicialment al tractament i una proporció

significant dels pacients que assoleixen remissió a l'inici perden la resposta amb el temps. L'exposició subòptima al fàrmac s'ha relacionat amb la pèrdua de resposta i el desenvolupament d'ADA, i és per aquest motiu que els pacients amb elevada activitat de la malaltia tenen especial risc d'infraexposició i fallada de tractament^{104,105}. A més, cal tenir en compte que, entre d'altres factors, la fisiopatologia subjacent canvia amb el pas del temps i alhora hi pot haver diferents necessitats segons l'evolució de la malaltia¹⁰⁶. L'elevada variabilitat PK observada en aquests fàrmacs és, en gran part, la responsable de les diferències en l'exposició al fàrmac i, per tant, de la pèrdua de resposta al tractament. La importància de manejar aquesta variabilitat PK és actualment la raó principal per individualitzar la posologia i assegurar així un tractament segur i efectiu a tots els pacients^{105,106}.

Un dels objectius de la medicina personalitzada és el d'identificar per a cada pacient les característiques predictives de resposta al tractament i les fonts de variabilitat, utilitzant aquesta informació per tal d'optimitzar el tractament individualitzant la pauta posològica. La medicina de precisió requereix, per tant, d'un major coneixement de la variabilitat de resposta i de la voluntat de modificar el règim de dosificació. El pla nacional promogut per la *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (SEFH) amb l'*estratègia 2020* i el projecte MAPEX (*Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo*) inclouen el paper del farmacèutic d'hospital en la individualització dels tractaments. Més concretament, els objectius d'aquest pla inclouen aplicar el TDM en el 80% de les farmàcies d'hospital d'Espanya. En la mateixa línia estan enfocats els objectius del projecte europeu *Horizon 2020* sobre la medicina personalitzada, les recomanacions del Grup Europeu de Monitorització d'Anticossos monoclonals (de l'anglès, *Monitoring of monoclonal Antibodies Group in Europe* [MAGE]) i el document d'experts "*Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases*"²⁴. Fins ara, la medicina de precisió s'ha utilitzat més en l'àmbit de l'oncologia, però durant els últims anys el seu ús s'està fent extensiu a moltes altres patologies.

Avui en dia ja no s'accepta el concepte de que una mateixa dosi és eficaç i segura per a tots els pacients, sinó que el futur està més enfocada en la individualització de la posologia per tal de proporcionar el major benefici possible i reduir els riscos associats a l'administració de fàrmacs. És important assegurar que cada pacient tingui la màxima possibilitat de respondre al tractament administrant-li una dosi suficient per assegurar l'eficàcia i, alhora, evitant sobretractar aquells pacients que poden presentar efectes adversos a dosis més elevades però poden tolerar correctament dosis menors.

Actualment el procés d'aprovació dels fàrmacs està orientat a identificar una dosi segura i eficaç per al pacient promig que no és necessàriament la dosi òptima per a qualsevol individu^{104,105,107}. Per aquest motiu, i degut a l'elevada variabilitat descrita en la PK d'alguns fàrmacs, les eines de suport a la decisió clínica per a la dosificació de precisió poden ser d'utilitat en el maneig de pacients en els quals la resposta al tractament pot variar àmpliament.

La perspectiva d'aplicar la medicina de precisió ha millorat notablement durant els últims anys degut a la disponibilitat de tecnologies avançades que fins ara mancaven, com per exemple, eines informàtiques capaces d'analitzar grans conjunts de dades o l'augment de la velocitat i la capacitat dels processadors que permet l'ús d'algoritmes computacionals per donar suport a la presa de decisions^{38,108}. Són necessaris programes de recerca que fomentin nous enfocaments de la medicina de precisió, que aquests s'avaluin rigorosament i, finalment, que es puguin utilitzar per obtenir l'evidència necessària per guiar la presa de decisions en la pràctica clínica¹⁰⁹. Degut a la complexitat de la relació entre la PK d'IFX i l'elevat nombre de factors que poden influenciar l'exposició a IFX, la interpretació de les concentracions d'IFX per guiar les decisions de dosificació no és senzilla i els ajustos de dosi no són intuïtius. Per això, existeix la necessitat de noves estratègies de dosificació d'IFX i eines que puguin guiar els clínics per tal de prendre decisions en aquests pacients^{38,110}. La utilitat del TDM es pot beneficiar de l'ús d'eines de suport a la decisió que integren dades de TDM amb altres dades demogràfiques i de laboratori per generar recomanacions de tractament individualitzades per a pacient. Diverses eines de suport a la decisió per a la dosificació s'han anat utilitzant al llarg dels anys, però tot i així, actualment no es disposa d'eines senzilles d'interpretació clínica de dades PK/PD. Hi ha diversos aplicatius disponibles, però malauradament la majoria requereixen una entrada manual de dades força laboriosa per dur a terme càlculs matemàtics i estadístics complicats, i un nivell sofisticat de formació perquè l'usuari s'hi senti còmode^{104,108,110}.

Els sistemes *dashboard* de suport a la decisió clínica, tenen el potencial per millorar la utilitat de la informació provinent del TDM degut a la seva capacitat d'integrar diferents tipus d'informació com les característiques del pacient amb les concentracions mesurades del fàrmac, amb l'objectiu de determinar règims de dosificació per assolir una diana terapèutica desitjada. Els sistemes *dashboard* més recents inclouen l'aproximació Bayesiana; utilitzen models PPK preexistents (informació prèvia) combinats amb la nova informació adquirida del TDM (ex. concentracions de fàrmac i presència d'ADA) i factors dels pacients per individualitzar el règim de dosificació¹¹¹.

L'interès en aplicar-los per als mAbs utilitzats per tractar malalties inflammatòries va sorgir degut a la necessitat de determinar ràpidament la dosi òptima per cada pacient per tal d'evitar una infraexposició al fàrmac, que pot donar lloc al desenvolupament d'ADA, i per reduir els costos alhora de millorar els resultats del pacient¹⁰⁵. Aquests sistemes permeten fer més accessibles als clínics els càlculs Bayesianes complexes mitjançant interfícies senzilles i intuïtives. Malgrat aquests avantatges, els sistemes *dashboard* d'aproximació Bayesiana també presenten algunes limitacions, com ara que: 1) cal conèixer l'exposició diana o resposta que es vol assolir; 2) cal conèixer el temps de mostreig òptim; 3) els *dashboard* tenen en compte la variabilitat interindividual, però no la intraindividual. Quan aquesta última és elevada, el paràmetres PK determinats en una ocasió en un pacient no reflectiran els paràmetres en una ocasió posterior i, per tant, les prediccions no seran fiables³⁸. La individualització de la dosi d'IFX mitjançant un *dashboard* que inclogui l'aproximació Bayesiana podria minimitzar la formació d'ATI i la pèrdua de resposta. Tot i així, l'ús dels sistemes *dashboard* s'ha de verificar amb diversos estudis prospectius que mostrin el benefici d'aquesta aproximació¹¹².

Els algoritmes actuals del tractament amb mAbs recomanen el TDM com a eina objectiva per guiar el procediment de decisió terapèutica^{15,22,47,69,72}. Considerant l'elevada font de variabilitat PK, una estratègia més sofisticada és utilitzar el TDM en combinació amb la predicció Bayesiana. Aquesta metodologia permet calcular una posologia més acurada a partir de l'estimació dels paràmetres PK individuals utilitzant la combinació de les concentracions del fàrmac, la informació específica del pacient i la informació PK del fàrmac incorporada en el model PPK⁶⁴. Tot i així, per utilitzar una dosificació de precisió informada pel model PPK, és essencial proporcionar proves d'eficàcia millorada, toxicitat reduïda i/o costos reduïts¹¹³. La individualització posològica d'IFX ajustant les dosis de manteniment en funció dels nivells sèrics del fàrmac i la immunogenicitat, mitjançant aproximacions Bayesianes, pot contribuir doncs a assolir l'exposició òptima, augmentant l'eficàcia, disminuint el perfil de toxicitat i millorant el perfil cost-efectivitat^{61,70}.

En aquesta direcció, en un estudi publicat per Wojciechowski i col¹¹⁰ l'any 2017 es van estudiar 4 estratègies de dosificació d'IFX en fase de manteniment en una població virtual: (a) dosificació segons fitxa tècnica, (b) TDM amb ajust de dosi a partir d'un algoritme de decisió en funció de l'última C_{min} obtinguda, (c) TDM amb ajust de dosi proporcional a l'última C_{min} obtinguda i a la dosi prèvia administrada, assumint una PK d'IFX lineal, i (d) dosificació basada en les estimes inicials dels paràmetres PK

individuals calculades mitjançant l'ús d'un model PPK poblacional, tenint en compte els valors de les C_{min} obtingudes, de les dosis administrades i de les variables individuals recollides en el moment de mostreig. L'estratègia basada en el model PPK va demostrar avantatges potencials per tal de mantenir la C_{min} diana respecte a la resta, i com a conseqüència, menys individus dosificats amb aquesta estratègia van desenvolupar ATI en la fase de manteniment. Es tracta del primer estudi en una població virtual que avalua l'eficiència de múltiples estratègies de dosificació, una de les quals basada en la predicció Bayesiana. A més, l'estudi també va avaluar com els protocols de dosificació basats en la predicció Bayesiana podien tenir en compte els canvis dinàmics que tenen lloc en els pacients amb MII amb el temps, per tal de representar de manera simplificada el que passa a la pràctica clínica. En incorporar diferents valors de factors o característiques que poden variar amb el temps en pacients amb MII, també es va observar que la dosificació basada en el model PPK era superior a les altres estratègies. Posteriorment, s'ha demostrat mitjançant simulacions que la individualització posològica d'IFX basada en predicció Bayesiana en pacients pediàtrics amb MII dona lloc a un molt baix percentatge de C_{min} per sota del valor objectiu i a una reducció de la variabilitat en l'exposició¹¹⁴. En un altre estudi previ de Mould i col³⁸ es van simular 4 escenaris de dosificació d'un mAb hipotètic en 1000 pacients per avaluar la precisió de les diferents estratègies de dosificació, cadascun amb més informació individual que l'anterior: (a) amb el CL poblacional descrit a la literatura, (b) utilitzant el pes individual dels pacients, a més de conèixer el CL poblacional (tenint en compte les diferències interindividuais de la PK atribuïbles només a les diferències de pes), (c) a part del pes individual, utilitzant l'aproximació Bayesiana per estimar el CL individual de cada pacient (tenint en compte en les diferències PK interindividuais tant el pes com el component de la variabilitat interindividual en el CL), i (d) també utilitzant l'aproximació Bayesiana per estimar els CL individuals, però en aquest cas es basaven en 4 concentracions observades del mAb en cada pacient. A mesura que s'aportava més informació sobre les dades individuals del pacient, a cadascuna de les estratègies es va veure reduït l'error de predicció respecte l'estratègia anterior. També en la mateixa línia, Dubinsky i col¹¹² va realitzar un estudi retrospectiu en pacients pediàtrics amb MII on es van predir les C_{min} i determinar el règim òptim de dosificació mitjançant un sistema *dashboard* que utilitzava un model PPK. A partir de les dades clíniques i de laboratori recollides van crear 3 bases de dades, la primera amb només variables clíniques a la setmana 14, a la segona hi van afegir també les concentracions d'IFX i l'estat d'ATI a la setmana 14 i a la tercera també hi van afegir les variables clíniques de cada infusió. Van poder observar que malgrat la influència d'algunes variables en les concentracions de

fàrmac, prendre decisions de dosificació basades només en aquests factors pot sobreestimar o infraestimar el CL individual; remarcant així la importància del TDM per tal de disposar de les concentracions d'IFX i ATI. També s'ha descrit que la precisió de la predicció pot dependre del test de detecció emprat i del número de mostres disponibles. Tenint en compte que una única mesura pot ser insuficient per reflectir l'exposició a tot l'interval de dosis i per predir posteriorment els paràmetres PK individuals, Eser i col¹¹¹ va avaluar el nombre de mostres necessàries per predir amb precisió la PK individual utilitzant un *dashboard* Bayesià en una cohort retrospectiva de pacients amb MII. En aquest estudi van mostrar que a mesura que el nombre de mostres augmenta, també augmenta la capacitat per predir les concentracions d'IFX amb major precisió, tot i que a partir de 3 mostres la milloria és mínima. A més, també van observar que la persistència d'IFX a llarg termini va ser significativament major en els pacients dosificats de manera concordant amb el sistema *dashboard* Bayesià comparat amb els pacients no dosificats de manera concordant, suggerint la rellevància clínica de l'eina utilitzada. Per últim, els resultats preliminars d'un assaig clínic indiquen que la proporció de pacients que mantenen la remissió a l'any de tractament és superior en el grup tractat amb IFX dosificat a partir de la modelització PPK respecte el grup tractat amb IFX sense ajust proactiu¹¹⁵. Aquest últim, és el primer estudi prospectiu que avalua l'eficàcia de la dosificació d'IFX conduïda per un *dashboard* en pacients amb MII en remissió clínica i que demostra el benefici clínic de la dosificació personalitzada guiada per un sistema *dashboard*.

Fins a dia d'avui, s'han publicat pocs estudis que avaluin la dosificació durant la fase d'inducció, però les dades d'algun estudi suggereixen que les recomanacions d'inducció segons fitxa tècnica poden deixar molts individus amb C_{min} subòptimes abans de la fase de manteniment¹¹⁰. A més, s'ha descrit que nivells predosi d'IFX més elevats a la primera dosi de manteniment (ex. setmana 14) s'associen amb millors resultats d'eficàcia a l'any de tractament^{116,117}. Les concentracions a la setmana 14 són crucials ja que és el primer interval d'administració de 8 setmanes; si un individu té concentracions baixes després de la inducció, segurament tindrà concentracions subterapèutiques en els posteriors intervals de 8 setmanes. Això suggereix que les concentracions durant la inducció poden guiar els ajusts de dosi proactius, permetent una optimització de dosi precoç per evitar la pèrdua de resposta, enlloc d'esperar a que els pacients presentin pèrdua de resposta abans de considerar un ajust de dosi¹¹². Tot i així, es requereixen estudis per investigar el paper de la dosificació basada en un model PPK per millorar la dosificació d'IFX durant la fase d'inducció.

Encara que en diversos estudis l'ús del TDM combinat amb la predicció Bayesiana ha mostrat beneficis importants en els resultats clínics i el cost del tractament amb IFX, es necessiten més estudis prospectius i amb un tamany de mostra suficient per demostrar aquests beneficis.

II. HIPÒTESI

II. HIPÒTESI

1. El tractament personalitzat amb IFX guiat per la combinació del TDM d'IFX i la predicció Bayesiana en adults amb MII és eficaç per induir i/o mantenir la resposta clínica.
2. El percentatge de pacients que reben tractament subòptim, definit com aquell que no permet assolir C_{\min} d'IFX de 3 mg/L o superiors, disminuirà amb el tractament individualitzat basat en el TDM i la predicció Bayesiana.
3. El CL d'IFX disminuirà després de l'optimització de dosi basada en els models PPK com a conseqüència de la disminució de la inflamació.

III. OBJECTIUS

III. OBJECTIUS

Objectiu principal

Optimitzar la posologia d'IFX en pacients amb MII, assessorada per l'exposició al fàrmac segons nivells predosi, mitjançant dosificació segons un model PPK prèviament desenvolupat i l'ajust posterior a partir de l'aproximació Bayesiana. D'aquesta manera s'incrementaria el percentatge de pacients amb exposició terapèutica o diana.

Objectius secundaris

1. Avaluar els models PPK desenvolupats prèviament en pacients amb MII per a la individualització de dosis d'IFX en pacients adults amb MC i CU en el nostre entorn clínic.
2. Identificar les característiques del pacient, la malaltia i el tractament que influeixen en la PK d'IFX i la seva exposició en la nostra cohort de pacients amb MII utilitzant un anàlisi estadístic basat en el disseny de mesures repetides.
3. Determinar, en una cohort real de pacients amb MII, l'impacte del TDM combinat amb la metodologia Bayesiana sobre la resposta clínica.
4. Avaluar l'impacte de la intervenció en la resposta bioquímica i la PK d'IFX.
5. Avaluar la persistència del tractament amb IFX a l'any de la individualització del règim posològic.

IV. RESULTATS

Capítol 1

External evaluation of population pharmacokinetic models of infliximab in patients with inflammatory bowel disease.

Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Serra K, Bas J, Morandeira F, Colom H, Padullés N.

Therapeutic Drug Monitoring 2018;40(1):120-9

External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease

Eugènia Santacana, PharmD,* Lorena Rodríguez-Alonso, MD,† Ariadna Padullés, PhD,*
Jordi Guardiola, MD,† Francisco Rodríguez-Moranta, PhD,† Katja Serra, MD,† Jordi Bas, PhD,‡
Francisco Morandeira, Biology,‡ Helena Colom, PhD,§ and Núria Padullés, PhD*

Background: Infliximab (IFX) trough levels vary markedly between patients with inflammatory bowel disease (IBD), which is important for clinical response. The aim of this study was to evaluate the performance of previously developed population pharmacokinetic models in patients with IBD for dose individualization for Crohn disease (CD) and ulcerative colitis in our clinical setting.

Methods: The authors collected 370 trough levels prospectively from 100 adult patients with IBD who were undergoing IFX treatment between July 2013 and August 2016. The external evaluation included prediction- and simulation-based diagnostics [prediction-corrected visual predictive check, prediction- and variability-corrected visual predictive check, and normalized prediction distribution error tests].

Results: In prediction-based diagnostics, the authors observed a nonsignificant overall mean relative bias of -6.87% and an acceptable imprecision of 8.45% . Approximately 100% of the prediction error was within $\pm 30\%$, indicating satisfactory predictability.

Received for publication July 12, 2017; accepted November 23, 2017.

From the Departments of *Pharmacy, †Gastroenterology, and ‡Immunology, Hospital Universitari de Bellvitge-Idibell, Hospitalet de Llobregat; and §Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Supported in part by Grants from COFB 2013 (Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona) and from Agaur (2014 SGR 1650) (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya).

E. Santacana, L. Rodríguez-Alonso, H. Colom, A. Padullés, J. Guardiola, and N. Padullés designed the study, performed analysis, interpreted the data, and drafted the manuscript. F. Rodríguez-Moranta and K. Serra made substantial contributions to the interpretation of data and revised the manuscript critically for scientific content. J. Bas and F. Morandeira performed infliximab and anti-infliximab antibodies measurements. All authors approved the final version of the manuscript. E. Santacana and L. Rodríguez-Alonso contributed equally as first authors to this work.

J. Guardiola has served as a speaker for Abbvie, Takeda, MSD, General Electric, Kern Pharma, and Pfizer and has received Investigator Research Grants from MSD, General Electric, and Kern Pharma. F. Rodríguez-Moranta has served as a speaker for Abbvie, Takeda, and MSD. The remaining authors declare no conflict of interest.

Presented in abstract form at the 10th Congress of ECCO (European Crohn and Colitis), July 12, 2017, Barcelona, Spain.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari de Bellvitge, and all patients gave written informed consent.

Correspondence: Núria Padullés, PhD, Department of Pharmacy, Hospital Universitari de Bellvitge-Idibell, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: npadulles@bellvitgehospital.cat). Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Simulation-based diagnostics indicated model misspecification; thus, the model may not be appropriate for simulation-based applications.

Conclusions: While simulation-based diagnostics provided unsatisfactory results, the prediction-based diagnostics demonstrate that the population pharmacokinetic model developed by Fasanmade et al for CD can be used to predict and design individualized IFX dose regimens that meet the individual needs of patients with CD and ulcerative colitis.

Key Words: infliximab, population pharmacokinetics, inflammatory bowel disease, dose individualization

(*Ther Drug Monit* 2018;40:120–129)

INTRODUCTION

In recent years, the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) has been improved using Infliximab (IFX), a chimeric IgG1 monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha (TNF α).¹ IFX binds both soluble and cell-surface TNF α , inhibiting the interaction between TNF α and its cell-surface receptor, thereby neutralizing the inflammatory effects of TNF α .² Treatment failure does occur either as a primary nonresponse or as a secondary loss of response (LOR). Primary nonresponse affects approximately 10% – 20% of patients with IBD^{3,4} and among patients who were initially benefited from treatment with anti-TNF α , the 25% – 50% develop intolerable adverse events or LOR during the scheduled maintenance treatment.^{4,5}

Several studies have described a relationship between trough concentrations of IFX (C_{\min}) and clinical and biomarker responses.^{6–11} There is a large interpatient variability in clearance (CL) that implies a high C_{\min} variability.^{6,11} It is important to understand this variability for therapeutic drug monitoring (TDM) and drug dosing individualization.

Population pharmacokinetic (PPK) models used as a priori information for Bayesian forecasting can help to optimize IFX dosing. Several studies in IBD and rheumatoid arthritis patients have shown that TDM-based anti-TNF dosing strategies are more cost-effective than empirical strategies and have no negative impact on efficacy.¹² Two PPK models for IFX have been developed, based on the phase III REACH and ACCENT I trials in Crohn disease (CD)¹³ and the phase III ACT1 and ACT2 trials in ulcerative colitis (UC).¹⁴ The variables that most explained interindividual variability in C_{\min} were body weight (WGT), serum albumin

concentration (SAC), immune response status [the presence of antibodies to IFX (ATI)], and concomitant immunosuppressive therapy (IMM) in patients with CD and body weight, SAC, immune response status, and sex in patients with UC. These 2 models have been internally validated but have not been evaluated in terms of external predictability. Other models have been published more recently^{15,16}; both were built using only C_{\min} , and high shrinkages (>40%) were reported in one of the models.¹⁵

As mentioned before, the high pharmacokinetic (PK) variability and the need to individualize regimens, especially in patients who present secondary LOR, highlight the need for TDM of anti-TNF α agents. PPK models can be used to design individualized regimens, but evaluation of the accuracy, robustness, and predictive performance of PPK models, including an internal and external evaluation with an independent data set, are mandatory. The aim of this study was to evaluate the performance of previously developed PPK models for dose individualization in adult patients with CD and UC within our clinical setting. First, we conducted a literature review to evaluate available PPK models; then, we performed a prediction-based diagnostics evaluation in a cohort of patients with CD and UC; and finally, we evaluated the predictive performance of these models using simulation-based diagnostic methods.

MATERIALS AND METHODS

Review of Published Population Pharmacokinetic Models of IFX in IBD

We performed a systematic literature search in PubMed for studies evaluating population PK parameters of IFX in patients with IBD up to December 2016. Our searches included the following key words (MeSH and free text): infliximab, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pharmacokinetics, and population pharmacokinetics. To identify additional relevant studies, the reference lists of the articles identified by this search were manually screened by 2 reviewers.

The following modeling information was extracted from these articles: model structure, typical PPK parameters, interindividual variability, residual variability, covariates, estimation method, IFX concentrations, and ATI measurement.

External Validation Cohort

We performed a prospective study including adult patients with CD or UC who received IFX between July 2013 and August 2016. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari de Bellvitge, and all patients gave written informed consent.

Dosing Regimen and Sampling

Data were collected from routine TDM files. All patients received 5 mg/kg of IFX (Remicade; MSD, Leiden, the Netherlands) at weeks 0, 2, and 6, and thereafter every 8 weeks (q8w), or as an empirically intensified regimen

depending on clinical response. Data obtained after dose adjustment based on the PPK model evaluated were not included in the study.

The PK evaluations were performed under steady-state conditions (ie, at least 98 days after the last dosage change). Blood samples were collected from all patients before starting the intravenous infusion. Data on demographic variables, disease location, C-reactive protein levels, SAC, and the use of IMM were recorded prospectively at each blood sampling visit.

Measurement of Infliximab Trough Concentration and Anti-Infliximab Antibodies

We measured C_{\min} IFX serum concentrations using a commercially available validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Promonitor; Grifols, Sant Cugat del Vallès, Spain), according to the manufacturer's instructions. This is a capture ELISA in which TNF is bound to specific antibodies linked to the microtiter plate. Serum IFX binds to TNF and is detected by an anti F(ab')₂-IFX, HRP-labeled antibody. This kit has a CE-label, according to Directive 97/98/CE. The lower limit of quantification (LLOQ) was 0.035 mg/L. Between-assay and intra-assay imprecision, expressed as coefficient of variation (CV%), were <12% and <7%, respectively. We used the kit's dilution buffer to dilute samples whose C_{\min} concentrations were over the assay range. C_{\min} measurements below the limit of quantification (BLOQ) were handled in the analysis using 2 different methods: (1) all BLOQ data were discarded ("discard" method) and (2) all BLOQ data were substituted with a value of LLOQ/2 ("LLOQ/2" method). Serum concentrations of ATI were analyzed using a validated double-antigen ELISA based on their capture by IFX-coated microplates and detection by peroxidase-coupled IFX (Promonitor). This system detects free circulating ATI. The positive threshold of quantification was 2 AU/mL.

External Predictability Evaluation

We implemented a previously published PPK model¹³ using the nonlinear mixed-effects modeling software NONMEM version 7.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD). Briefly, the model consisted of a 2 open compartment model, where CL was given by $CL \text{ (mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}) = 5.42 \times [\text{WGT (kg)/65}]^{-0.313} \times [\text{SAC (mg/dL)/4.1}]^{-0.855} \times (1.292)^{\text{ATI}} \times (0.863)^{\text{IMM}}$; central and peripheral compartment distribution volumes (VC and VP) were given by $V_c \text{ (mL/kg)} = 52.4 \times (\text{WGT/65})^{-0.233}$ and $V_p \text{ (mL/kg)} = 19.6 \times (\text{WGT/65})^{-0.588}$; and distributional clearance [CLD (mL · kg⁻¹ · d⁻¹)] was 2.26. Interindividual variability associated with CL and VC, expressed as CV%, was 30.7% and 12.6%, respectively. The residual variability was 29.2%.

Fixed and random effect parameters (P_{EST}) of this model were set to the previous published values.¹³ We evaluated the predictive performance of the model in the external data set using the maximum a posteriori Bayesian prediction method and simulation-based diagnostics.

Maximum a Posteriori Bayesian Prediction

The individual predicted concentrations ($C_{\min,ipred}$) were estimated and compared with the corresponding observations ($C_{\min,obs}$). The estimation was performed sequentially on each occasion without excluding IFX concentrations measured on other occasions. The relative median individual prediction error (MIPE%, Equation 1) and absolute median

individual prediction error (MAIPE%, Equation 2) were used to evaluate the accuracy and imprecision associated with individual predictions, respectively. We also calculated the 95% confidence intervals of the MIPE and MAIPE.

$$MIPE\% = \text{median} \left(\frac{(C_{\min,ipred} - C_{\min,obs})}{C_{\min,obs}} \right) \times 100 \quad (1)$$

TABLE 1. Summary of 4 Published PPK Models of Infliximab in Inflammatory Disease Patients

Model	A*	B†	C	D
Reference	Fasanmade et al ¹³	Fasanmade et al ¹⁴	Dotan et al ¹⁵	Buurman et al ¹⁶
Patients	Patients with CD (children and adults)	Patients with UC (adults)	Patients with CD and UC (adults)	Patients with CD and UC (adults)
IFX dosing regimen	Induction: 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6. Maintenance: 5 mg/kg every 8 wk or every 12 wk	5 mg/kg o 10 mg/kg at wk 0, 2, and 6 and then every 8 wk	Data not published	Induction: 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6. Maintenance: 5 mg/kg every 8 wk
No. patients	692	482	54	42
No. samples	5757	4145	169	188
Sampling times	Trough, peak, and noninfusion samples	Trough, peak, and noninfusion samples	Trough	Trough
Structure model	Two-compartment model with first-order elimination	Two-compartment model with first-order elimination	Two-compartment model with first-order elimination	Two-compartment model with first-order elimination
Tested covariates	Age, sex, concurrent immunosuppressive drugs, race, WGT, SAC, ATI, SCC, ALP, ALT, AST, platelet count, WBC count, and total protein	Age, sex, concurrent immunosuppressive drugs, race, WGT, SAC, ATI, disease activity, Mayo score, CRP, ALP, ALT, AST, total bilirubin, serum creatinine, CRCL, hemoglobin, hematocrit, WBC count, platelet count, and lymphocytes counts	Age, sex, concurrent immunosuppressive drugs, race, SAC, smoking, age at disease onset, disease duration, and body mass index	Age, sex, concurrent immunosuppressive drugs, WGT, smoking, HBI, GPA, Mayo score, montreal classification, extension of disease, disease duration, previous IFX use, UC/CD, baseline medication, CRP, SAC, and leucocytes
Significant covariate on CL	SAC, ATI, concurrent immunosuppressive drugs, and WGT	SAC, ATI, and sex	WGT, SAC, and ATI	ATI, sex, SAC, and PERIOD (maintenance phase and induction phase)
CL formula	$CL = 5.42 \times (WGT/65)^{-0.313} \times (SAC/4.1)^{-0.855} \times (1.292)^{ATI} \times (0.863)^{IMM}$	$CL = 0.407 \times (SAC/4.1)^{-1.54} \times (1.471)^{ATI} \times (0.764)^{SEX}$	$CL = [0.381 \times (WGT/70)^{0.612} \times (SAC/4)^{-1.39} \times (1 + 1.59 \times ATI \text{ Status})] \times \exp(\eta_1)$	$CL = 0.199 \times 1.345^{SEX} \times 1.722^{ATI} \times 1.40^{PERIOD}$
Significant covariate on CLD	na	na	WGT	na
CLD formula	CLD = 2.26	CLD = 7.14	$CLD = [0.122 \times (WGT/70) \times 1.15] \times \exp(\eta_3)$	CLD = 0.0618
Significant covariate on Vc	WGT	WGT and sex	WGT	HBI
Vc formula	$Vc = 52.4 \times (WGT/65)^{-0.233}$	$Vc = 3.29 \times (WGT/77)^{0.538} \times (0.863)^{SEX}$	$Vc = 2.37 \times (WGT/70)^{0.696} \times \exp(\eta_2)$	$Vc = 4.94 \times (HBI-6)$
Significant covariate on Vp	WGT	na	WGT	na
Vp formula	$Vp = 19.6 \cdot (WGT/65)^{-0.588}$	$Vp = 4.13$	$Vp = 1.37 \times (WGT/70)^{0.604} \times \exp(\eta_4)$	$Vp = 3.13$
Validation method	Bootstrapping, basic goodness-of-fit plots	Bootstrapping, basic goodness-of-fit plots	Basic goodness-of-fit plots and visual predictive check	Basic goodness-of-fit plots, bootstrapping and visual predictive check
IFX analytical method	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
ATI analytical method	Antigen-bridging enzyme immunoassay	Antigen-bridging enzyme immunoassay	ELISA	Radioimmunoassay (RIA)

*Data from 2 phase III clinical studies (REACH and ACCENT I studies).

†Data from 2 phase III clinical studies (ACT1 and ACT2 studies).

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; GPA, global physician scale; HBI, Harvey-Bradshaw index; na, not applicable; SAC, serum albumin concentration; UC, ulcerative colitis; WBC, white blood cell; WGT, weight.

TABLE 2. Demographic Patients' Characteristics of the Model Building and External Evaluation Groups

Characteristic	External Validation Data set		Model Building Data set ¹⁰
	Median (Range)	P25th–P75th Range	Median (Range)
Patients with CD, n (%)	65 (65)		692 (100)
Patients with UC, n (%)	35 (35)		0
Weight (kg)	72 (41–122)	60–84	64.5 (20.4–157.3)
CRP (mg/L)			
Total	1.8 (0–170.4)	1–5.3	Not available
CD	1.9 (0–170.4)		
UC	1.55 (0–20.6)		
SAC (g/dL)			
Total	4.3 (2.3–5.3)	4.1–4.6	4.1 (2–5.5)
CD	4.3 (2.3–5.3)		
UC	4.4 (3.5–5.3)		
Female/male patients, %	46/54		55.6/44.4
Concurrent immunosuppressive treatment (%)	74.6		41

CRP, C-reactive protein; SAC, serum albumin concentrations; UC, ulcerative colitis.

$$\text{MAIPE}\% = \text{median} \left(\frac{|C_{\text{min,ipred}} - C_{\text{min,obs}}|}{C_{\text{min,obs}}} \right) \times 100 \quad (2)$$

We used the percentage of individual prediction error that fell within the ±10%, ±15%, ±20%, and ±30% range to represent a combination index of accuracy and imprecision.

We also estimated and summarized values of individual predicted plasma CL, peak concentrations (C_{max}), and area under the curve (AUC).

Simulation-Based Diagnostics

The predictive performance of the model was further evaluated using simulation-based diagnostic methods based on prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC), prediction- and variability-corrected visual predictive checks (pvcVPC),^{17,18} and normalized prediction distribution errors (NPDE).¹⁹ The pcVPC and pvcVPC were built using the Psn toolkit.¹⁷ The median, 95th, and 5th percentiles for the prediction-corrected concentrations in the external cohort were compared with the 95% confidence intervals for the median, 95th, and 5th percentiles of 1000 simulated datasets, to assess the similarity between both distributions. We

constructed pcVPC and pvcVPC plots to account for the differences arising from independent variables other than time. NPDEs were calculated from 1000 simulated datasets and graphically summarized using the NPDE package in R.¹⁹ The null hypothesis of the NPDE is that it should obey a normal distribution with theoretical mean of 0 and variance of 1 (Fisher test for variance). A *P* value of <0.05 indicated inadequate prediction of the data sets. Plots of NPDE versus predicted concentrations and the time since the last dose allowed us to visually assess systematic bias and imprecision in predicted concentrations.

Statistical Analysis

We analyzed baseline data for all subjects enrolled. The findings were expressed as median, 25th–75th percentiles (P25th–P75th) and range. We calculated C_{min} , C_{max} , and AUC normalized by dose by dividing the corresponding 1-month dose on a milligram per kilogram basis. Bivariate correlations were estimated using the Pearson correlation coefficient. We used the χ^2 test to compare categorical and quantitative variables and the Student test to compare continuous data. *P* values of <0.05 were considered statistically significant. All statistical analysis was performed using R.²⁰

TABLE 3. Summary of Dosing Regimens and Total Number of Samples Obtained

Dosing Strategy	Dosing Regimen	Monthly Dose (mg·kg ⁻¹ ·mo ⁻¹)	No. Samples (%)
	Range	Median (Range)	
Manufacturer's recommended strategy	5 mg·kg ⁻¹ ·8 wk ⁻¹	2.5 (na)	221 (59.7)
Dose deintensified IFX	5 mg·kg ⁻¹ ·9–10 wk ⁻¹	2.22 (2–2.22)	8 (2.2)
Dose-intensified IFX	5–10 mg·kg ⁻¹ ·4–8 wk ⁻¹	4.57 (2.86–10)	141 (38.1)
All patients	5–10 mg·kg ⁻¹ ·4–10 wk ⁻¹	2.5 (2–10)	370

na, nonapplicable.

RESULTS

Selection of PPK Models of IFX in Patients With IBD

Four PPK models of IFX in patients with IBD were published between 2008 and 2016^{13–16} (Table 1). All models were developed using the NONMEM software and were internally validated using goodness-of-fit plots, VPC, and/or bootstrap. All models incorporated the influence of ATI and SAC on CL.

We identified differences in the sample IBD population between studies, in terms of total number of patients, age, IFX dosing regimen, sampling times, covariates tested, and the method used for measuring ATI (Table 1).

In our previous PK analysis, we observed high bias and imprecision using model B¹⁴ in our cohort of 25 patients with UC.²¹ Models C and D were built using sparse data (trough concentrations), and shrinkages >50% were reported in model C (shrinkage occurs when individual data are not

sufficiently informative with respect to one or more parameters²²). Thus, for the evaluation of external predictability using our independent data set, we discarded models B, C, and D and only evaluated the predictive performance of model A¹³ with our independent data set.

External Validation Cohort

For external evaluation, we used a total of 370 steady-state C_{\min} and ATI values from 100 patients (66 patients with CD and 34 patients with UC). The key demographic, clinical, and biochemical characteristics of the external cohort and the characteristics of the model building data set are shown in Table 2.

The distribution of diagnoses in the external cohort was as follows: 66% CD (18% ileal, 47% ileocolonic, 35% colonic) and 34% UC. Dosing strategies are summarized in Table 3. The most common dosage was 5 mg/kg q8w, although some patients received IFX under multiple dosing regimens. The overall median $C_{\min, \text{obs}}$ was 3.66 mg/L

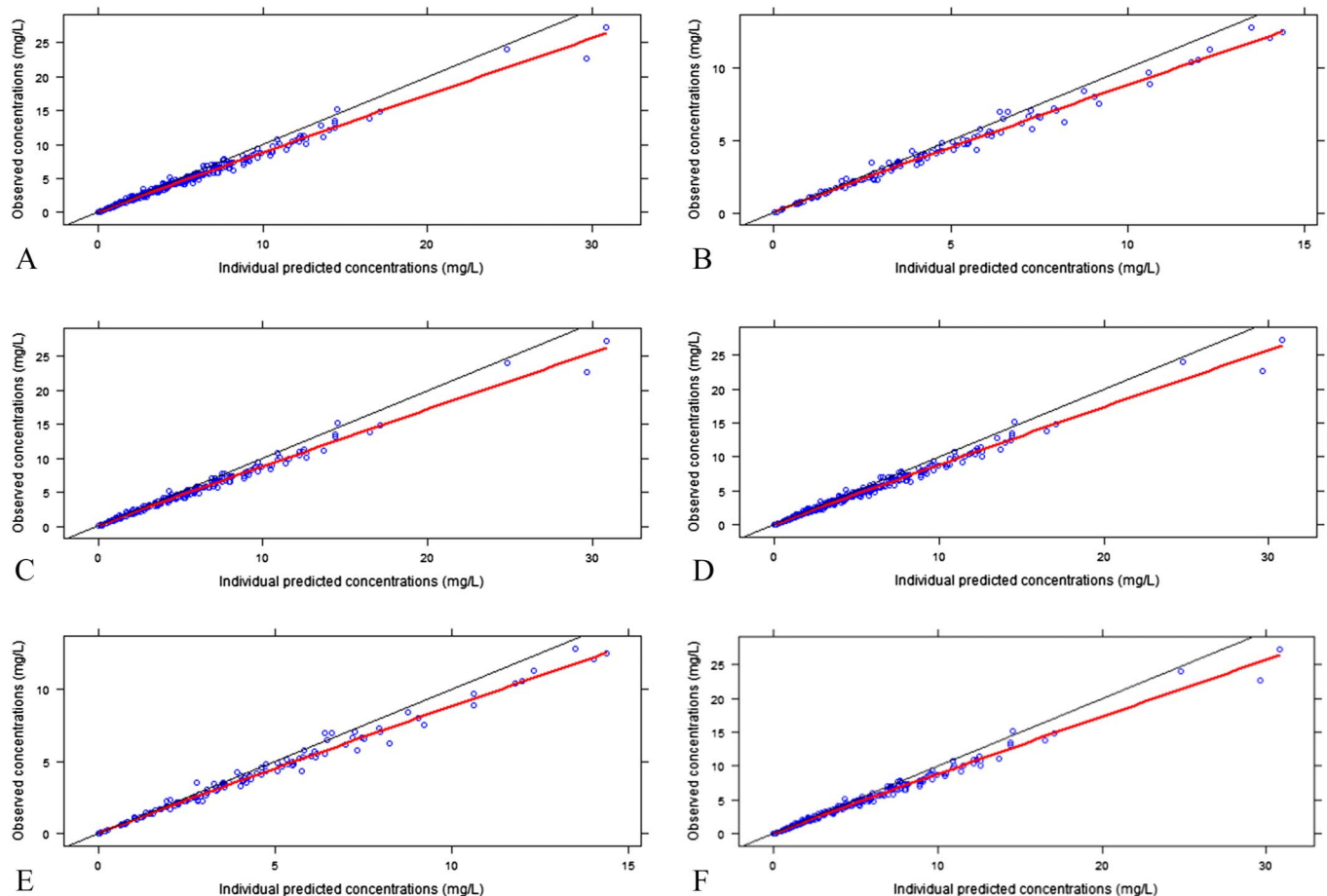


FIGURE 1. A, Observed versus individual model-predicted (IPRED) concentrations in all patients using the PPK model developed in CD when all BLOQ were discarded. B, Observed versus IPRED in patients with UC using the PPK model developed in CD when all BLOQ were discarded. C, Observed versus IPRED in patients with CD using the PPK model developed in CD when all BLOQ were discarded. D, Observed versus individual model-predicted (IPRED) concentrations in all patients using the PPK model developed in CD when all BLOQ were substituted with LLOQ/2. E, Observed versus IPRED in patients with UC using the PPK model developed in CD when all BLOQ were substituted with LLOQ/2. F, Observed versus IPRED in patients with CD using the PPK model developed in CD when all BLOQ were substituted with LLOQ/2.

(P25th–P75th: 1.47–6.09). ATI were detected in 21 of the 370 samples (5.7%). Notably, C_{min} was <0.035 mg/L in 7.6% of samples, that is, below the LLOQ of the assay used to measure IFX concentrations. To be able to use this information, 2 different methods for handling BLOQ data were evaluated.

External Predictability Evaluation

We observed comparable values for $C_{min,obs}$ and $C_{min,impred}$ with both methods used for handling BLOQ data: (1) (“discard” method) 4.85 mg/L (P25th–P75th: 2.07–6.40) and 4.41 mg/L (P25th–P75th: 2.04–5.76), respectively; and (2) (“LLOQ/2” method) 4.59 mg/L (P25th–P75th: 1.59–6.11) and 4.10 mg/L (P25th–P75th: 1.51–5.54), respectively. $C_{min,obs}$ and $C_{min,impred}$ were highly correlated using any of the BLOQ methods in the full data set [including CD and UC; (1) $r = 0.987$, $P < 0.0005$ and (2) $r = 0.988$, $P < 0.0005$] (Figs. 1A, D), and also separately in the UC [(1) $r = 0.986$, $P < 0.0005$ and (2) $r = 0.987$, $P < 0.0005$] (Figs. 1B, E) and CD data sets [(1) $r = 0.986$, $P < 0.0005$ and (2) $r = 0.988$, $P < 0.0005$] (Figs. 1C, F).

We found no significant overall median relative bias in the C_{min} values using the “discard” method to handle BLOQ [MIPE = -6.98% (IC 95%, from -11.35% to -3.02%)] and an acceptable level of imprecision [MAIPE = 8.71% (IC 95%, 4.61–12.07)] (Fig. 2A). The percentages of the prediction error that fell within the range of $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, and $\pm 30\%$ were 63%, 87%, 96%, and 100%, respectively. The corresponding percentages in patients with CD were 62%, 86%, 96%, and 100% and in patients with UC were 66%, 89%, 96%, and 100%, respectively. We obtained similar results for the “LLOQ/2” method [MIPE = -6.80% (IC 95%, from -11.09% to -2.85%)] and [MAIPE = 8.45% (IC 95%, 4.19–11.54)] (Fig. 2B). The percentages of the prediction error that fell within the range of $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, and $\pm 30\%$ were 65%, 88%, 96%, and 100%, respectively. The corresponding percentages in patients with CD were 63%, 86%, 97%, and 100% and in patients with UC were 68%, 89%, 96%, and 100%, respectively.

The individual predicted PK parameters are shown in Table 4 and the median predicted C_{max} and AUC in Table 5.

As prediction-based diagnostic results were similar using any of the BLOQ methods, we used the “LLOQ/2” method to handle BLOQ data in VPC and NPDE. According to the simulation-based diagnostic, there was misspecification in pcVPC (Fig. 3A). For the CD-PPK model, the fraction of predicted corrected concentrations falling within the simulated 90% and 95% prediction intervals for pcVPC were 96.8% and 99.2%, respectively. Although the model accurately predicted the median trend, there was some overprediction of variability. By normalizing the dependent variable to the median prediction and the typical variance of each bin, we constructed pvcVPC (Fig. 3B). Compared with the pcVPC, the computed pvcVPC did not show marked differences in the overprediction of variability, possibly because the expected variability is similar for most observations in the same bin.¹⁸ Moreover, there was a rejection in NPDE, mainly because of the unsatisfying normality of the prediction discrepancies. Three of the first 4 central moments of the distribution of NPDE were close to the expected values for N (0.1),

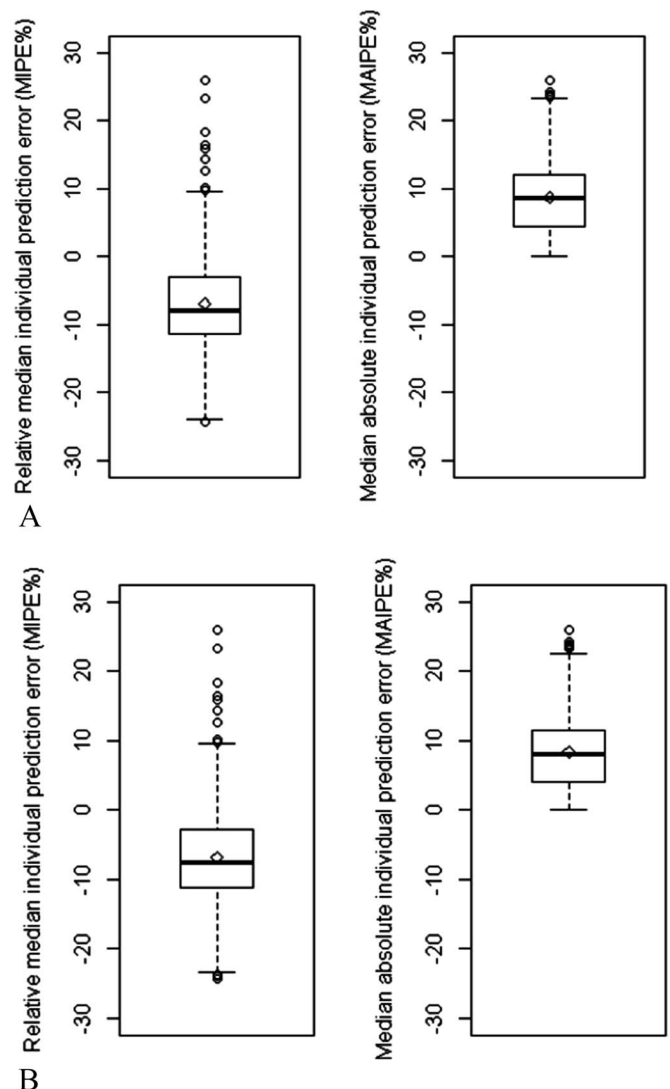


FIGURE 2. A, Relative median individual prediction error (MIPE%) and median absolute individual prediction error (MAIPE%) boxplots when all BLOQ were discarded. B, Relative median individual prediction error (MIPE%) and median absolute individual prediction error (MAIPE%) boxplots when all BLOQ were substituted with LLOQ/2.

namely 0 for the mean (0.01924; SE 0.0534) and skewness (-0.1027) and 1 for the variance (1.012; SE 0.075); the value for kurtosis (-0.9806) was not close to its expected value. The observations were randomly distributed around zero (Fig. 4), and there was no significant variance (Wilcoxon signed rank and Fisher tests, >0.05), but the Shapiro–Wilks test showed that the external validation data set was not normally distributed ($P < 0.05$).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to externally evaluate the adequacy of the PPK model developed by Fasanmade et al¹³ for IFX dose optimization in TDM using

TABLE 4. Individual PK Parameter Values Predicted by the Previously Developed PPK Model in Patients With CD

PK Parameter	All Patients	Patients With CD	Patients With UC
	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)
“Discard” method			
CL (mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	4.9 (2.3–130.3)	4.5 (2.3–103.7)	4.7 (2.5–57.9)
V _c (mL/kg)	51.2 (45.72–58.8)	51.4 (45.7–58.9)	50.5 (50–60)
CLD (mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	2.3	2.3	2.3
V _p (mL/kg)	17.52 (0.1–33.9)	17.8 (1–31.7)	17.3 (0.1–33.9)
t _{1/2} (d)	12.68–12.1 (0.2–25.8)	12.8 (4.7–25.8)	12.4 (6–25.7)
“LLOQ/2” method			
CL (mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	4.76 (2.3–139.3)	4.77 (2.3–139.3)	4.75 (2.6–110.2)
V _c (mL/kg)	51.07 (37.7–58.9)	51.17 (37.7–58.9)	50.49 (46.7–57.9)
CLD (mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	2.3	2.3	2.3
V _p (mL/kg)	17.17 (0.1–33.4)	17.20 (0.6–31.7)	17.13 (0.1–33.4)
t _{1/2} (d)	12.17 (0.2–25.8)	12.32 (0.2–25.8)	12.00 (4.6–25.7)

CLD, intercompartmental clearance; PK, pharmacokinetic; t_{1/2}, half-life; V_c, central distribution volume; V_p, peripheral distribution volume.

IBD (CD and UC) data for adults collected as part of clinical care. Our evaluation included prediction-based and simulation-based diagnostics. In our previous PK analysis of a UC cohort,²¹ we observed high bias and imprecision using the PPK model for UC developed by Fasanmade et al,¹⁴ so we only evaluated the predictive performance of the PPK model for patients with CD developed by Fasanmade et al.¹³

It is essential to extensively evaluate the accuracy, robustness, and predictive performance of PPK models, including an internal evaluation and an external evaluation with an independent data set and a prospective clinical study in a patient cohort with similar characteristics.^{23–25} All published PPK IFX models have performed internal evaluation using different methods, including basic goodness-of-fit plots, bootstrapping, and/or VPCs.

Traditionally, TDM has been applied to drugs with a narrow therapeutic range. Because current management of insufficient or nonresponse to IFX is based on clinical symptoms, and consists of empirically increasing of the dose or shortening of the treatment interval, TDM could be an important tool for optimizing IFX therapy. Treating patients using a treat-to-trough strategy (actual exposure) has previously been suggested²⁶ and has been shown to be cost-

effective in patients who have lost responsiveness to IFX.^{27–30} The relationship between C_{min} and clinical response has been confirmed in various studies,^{3,11,31} and some covariates have been postulated to explain intersubject and interoccasion variability³² (eg, SAC, inflammatory cytokines, or concomitant IMM). Thus, dose adjustments in clinical practice could be optimized using Bayesian prediction based on a PPK model developed in patients with IBD. The results of previous studies have established target C_{min} values above 3–4 mg/L for the IBD population^{11,33} (Feagan BG, Singh S, Lockton S, et al. Novel infliximab and antibody-to-infliximab assays are predictive of disease activity in patients with Crohn’s disease (CD) [Abstract]. Digestive Disease Week, May 2012, San Diego, CA) and a target C_{min} of >10.1 mg/L for patients with CD with perianal fistula.³⁴

In this study, we found a high agreement between C_{min}obs and C_{min}ipred in both CD and UC patients using 2 different methods to handle BLOQ data. More than 85% of individual predicted IFX concentrations fell within ±15% of MIPE/MAIPE and 100% fell within ±30% and also C_{min}obs and C_{min}ipred were strongly correlated. In addition, PK parameters in both CD and UC patients were well estimated using the published PK model for CD¹³ using any of the BLOQ methods. The results for MIPE and MAIPE show that

TABLE 5. Summary of Individual Predicted Peak Concentrations and AUC Values C_{max}, C_{max}/D, AUC, and AUC/D

	Median (Range)	Mean (SD)	P25th–P75th Range	ATI Status†	
				Positive	Negative
“Discard” method					
C _{max} (mg/L)	104.1 (88.2–216.32)	119.5 (33.9)	99.4–121.5	121.8 (40.5)	119.2 (33.9)
AUC (mg/L)·h	29,453 (11,572–60,345)	31,078 (9647.9)	24,071–37,361	21,446.7 (7165.8)	31,046.2 (9632.9)
“LLOQ/2” method					
C _{max} (mg/L)	103 (88.2–216.3)	118.2 (33.0)	99.4–117.2	104.7 (15.9)	118.9 (33.6)
AUC (mg/L)·h	28,543.5 (861.2–60,345.0)	29,745.7 (10,469.3)	22,441.0–36,873.5	13,966.9* (4822.9)	30,609.7* (9999.8)

*P < 0.0001.

†Values are presented as mean (SD).

C_{max}, predicted IFX peak concentrations; P25th–P75th, 25th–75th percentile.

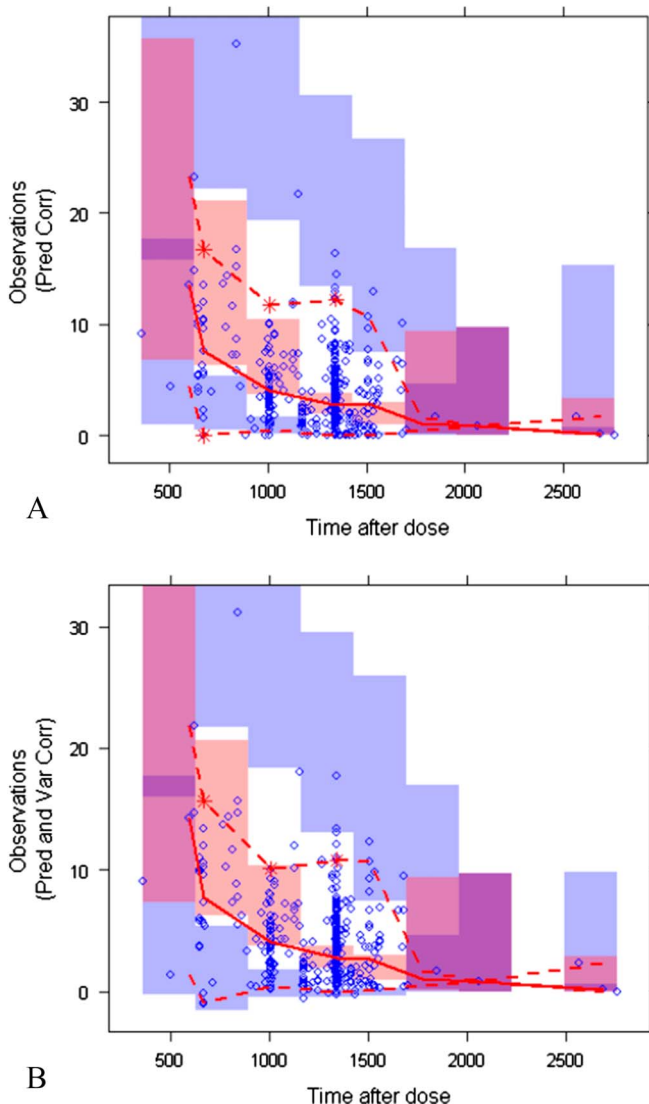


FIGURE 3. A, pcVPC for serum IFX concentration (mg/L) using the CD model previously developed in patients with IBD. B, pcVPC and pvcVPC for the serum IFX concentration (mg/L) using the CD model previously developed in patients with IBD. Observed data are plotted as an open circle. The dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of simulated data ($n = 1000$). The solid line represents the 50th percentile of observed data. Semitransparent fields represent a simulation-based 95% CI for the corresponding model-predicted percentiles. Time after dose is presented in hours.

Bayesian prediction could improve the accuracy and precision of individual predicted trough concentrations, as long as at least 1 previous observed concentration is available. These results are similar to those of Más et al (Más P, Nalda R, Boquera ML, et al. Estimation of precision and accuracy of 2 population pharmacokinetics models of infliximab in patients with inflammatory bowel diseases [Abstract]. 14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology, 2015, Rotterdam, the Netherlands), where the bias of estimated concentrations was 1.56 (IC 95%, 0.93–2.19; $P <$

0.0001) and 0.269 (IC 95%, 0.017–0.521; $P = 0.037$) in the UC PPK¹⁴ and CD PPK¹³ model, respectively. These findings are also in agreement with data from Juan et al (Juan G, Alvariño A, Oltra L, et al. Utility of trough levels determination and anti-infliximab antibodies in patients with inflammatory bowel disease. Estimation of individual pharmacokinetic parameters (PK) through population pharmacokinetic model [Abstract]. 9th Congress of European Crohn’s and Colitis Organization, 2014, Copenhagen, Denmark) and Frymoyer et al,³⁵ who showed that estimation of individual PK parameters could be useful for treatment optimization in adults with IBD and children with CD. This level of precision suggests that the model may be useful for forecasting new dosing requirements and provides practitioners with a useful dose-guiding tool with a reliable prediction. Our previous results showed that TDM assisted with Bayesian dose adjustment led to higher percentage of patients achieving a target $C_{min} > 3$ mg/L compared with doubling doses (Santacana E, Padullés N, Padullés A, et al. Estimation of IFX dosage in inflammatory bowel disease patients: PPK model-based dose adjustment [Abstract]. 59th Spanish Hospital Pharmacy Society Congress, 2014, Valladolid, Spain). However, the PK modeling software used in our study, NONMEM, is time consuming and requires complicated mathematical and statistical calculations. More user-friendly PK software programs are needed for use in the clinical setting to optimize monoclonal antibody dosing in patients with IBD.

The FDA asserts that external validation is the most stringent method for testing a developed PPK model because it examines not only the modeling procedure but also all other study-related factors.²⁵ Using a model to establish recommendations for a dosing regimen requires simulation-based diagnostics and the use of VPC and NPDE as the reference.³⁶ In our study, only 0.8% of prediction-corrected observations fell outside the 95% PI, which is very close to the 2.5th and 97.5th percentiles of observed concentrations. Simulation-based diagnostics of the IFX PK model demonstrated a mean NPDE close to 0 (0.01924) and a variance close to 1 (1.012), indicating no bias and that the model can reasonably capture underlying variability in the external validation data set. However, the Shapiro–Wilks test showed that the external validation cohort was not normally distributed, and there was an overprediction of the true between-subject variability in pcVPC and pvcVPC. The results of the 2 evaluations described above (VPC and NPDE) indicate that the model is not appropriate for simulation-based applications. Multiple factors can influence model predictability. For example, the simulation-based diagnostics of the PPK model could be affected by differences in the structure of the data used to generate and evaluate the model. Models are expected to be developed in a similar population to the evaluation cohort, but there is an important difference between the 2 cohorts in our study; the PPK model was derived from a data set from 2 phase III clinical trials, whereas the validation data set was limited to C_{min} samples.

There are some limitations to our study. Data collection from routine TDM was limited to C_{min} , which allows us to obtain a reliable CL, but it is not sufficient on its own for obtaining correct distribution of PK parameters. Also, the

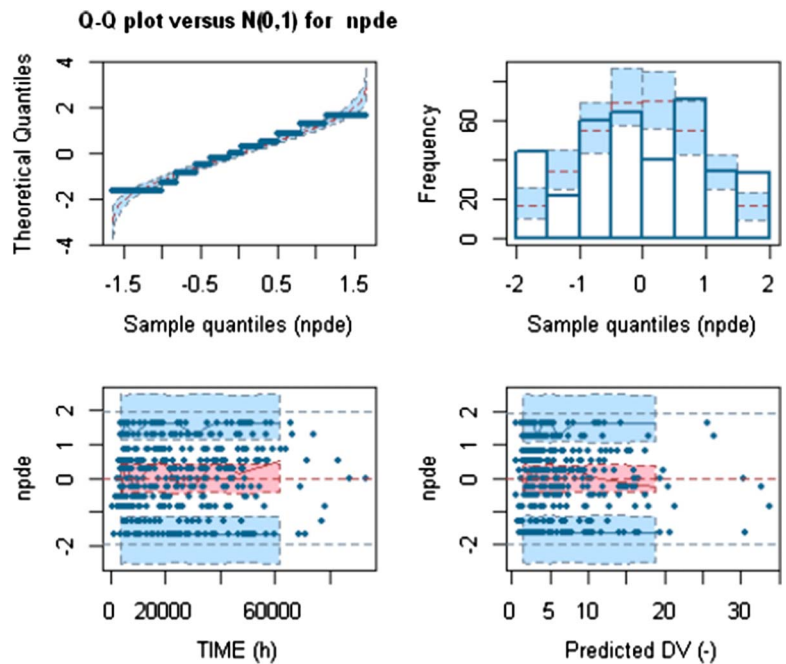


FIGURE 4. NPDE of the model by Fasanmade et al.¹³ The upper left graph is a quantile–quantile (QQ)-plot of the distribution of the NPDE versus the theoretical $N(0,1)$ distribution (semitransparent fields) and the upper right graph shows the distribution of the NPDE, with the density of the standard Gaussian distribution overlaid (semitransparent fields). In the lower left and right graphs, NPDE is plotted against time and predicted concentrations (DV), respectively. Solid upper and lower lines represent the NPDE of the observed 5th and 95th percentiles and semitransparent fields represent a simulation-based 95% confidence interval (CI) for the corresponding model-predicted percentiles. The solid middle line represents the median NPDE of the observation and the semitransparent middle field represents a simulation-based 95% CI for the median.

commonly used double-antigen ELISA may underestimate the existence of ATI in the presence of detectable IFX in serum (non-drug-tolerant assay). Drug concentrations used to develop the PPK model and obtained in our study were measured using a sandwich ELISA. Recent reports suggest that drug-tolerant techniques may offer a 9% increase in the ATI detection rate (Eser A, Primas C, Hauenstein S, Lockton S, Singh S, Reinisch W. Comparison of early measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab serum levels with standard trough analysis [Abstract]. Digestive Disease Week, 2013, Orlando, FL).

In this study, we used a parametric method, as did the 4 previously published studies that developed PPK models of IFX in patients with IBD, which we have evaluated in this study. It may be useful to explore this issue further using nonparametric methods, which, unlike parametric methods, make no assumptions or specifications about the shape of the distributions of the parameter values in the population studied (the estimated population model parameter distributions are discrete).³⁷ Also, new PPK analysis including other clinical covariates and inflammation biomarkers, such as fecal calprotectin, is needed to explain the observed intersubject and interoccasion variability and to ensure adequate individualized IFX exposure.

CONCLUSIONS

In conclusion, the high level of precision obtained in prediction-based diagnostics demonstrates that the model proposed by Fasanmade et al¹³ can be used to predict and individualize IFX doses in adult patients with IBD in our clinical setting (patients with CD and UC). However, simulation-based diagnostics provided unsatisfactory results mainly because NPDE failed to obey the normal distribution.

It would be helpful to have a more user-friendly PK software to support model-based strategies in clinical practice; further studies using a nonparametric approach are still needed.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are most grateful for technical assistance from C. M. Domingo, S. Jorquera, M. Losada, B. Lozano, N. José, E. Sánchez, and A. Tarrés. The authors also like to acknowledge the patients for their participation; this research would not have been possible without them.

REFERENCES

- Hanauer SB, Kornbluth AA, Messick J, et al. Clinical scenarios in IBD: optimizing the use of conventional and biologic agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:S1–S11.
- Infliximab Drug Information (Remicade)*. Janssen Biologics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. Accessed February 1, 2017.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:24–30.
- 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- α therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1–10.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009;58:492–500.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:987–995.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010;59:49–54.
- Vande Castele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:962–971.
- Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression

- and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1078–1085.
10. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:40–47.
 11. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:736–743.
 12. Martelli L, Olivera P, Roblin X, et al. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017;52:19–25.
 13. 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;33:946–964.
 14. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:1211–1228.
 15. 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;20:2247–2259.
 16. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:529–539.
 17. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit—a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005;79:241–257.
 18. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13:143–151.
 19. Comets E, Brendel K, Métré F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add on package for R. *Comput Methods Programs Biomed.* 2008;90:154–166.
 20. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2014. Available at: <http://www.R-project.org/>. Accessed February 1, 2017.
 21. Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H, et al. Contribution of infliximab population pharmacokinetic model for dose optimization in ulcerative colitis patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:104–105.
 22. Nguyen TH, Mouksassi MS, Holford N, et al. Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6:87–109.
 23. De Cock RF, Piana C, Krekels EH, et al. The role of population PK–PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:5–16.
 24. Ince I, de Wildt SN, Tibboel D, et al. Tailor-made drug treatment for children: creation of an infrastructure for data-sharing and population PK–PD modeling. *Drug Discov Today.* 2009;14:316–320.
 25. Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: the transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1068–1080.
 26. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1133–1139.
 27. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, et al. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:654–666.
 28. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut.* 2014;63:919–927.
 29. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:635–646.
 30. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimizing biological therapy. *Frontline Gastroenterol.* 2013;4:41–43.
 31. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1248–1254.
 32. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3475–3484.
 33. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2014;49:674–682.
 34. 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;45:933–940.
 35. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, et al. Application of population pharmacokinetic modeling for individualized infliximab dosing strategies in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:639–645.
 36. Brendel K, Comets E, Laffont C, et al. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res.* 2006;23:2036–2049.
 37. Jelliffe R, Neely M. *Individualized Drug Therapy for Patients. Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications.* 1st ed. Los Angeles, CA: Elsevier Inc.; 2017.

Capítol 2

Predictors of infliximab trough concentrations in inflammatory bowel disease patients using a repeated-measures design.

Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, Guardiola J, Bas J, Rodríguez-Moranta F, Serra K, Morandeira F, Colom H, Padullés N.

Therapeutic Drug Monitoring 2020 Feb;42(1):102-110.

Predictors of Infliximab Trough Concentrations in Inflammatory Bowel Disease Patients Using a Repeated-Measures Design

Eugènia Santacana, PharmD, Lorena Rodríguez-Alonso, MD,† Ariadna Padullés, PhD,* Jordi Guardiola, MD,† Jordi Bas, PhD,‡ Francisco Rodríguez-Moranta, PhD,† Katja Serra, MD,† Francisco Morandeira, BSc,‡ Helena Colom, PhD,§ and Núria Padullés, PhD**

Background and aims: Treating patients based on a treat-to-trough approach has been shown to be a cost-effective strategy for inflammatory bowel disease (IBD) patients who have become unresponsive to infliximab (IFX). However, the documented evidence for this is limited, and some controversy remains regarding the use of routine proactive therapeutic drug monitoring (TDM). To support routine TDM of IFX and regimen optimization in IBD patients, more in-depth knowledge of the covariates that affect the

pharmacokinetic (PK) variability of IFX is needed. The aim of this study was to identify the characteristics of the patient, disease, and treatments that influence IFX PK and exposure in our cohort of IBD patients using a repeated-measures design.

Methods: We performed a prospective observational study of adult IBD patients who received IFX between July 2013 and March 2017. We obtained repeated IFX trough concentration (C_{\min}) measurements and implemented a previously described population pharmacokinetic model to estimate individual clearance (CL). From the individual primary parameters, the area under the curve (AUC), half-life ($t_{1/2}$), and central elimination rate constant (K_{10}) were estimated. We performed a repeated-measures analysis to evaluate whether patient characteristics, disease status, concomitant immunosuppressive therapy, and immunogenicity are associated with IFX C_{\min} and PK parameters.

Results: We collected 429 C_{\min} measurements from 112 patients. The median of the C_{\min} values was 3.62 mg/L (1.47–6.02). Antibodies to IFX (ATI) were detected in 14 patients. The predicted median AUC was 28,421 mg/h/L (22,336–36,903). The median individual predicted CL, K_{10} , and $t_{1/2}$ values were 4.77 mL/kg/day (3.88–5.90), 0.09 days⁻¹ (0.08–0.12), and 12.22 days (9.49–14.87), respectively. IFX C_{\min} , AUC, CL, and K_{10} were significantly influenced by ATI and serum albumin concentrations. Moreover, body weight was significantly associated with AUC, CL, and K_{10} . Patients receiving concurrent immunosuppressive therapy had higher C_{\min} and AUC values and lower CL and K_{10} values than those treated with IFX monotherapy. We also observed high inpatient variability in C_{\min} values during the study period.

Conclusions: In this repeated-measures study in a population of IBD patients, we observed significant associations between ATI, serum albumin concentration, concomitant immunosuppressive therapy, body weight and gender, and IFX C_{\min} , and CL. The high PK variability observed in this study supports the need for proactive TDM to optimize the use of IFX as early as possible in IBD patients.

Key Words: infliximab, pharmacokinetics, inflammatory bowel disease

(*Ther Drug Monit* 2020;42:102–110)

BACKGROUND

Infliximab (IFX) is a chimeric immunoglobulin G (IgG) 1 monoclonal antibody (mAb) against tumor necrosis factor

Received for publication January 29, 2019; accepted June 12, 2019.

From the *Department of Pharmacy, Hospital Universitari de Bellvitge-HUB, Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat; †Department of Gastroenterology, Hospital Universitari de Bellvitge-HUB, L'Hospitalet de Llobregat; ‡Immunology, Hospital Universitari de Bellvitge-HUB, L'Hospitalet de Llobregat; and §Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona-UB, Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

This study was partly funded by grants from COFB 2013 (Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona) and from Agaur (2014 SGR 1650) (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya).

E. Santacana and L. Rodríguez-Alonso contributed equally as first authors to this work.

E. Santacana, L. Rodríguez-Alonso, H. Colom, A. Padullés, J. Guardiola, and N. Padullés designed the study, performed the analysis, interpreted the data, and drafted the manuscript. F. Rodríguez-Moranta and K. Serra made substantial contributions to the interpretation of the data and critically reviewed the manuscript for scientific content. J. Bas and F. Morandeira performed the infliximab and anti-infliximab antibody measurements, made substantial contributions to the interpretation of the data, and critically reviewed the manuscript for scientific content.

J. Guardiola has served as a speaker for Abbvie, Takeda, MSD, General Electric, Kern Pharma, and Pfizer, and has received Investigator Research Grants from MSD, General Electric, and Kern Pharma. F. Rodríguez-Moranta has served as a speaker for Abbvie, Takeda, and MSD. The remaining authors declare no conflict of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.drug-monitoring.com).

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari de Bellvitge, and all patients gave written informed consent.

H. Colom and N. Padullés are joint last authors.

Correspondence: Núria Padullés, PhD, Pharmacy Department, Hospital Universitari de Bellvitge-Idibell, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: npadulles@bellvitgehospital.cat).

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

alpha (TNF α). It was approved in the late 1990s for the treatment of Crohn disease (CD) and is now also indicated for ulcerative colitis (UC) at a dose of 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6 and then every 8 weeks. IFX binds soluble and cell-surface TNF α , inhibiting the interaction between TNF α and its cell-surface receptor, thereby neutralizing the inflammatory effects of TNF α .

Although IFX is generally highly effective, it occasionally fails, either because of primary nonresponse or as secondary loss of response. Around 30% of inflammatory bowel disease (IBD) patients do not respond to the initial treatment,^{1,2} and up to 40% of patients who initially benefited from anti-TNF α treatment develop intolerable adverse events or loss of response during the scheduled maintenance treatment.^{2–4} Loss of response is associated with disease flares, a need for hospitalization and surgical intervention, increasingly limited therapeutic options, and a decline in quality of life.^{1–5} IFX follows an exposure–response relationship,^{4,6–12} and some practitioners recommend a combination of therapeutic drug monitoring (TDM) and a “treat-to-target” strategy for managing IBD patients.^{13–15} Performing TDM of biopharmaceuticals after induction helps to identify the patients who are at risk of a loss of response and can guide dosage regimen adaptation to achieve adequate individualized drug exposure.^{16,17} Based on current evidence, the *American Gastroenterological Association* recently recommended considering optimal IFX trough concentrations (C_{\min}) of ≥ 5 mg/L.¹⁸ However, the therapeutic trough is a dynamic value that depends on individual patient characteristics, phase of intervention, treatment target, and phase of disease activity.¹⁹ Indeed, it has been suggested that achieving mucosal healing requires a higher IFX C_{\min} than that needed to normalize inflammatory biomarkers such as fecal calprotectin and/or C-reactive protein (CRP).^{16,18,20} In addition, despite achieving adequate trough concentrations, some patients with ongoing inflammation require a higher target cutoff than others. Thus, some practitioners recommend a more personalized approach.⁵ One of the objectives of personalized medicine is to identify the predictors of response to treatment in each patient, to individualize dosage.²¹

Ryman and Meibohm²² recently outlined a series of product- and patient-specific factors that modulate the pharmacokinetics (PK) of mAbs. In addition, other studies suggest that the most important determinants of IFX PK in IBD patients are inflammatory status (serum albumin concentration and CRP concentration are used as markers of elevated IgG turnover), immunogenicity [development of antibodies to IFX (ATI)], body weight, and concomitant immunosuppressive therapy.^{23–28}

Although the PK parameters of IFX are highly variable, many mAbs used in therapy exhibit similar PK behavior, analogous to that of endogenous IgG molecules. The median estimated central volume of distribution for the general population has been reported to be 3.1 (2.4–5.5) L and 2.8 (1.3–6.8) L in the central and peripheral compartments, respectively.²⁹ mAb clearance (CL) typically ranges from 0.2 to 0.5 L/day, either with linear mAb elimination

characteristics or when target-mediated drug disposition processes are saturated.^{22,29,30} Also, previous studies have found that IFX CL varies between different patient populations (CD and UC patients have higher CL than rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients)³¹ and between patients with differing clinical status.¹⁹

The high PK variability of IFX and the need to individualize regimens, especially in patients with loss of response, have driven practitioners to implement anti-TNF α TDM and individualized dose adjustment. To support routine TDM of IFX and regimen optimization in IBD patients, more in-depth knowledge of the covariates that affect its PK is needed. The aim of this study was to identify patient, disease, and treatment characteristics that influence IFX C_{\min} and CL in our cohort of IBD patients using a repeated-measures design.

We obtained repeated IFX C_{\min} and ATI measurements from our cohort of IFX-treated IBD patients and implemented a previously published population pharmacokinetic (PPK) model²⁴ to estimate individual clearance. We then evaluated the effect of patient characteristics, disease status, concomitant immunosuppressive therapy, and ATI on the C_{\min} and CL of IFX using a repeated-measures analysis.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

We performed a prospective observational study of adult patients with IBD who received IFX between July 2013 and March 2017. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari de Bellvitge, and all patients gave written informed consent to participate. All patients received 5 mg/kg of IFX as an intravenous infusion (Remicade; MSD, Leiden, the Netherlands) at weeks 0, 2, and 6 (induction phase) and, thereafter, every 8 weeks or as an intensified schedule, depending on their clinical response (maintenance phase). Blood samples were collected under steady-state conditions at the end of the dosing interval (ie, at least 98 days after the last dosage change). We obtained repeated IFX C_{\min} and ATI measurements over time according to a repeated-measures design. During the blood sampling visit, we also recorded data on demographic variables, disease location and severity, CRP, serum albumin concentration, use of concomitant immunosuppressive therapy, and cigarette smoking.

On each occasion, observed IFX C_{\min} values were used to estimate CL using a population PK model previously developed by Fasanmade et al²⁴ and implemented using the nonlinear mixed-effects (LMEs) modeling computer program version 7.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD). The method of maximum a posteriori probability was used to estimate the individual CL based on the observed IFX C_{\min} and individual values of ATI, albumin, weight, and concomitant immunosuppressive therapy; the population PK parameters were used as prior distribution according to the method described in our previous study.¹⁷ From the individual primary parameters, the area under the curve (AUC), half-life ($t_{1/2}$), and central elimination

rate constant (K_{10}) were estimated using Phoenix–WinNonlin software.³²

Measurement of Infliximab Trough Concentration and Anti-Infliximab Antibodies

Peripheral blood samples were collected by venipuncture in 10-mL vacutainer tubes. They were allowed to clot for 1 hour at room temperature and centrifuged at 2000g for 10 minutes. Serum was stored at -20°C until testing, for no more than 15 days. In addition, aliquots were stored at -80°C for eventual retesting purposes. We measured serum IFX C_{\min} using a commercially available validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Promonitor; Grifols, Sant Cugat del Vallès, Spain), according to the manufacturer's instructions. This is a capture ELISA in which TNF α is bound to specific antibodies linked to the microtiter plate. Serum IFX binds to TNF α and is detected by an anti-F(ab')₂-IFX, HRP-labeled antibody. This kit has a CE-label, according to Directive 97/98/CE. The lower limit of quantification was 0.035 mg/L. The interassay and intraassay imprecision, expressed as the coefficient of variation (CV %), was <12% and <7%, respectively, as stated by the manufacturer. We used the kit's dilution buffer to dilute the samples that had a C_{\min} concentration higher than the assay's upper limit of quantification. Serum concentrations of ATI were measured using a validated double-antigen ELISA, based on their capture by IFX-coated microplates and detection by peroxidase-coupled IFX (Promonitor; Grifols). This system detects free circulating ATI. The lower limit of quantification was 2 AU/mL.

Statistical Analysis

R version 3.4.0 was used for database management and statistical analysis.³³ We expressed categorical variables as the number of cases, the percentage with respect to the total for each category, and the number of available data points. Continuous variables were expressed as the mean, median, SD, quartiles, and the number of available data points. We also determined the percentage of the C_{\min} values lower than 5 mg/L in each category.

To identify factors associated with IFX C_{\min} , AUC, CL, and K_{10} , we performed a LME analysis, using the lme4 package³⁴ for R.³³ This approach accounts for clustered data for the same person (eg, repeated IFX C_{\min} measurements over time). We created LME models, adjusting for subject-specific random intercepts. To show the magnitude of the association, we calculated regression coefficients (β) corresponding to the fixed effects, their corresponding 95% confidence intervals (CIs), and P values. We also checked the assumption of normality. Full models were built by adding covariates one at a time; if the estimated altered effect was >10%, this information was included in the model. Covariates considered for inclusion as fixed effects were those that were significantly associated with IFX C_{\min} in previous studies.^{23–28} These included age, ATI, serum albumin concentration, CRP, sex, concomitant immunosuppressive therapy, time for concomitant immunosuppressive therapy initiation, cigarette smoking, diagnosis, and weight without interaction. For subgroup

analysis, models were stratified by ATI status and concomitant immunosuppressive therapy. Models were repeated for each outcome (IFX C_{\min} , AUC, CL, and K_{10}).

RESULTS

Patient Characteristics, IFX Exposure, and PK Parameters

Our study included a total of 112 patients (45% women), including 72 cases of CD (64%) and 40 cases of UC (36%). We analyzed a total of 429 IFX C_{\min} and ATI values obtained during the maintenance phase (1–9 values per patient). The patients' characteristics are presented in Table 1. The mean age at the time of IFX initiation was 42.3 ± 15.5 years. Although IFX was administered to the patients using various dosing regimens (dose range: 5–10 mg/kg every 4–10 weeks), the most common dose was 5 mg/kg every 8 weeks. Eighty patients (71.4%) received concomitant immunosuppressive therapy at inclusion. The median serum albumin concentration in the samples was 4.4 g/dL (4.1–4.6), with a median CRP concentration of 1.8 mg/L (1.0–4.9).

The median observed C_{\min} during the study was 3.62 mg/L (1.47–6.02). The median predicted AUC was 28,421 mg/h/L (22,336–36,903). The median population estimates of CL, K_{10} , and $t_{1/2}$ were 4.77 mL/kg/day (3.88–5.90), 0.09 days⁻¹ (0.08–0.12), and 12.22 days (9.49–14.87), respectively. The distribution of C_{\min} , according to the covariates analyzed, is shown in Figure 1 and the corresponding descriptive statistics in Table 2 (see **Tables 1 and 2, Supplemental Digital Content**, <http://links.lww.com/TDM/A349>).

TABLE 1. Patient Characteristics

Characteristic	No. of Samples: 429 (n = 112 Patients)
Body weight (kg)†	
Mean (SD)	72.24 (16.00)
Median (Q1–Q3)	71.70 (58.40–83.32)
CRP (mg/L)†	
Mean (SD)	5.03 (11.80)
Median (Q1–Q3)	1.80 (1.00–4.90)
Albumin (g/dL)†	
Mean (SD)	4.35 (0.36)
Median (Q1–Q3)	4.40 (4.10–4.60)
Age at initiation of IFX therapy (yr)*	
Mean (SD)	42.27 (15.54)
Median (Q1–Q3)	40.35 (30.19–53.68)
Cigarette smoking, n (%)*	18 (16)
Female/male, n (%)*	50 (44.64)/62 (55.36)
CD/UC, n (%)*	72 (64)/40 (36)
Fistulizing CD, n (%)*	35 (48.6)
Concomitant immunosuppressive therapy, n (%)†	319 (74.36)
Intensified IFX, n (%)†	164 (38)

*At inclusion.

†At blood sampling.

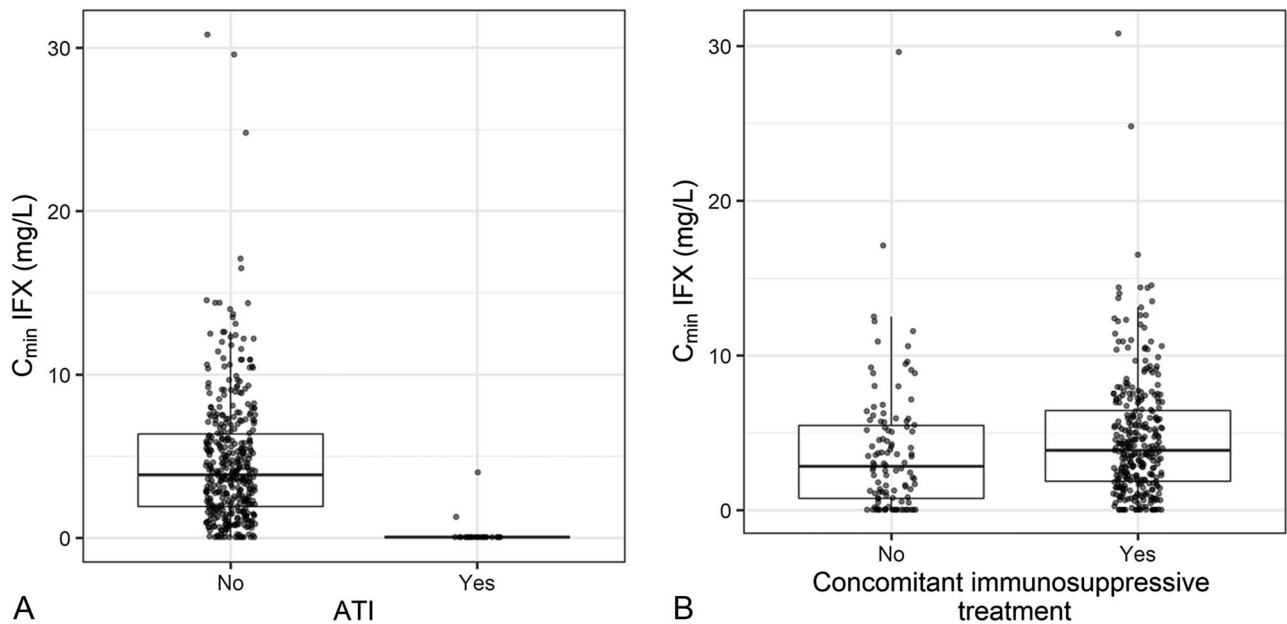


FIGURE 1. Boxplots of IFX C_{min} values grouped by ATI status (A) and immunosuppressive therapy coadministration (B).

ATI was detected in 27 samples, corresponding to 14 patients, of whom 9 (64.3%) ceased IFX therapy. Remarkably, in almost all samples, ATI was detected with IFX drug levels below the limit of quantification, whereas only 1 of 27 (3.7%) samples was found to have quantifiable drug levels (Fig. 1A). Moreover, CL and K_{10} were higher in patients with detectable ATI; in line with these observations, patients with undetectable ATI (<2 AU/mL) had a higher $t_{1/2}$.

The median IFX C_{min} and AUC values were slightly higher in the CD cohort [3.72 mg/L (1.45–6.70) and 29,202 mg/h/L (22,246.50–37,429.50), respectively] than in the UC cohort [3.35 mg/L (1.54–5.64) and 27,517.50 mg/h/L (22,408.75–36,241.00), respectively], but we found no significant differences in CL, K_{10} , or $t_{1/2}$ between the 2 diagnoses.

The median C_{min} and AUC values were 3.87 mg/L (1.88–6.44) and 29,474 mg/h/L (23,730–37,991), respectively, in samples from patients receiving concomitant immunosuppressive treatment and 2.83 mg/L (0.76–5.48) and 24,608 mg/h/L (17,601–33,128), respectively, in samples from patients not receiving concomitant immunosuppressive therapy (Fig. 1B). Although only 8.2% of patients receiving concurrent immunosuppressive therapy tested positive for ATI, this percentage was 24.1% in patients receiving IFX monotherapy. In addition, patients who were not receiving concomitant immunosuppressive therapy had a higher CL and K_{10} and a lower $t_{1/2}$ than those receiving concomitant immunosuppressive therapy.

The relationship between C_{min} and albumin, CRP, and weight was analyzed by dividing albumin, CRP, and weight into quartiles (Figs. 2A–C). C_{min} was highly variable across the quartiles. In addition, median C_{min} increased as albumin increased and CRP decreased, while the percentage of samples with C_{min} <5 mg/L decreased (Figs. 2A, B and Table 2). Patients weighing 58.4–71.7 kg

had a higher C_{min} , a lower percentage of C_{min} <5 mg/L, and a lower CL than those weighing <58.4 kg or >71.7 kg (Fig. 2C).

Association Between Covariates and IFX C_{min} , AUC, CL, and K_{10}

We performed an LME analysis to identify covariates that influence IFX C_{min} (models 1, 2, and 3), AUC (models 4, 5, and 6), CL (models 7, 8, and 9), and K_{10} (models 10, 11, 12). Models 1, 4, 7, and 10 included all samples; models 2, 5, 8, and 11 included only samples with undetectable ATI, and models 3, 6, 9, and 12 included only samples from patients receiving concomitant immunosuppressive therapy. Results from the LME models are presented in **Supplemental Digital Content** (see **Tables 3 and 4**, <http://links.lww.com/TDM/A349>). In model 1, IFX C_{min} was significantly associated with ATI, male sex, and albumin. The presence of ATI was associated with significantly lower C_{min} (β -4.46, 95% CI, -6.02 to -2.91; P < 0.001), and notably, almost all ATI-positive patients had undetectable drug levels. Higher albumin was associated with significantly higher C_{min} (β 2.03, 95% CI, 0.93–3.12; P < 0.001). In addition, C_{min} was lower among men than women (β -2.46, 95% CI, -3.51 to -1.42; P < 0.001). Concomitant immunosuppressive therapy and body weight were not significantly associated with C_{min} in model 1. Excluding ATI-positive samples (model 2), C_{min} was significantly associated with male sex (β -2.62, 95% CI, -4.08 to -1.16; P < 0.001), body weight (β 0.05, 95% CI, 0.01–0.09; P = 0.029), and albumin (β 2.36, 95% CI, 1.06–3.67; P < 0.001). Analyzing only the samples of patients receiving concomitant immunosuppressive therapy treatment (model 3), we also found a significant association between serum albumin concentration and C_{min} (β 2.22, 95%

TABLE 2. Median (IQ1–IQ3) Values of Infliximab Trough Concentrations and PK Parameters as a Function of Serum Albumin Concentration, CRP, Body Weight, Diagnosis, Immunogenicity, and Concomitant Immunosuppressive Therapy

All Samples (n = 429)	C_{\min} (mg/L)* 3.62 (1.47–6.02)	CL (mL/kg/day) 4.77 (3.88–5.90)	K_{10} (days ⁻¹) 0.09 (0.08–0.12)	
Categorical variables				
Diagnosis				
CD (n = 279)	3.72 (1.45–6.70)	4.77 (3.74–6.18)	0.09 (0.07–0.12)	
UC (n = 150)	3.35 (1.54–5.64)	4.73 (4.08–5.68)	0.09 (0.08–0.11)	
ATI				
<2 (n = 402)	3.84 (1.91–6.36)	4.64 (3.77–5.63)	0.09 (0.07–0.11)	
≥2 (n = 27)	0.04 (0.04–0.04)	9.68 (8.81–10.25)	0.19 (0.17–0.20)	
Concomitant immunosuppressive therapy				
Yes (n = 319)	3.87 (1.88–6.44)	4.59 (3.68–5.62)	0.09 (0.07–0.11)	
No (n = 110)	2.83 (0.76–5.48)	5.36 (4.33–7.48)	0.10 (0.08–0.14)	
	C_{\min} (mg/L)*	CL (mL/kg/day)	K_{10} (days ⁻¹)	$C_{\min} < 5$ mg/L (%)
Categorized continuous variables				
Serum albumin concentration (g/dL)				
2.3–4.1	2.47 (0.86–5.29)	4.27 (3.48–5.21)	0.12 (0.09–0.14)	72.81
4.1–4.4	3.36 (1.45–5.48)	4.77 (3.86–5.70)	0.09 (0.08–0.11)	70.75
4.4–4.6	4.01 (2.69–6.40)	4.31 (3.71–5.36)	0.09 (0.07–0.10)	61.29
4.6–5.4	4.01 (2.69–6.40)	4.01 (3.19–4.89)	0.08 (0.06–0.10)	48.00
C-reactive protein (mg/L)				
0–1	4.36 (1.98–7.00)	4.01 (3.19–4.89)	0.08 (0.07–0.10)	54.00
1–1.8	3.59 (1.08–5.46)	4.75 (3.72–6.21)	0.09 (0.07–0.12)	69.57
1.8–4.9	3.62 (2.19–6.12)	4.79 (4.22–5.54)	0.09 (0.08–0.11)	67.31
4.9–170	2.43 (0.99–5.23)	5.62 (4.25–6.71)	0.11 (0.08–0.13)	71.70
Body weight (kg)				
40–58.4	2.93 (1.07–5.81)	5.68 (5.00–6.88)	0.11 (0.09–0.13)	70.37
58.4–71.7	4.14 (2.04–7.35)	4.52 (3.82–5.54)	0.09 (0.07–0.11)	58.88
71.7–83.3	4.60 (3.77–5.73)	4.60 (3.77–5.73)	0.09 (0.07–0.12)	63.55
83.3–122	4.27 (3.48–5.21)	4.27 (3.48–5.21)	0.09 (0.07–0.11)	63.55

* C_{\min} : IFX trough levels.CL, clearance; K_{10} , constant rate of elimination.

CI, 0.88 to 3.56; $P < 0.001$). C_{\min} was also significantly associated with ATI, body weight, and sex in this model.

In model 4, AUC was significantly associated with ATI, albumin, and weight. The presence of ATI ($\beta -14,553.47$, 95% CI, $-18,566.22$ to $-10,540.71$; $P < 0.001$) was associated with a significantly lower AUC, and higher values for albumin and weight were associated with a significantly higher AUC ($\beta 7516.11$, 95% CI, 4735.97 – $10,296.25$; $P < 0.001$, and $\beta 176.95$, 95% CI, 82.17 – 271.72 ; $P < 0.001$, respectively). We obtained the same results for models 5 and 6. Concomitant immunosuppressive therapy was not significantly associated with AUC, but a positive tendency was observed in models 4 and 5. The results for these models are shown in **Supplemental Digital Content** (see **Table 3**, <http://links.lww.com/TDM/A349>).

CL was significantly associated with ATI, albumin, concomitant immunosuppressive therapy, and body weight (model 7). Concomitant immunosuppressive therapy ($\beta -0.70$, 95% CI, -1.06 to -0.33 ; $P < 0.001$), serum albumin

concentration ($\beta -1.53$, 95% CI, -1.93 to -1.13 ; $P < 0.001$), and body weight ($\beta -0.03$, 95% CI, -0.05 to -0.02 ; $P < 0.001$) were associated with a lower CL, and the presence of ATI ($\beta 3.13$, 95% CI, 2.54 – 3.72 ; $P < 0.001$) was associated with a higher CL. K_{10} was also associated with ATI, albumin, concomitant immunosuppressive therapy, and body weight (model 10). As with CL, concomitant immunosuppressive therapy ($\beta -0.01$, 95% CI, -0.02 to -0.01 ; $P < 0.001$), albumin ($\beta -0.03$, 95% CI, -0.04 to -0.02 ; $P < 0.001$), and body weight ($\beta -0.00$, 95% CI, -0.00 to -0.00 ; $P = 0.017$) were associated with a lower K_{10} , and the presence of ATI ($\beta 0.06$, 95% CI, 0.05 – 0.07 ; $P < 0.001$) was associated with a higher K_{10} . Analyzing only samples with undetectable ATI and those from patients receiving concomitant immunosuppressive therapy, increasing albumin values were also independently associated with a lower CL (models 8 and 9) and K_{10} (models 11 and 12) (see **Table 4, Supplemental Digital Content**, <http://links.lww.com/TDM/A349>).

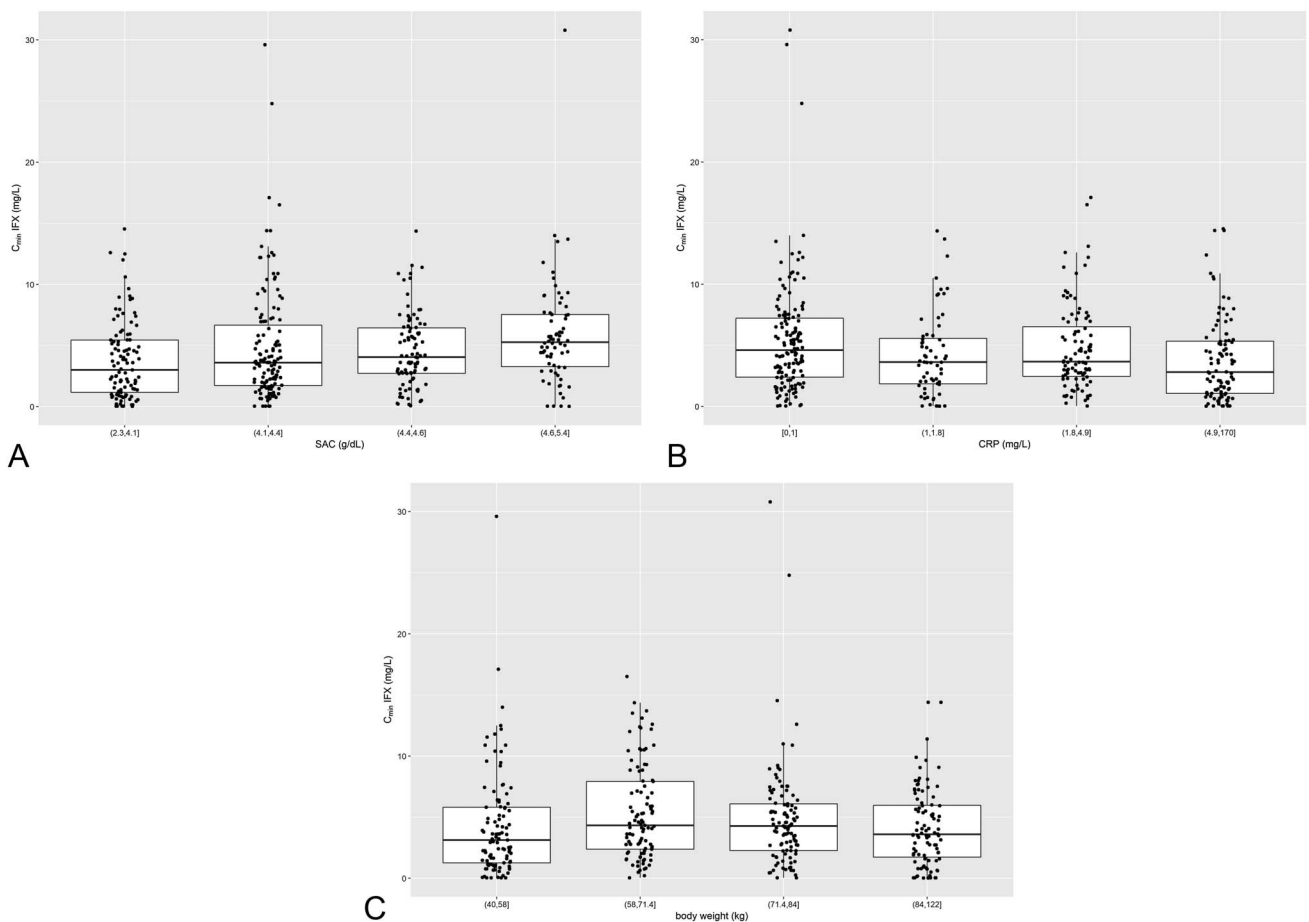


FIGURE 2. Boxplots of IFX C_{\min} values stratified by quartiles of albumin (A), C-reactive protein (B), and body weight (C). SAC, serum albumin concentration.

DISCUSSION

Recently, various studies have indicated that a treat-to-trough strategy may be beneficial in the treatment of IBD patients^{15,18,35,36} because this has been found to be cost-effective for those patients who have lost responsiveness to IFX.^{37,38} Proactive TDM may also improve clinical outcomes beyond those of reactive TDM alone, although the evidence for this is limited and controversy remains regarding the routine use of proactive TDM of IFX.^{14,39–42}

It has been postulated that intersubject and interoccasion variability of IFX response could be explained by covariates such as albumin, ATI, inflammatory status, weight, sex, or concomitant immunosuppressive therapy.^{22–24,26,28,35,43,44} In addition, because of the large interpatient and inpatient variability in the PK of IFX, the Monitoring of monoclonal Antibodies Group in Europe (MAGE) recommends measuring consecutive trough concentrations (once every 3–6 months unless clinical signs of loss of response arise).¹⁵ As per standard clinical practice at the Hospital Universitari de Bellvitge, proactive TDM and maximum a posteriori probability Bayesian forecasting is performed in all IFX-treated patients with IBD. Clinical practice in our center allowed us to examine the effect of all these factors on IFX exposure and PK parameters in this study in our cohort of IBD patients: our aim was to

promote proactive TDM and personalized IFX dosing in these patients. In our population, the percentage of patients who developed ATI (12.5%) was similar to that in previous reports.⁴⁵ We investigated potential predictors of the decrease in IFX C_{\min} and AUC and found that ATI is a significant negative factor (see results for models 7 and 10: ATI positivity was associated with higher CL and K_{10}). Although there is a well-established relationship between ATI development, low IFX C_{\min} , and increased CL,^{2,22,24,43,44} there are no data on the IFX AUC–immunogenicity relationship in real-life populations. In addition, this is the first study that uses a repeated-measures design to investigate potential predictors of IFX exposure, CL, and K_{10} . Individual estimates of IFX CL and K_{10} were higher in patients who tested positive for ATI (9.48 mL/kg/day and 0.19 days⁻¹, respectively) than in ATI-negative patients (4.93 mL/kg/day and 0.10 days⁻¹, respectively). Moreover, $t_{1/2}$ was 113% higher in ATI-negative patients than in ATI-positive patients. Therefore, regular monitoring of C_{\min} and ATI, and early identification of ATI-positive patients, is mandatory for effective IBD treatment.

It is widely known that the risk of developing ATI can be reduced by concomitant immunosuppressive therapy,^{26,46} and it has been proposed that additional concomitant immunosuppressive therapy could be used to eliminate ATI.⁴⁷ In

our study, patients who received concurrent immunosuppressive therapy throughout blood sampling had a higher C_{\min} and AUC than those who did not (4.63 versus 3.76 mg/L and 30,996.95 versus 26,134.81 mg/h/L, respectively). The percentage of ATI-positive patients was lower among patients receiving concurrent immunosuppressive therapy than among patients receiving IFX monotherapy. Moreover, concomitant immunosuppressive therapy significantly influenced CL and K_{10} in ATI-negative patients in models 8 and 11, respectively.

It is also accepted that proteolytic degradation can be affected by disease inflammatory state. Serum albumin concentration and CRP levels have been identified as predictors for mAb CL. Low albumin is accompanied by increased mAb CL and protein turnover and reduced mAb exposure.⁴⁸

IFX C_{\min} , AUC, CL, and K_{10} were significantly influenced by albumin in our cohort of patients. Higher serum albumin concentration intervals are correlated with decreased CL and K_{10} , and consequently, the percentage of samples with $C_{\min} < 5$ mg/L was lower when albumin was higher (48% when albumin > 4.5 g/L and 73% when albumin < 4.1 g/L) (Fig. 2A). These results are in agreement with those of previous studies.^{23,24,43,44} In addition, several studies have shown that detectable C_{\min} is associated with higher rates of endoscopic improvement and clinical remission and lower CRP levels.^{6,7} However, although serum albumin concentration is strongly correlated with mAb CL, the correlation between CRP and the catabolic turnover of IgG is weaker.²² In this study, lower CRP levels were correlated with decreased CL and K_{10} , and in addition, the percentage of samples with $C_{\min} < 5$ mg/L was lower at lower levels of CRP (54% when CRP < 1 mg/L; 67% when CRP > 4.8 mg/L) (Fig. 2B).

It has previously been shown that nonspecific catabolic degradation of mAbs differs between patient groups with different diseases.²² In our study, CD patients achieved a C_{\min} of 4.66 ± 4.37 mg/L, whereas those with UC had a slightly lower C_{\min} of 3.94 ± 3.17 mg/L. Moreover, the CL of IFX in CD patients was similar to that in UC patients (Table 2). Further studies with more data around the peak are required for a definitive conclusion.

There is no consistent published evidence regarding the effects of sex and body weight on IFX C_{\min} and AUC or on its PK parameters such as CL and K_{10} . In our results, sex was significantly associated with C_{\min} (men had a lower IFX C_{\min} than women), but this correlation was not significant for AUC, CL, or K_{10} (see **Tables 3 and 4, Supplemental Digital Content**, <http://links.lww.com/TDM/A349>). There is little evidence about the influence of body weight on IFX exposure.^{49,50} In our study, body weight was only significantly associated with C_{\min} in samples with undetectable ATI (model 2) and in samples from patients receiving concomitant immunosuppressive treatment (model 3). Patients weighing between 58.4 and 71.7 kg had a higher C_{\min} than those in the other groups (Fig. 2C). Body weight was significantly associated with CL in models 7, 8, and 9 and with K_{10} in model 10. Although some patient- and disease-related factors have been linked to variability in mAb CL, the influence of obesity on IFX

CL is poorly understood. Because adipose tissue is responsible for secreting proinflammatory cytokines, changes in CL could be expected in this group of patients.^{29,50} Moreover, patients with a lower body weight (< 58.4 kg) had a lower IFX C_{\min} . Further studies are required to evaluate whether it would be appropriate to use standard body weight dosing in underweight IBD patients.

It has been suggested that greater efficiency might be achieved by increasing the dose without changing the dosing frequency; this is because achieving a high C_{\max} would be more important in patients with a loss of response.² However, no peak concentrations were available to externally validate the model used, and differences in C_{\max} as a function of diagnosis, presence of ATI, or concomitant immunosuppressive therapy could not be assessed. This is an important issue for future analyses.

This study has some other limitations. First, the commonly used double-antigen ELISA may underdetect ATI in the presence of detectable IFX in serum. Second, although we used a parametric method to estimate PK parameters in this study, further exploration of the PK parameters using nonparametric methods would be helpful: unlike parametric methods, nonparametric methods make no assumptions or specifications regarding the shape of the distributions of the parameter values in the population studied. Third, because this study was based on data from routine TDM, only trough concentrations of IFX were available, and we were not able to assess the accuracy and precision of the predicted AUC values. Furthermore, in future studies, it would be beneficial to analyze the optimal time to initiate concomitant immunosuppressive treatment. Finally, because our study primarily had a pharmacokinetic focus, it was not designed to assess clinical efficacy; however, because C_{\min} was lower and CL was higher with higher CRP values and given the observed effects of serum albumin concentration on IFX exposure and CL, an important priority for the future is to perform nonparametric PK/PD modeling studies to evaluate the influence of inflammation biomarkers on intersubject and interoccasion variability of IFX PK. Furthermore, future studies should also evaluate whether disease severity, measured by CRP, fecal calprotectin, or changes in TNF α -induced inflammation have an independent effect on IFX CL.

CONCLUSIONS

In conclusion, in this repeated-measures study in a population of IBD patients, we observed a significant association between ATI, serum albumin concentration, concomitant immunosuppressive therapy, body weight, sex, and IFX C_{\min} and CL. The results of the current study provide crucial information as a starting point for population model development in the target population to be used as a support tool during TDM. Indeed, our LME models could explain a large proportion of the variance of IFX C_{\min} and AUC ($R^2 = 0.533$ and $R^2 = 0.711$, respectively) and an even higher proportion of the variance of CL ($R^2 = 0.831$) and K_{10} ($R^2 = 0.826$). The high variability of IFX C_{\min} and CL observed in this study supports the need to

perform proactive TDM to achieve early-dose optimization of IFX in IBD patients, according to patient and disease characteristics. Further studies are needed to provide more data on how the variability of IFX PK is influenced by disease status, body weight, and time to initiation of concomitant immunosuppressive therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for technical assistance from C. M. Domingo, S. Jorquera, M. Losada, B. Lozano, N. José, E. Sánchez, and A. Tarrés. The authors thank our colleagues from IDIBELL Statistical Advisory Service for their support. The authors acknowledge the patients for their participation; this research would not have been possible without them.

REFERENCES

- Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:182–197.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:24–30.
- 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- α therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1–10.
- Hendy P, Hart A, Irving P. Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: a practical guideline. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7:122–128.
- Mitchell RA, Shuster C, Shahidi N, et al. The utility of infliximab therapeutic drug monitoring among patients with inflammatory bowel disease and concerns for loss of response: a retrospective analysis of a real-world experience. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:5203898.
- Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–1254.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59:49–54.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987–995.
- Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:962–971.
- Lee LYW, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1078–1085.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:40–48.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:736–743.
- Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:310–318.
- Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320–1329.e3.
- Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, et al. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017;9:101–111.
- Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol*. 2015;15:178.
- 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;40:120–129.
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827–834.
- Zhou H, Theil FP, eds. *ADME and Translational Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Therapeutic Proteins: Applications in Drug Discovery and Development*. Hoboken, NJ: Wiley; 2016:129.
- Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2014;49:674–682.
- Jelliffe R, Neely M, eds. *Individualized Drug Therapy for Patients. Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications*. 1st ed. Los Angeles, CA: Elsevier Inc; 2017.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6:576–588.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:297–308.
- 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;33:946–962.
- Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:704–707.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–1231.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–1395.
- Khanna R, Sattin BD, Afif W, et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:447–459.
- Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:633–659.
- Davda JP, Dodds MG, Gibbs MA, et al. A model-based meta-analysis of monoclonal antibody pharmacokinetics to guide optimal first-in-human study design. *MAbs*. 2014;6:1094–1102.
- Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals*. 2014;42:177–183.
- Certara LP. Phoenix 7.0.0.2735. WinNonlin Copyright 1998–2012.
- R Core Team. *R. A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014. Available at: <http://www.R-project.org/>.
- Bates D, Mächler M, Bolker BM, et al. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67:1–48.
- Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American gastroenterological association institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153:835–857.e6.
- Mitrev N, Vande Casteele N, 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;46:1037–1053.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919–927.
- Martelli L, Olivera P, Roblin X, et al. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2017;52:19–25.
- Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, et al. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1996–2003.
- Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proac-

- tive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1580–1588.e3.
41. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:804–810.
 42. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of adalimumab is associated with better long-term outcomes compared to standard of care in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2019. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz018.
 43. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1211–1228.
 44. 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;20:2247–2259.
 45. Hanauer SB, Feagan BR, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541–1549.
 46. Vande Castele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: adding value to current practice. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(suppl 3):S39–S50.
 47. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:444–447.
 48. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:635–646.
 49. Cañete F, Mañosa M, Clos A, et al. Review article: the relationship between obesity, bariatric surgery, and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:807–816.
 50. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7868–7881.

Supplementary Table 1. Categorical variables. Mean (SD) and Median (IQ1-IQ3) infliximab trough concentrations and pharmacokinetic parameters as a function of diagnosis, immunogenicity, and concomitant immunosuppressive therapy.

Parameter (units)	All samples (n = 429)	CD (n = 279)	UC (n = 150)	Undetectable ATI (n = 402)	Detectable ATI (n = 27)	Without IMM (n = 110)	With IMM (n = 319)
C_{min} (mg/L)	4.40 (4.01)	4.66 (4.37)	3.94 (3.17)	4.69 (3.98)	0.23 (0.79)	3.76 (4.23)	4.63 (3.91)
	3.62 (1.47-6.02)	3.72 (1.45-6.70)	3.35 (1.54-5.64)	3.84 (1.91-6.36)	0.04 (0.04-0.04)	2.83 (0.76-5.48)	3.87 (1.88-6.44)
AUC (mg/h/L)	29750.25 (10961.73)	29902.59 (10664.33)	29466.88 (11525.67)	30872.20 (10339.65)	13045.64 (4462.37)	26134.81 (11638.86)	30996.95 (10450.41)
	28421.00 (22336.00-36903.00)	29202.00 (22246.50-37429.50)	27517.50 (22408.75-36241.00)	29298.00 (23265.25-37454.25)	12400.00 (11705.50-13613.50)	24607.50 (17600.50-33128.25)	29474.00 (23730.00-37990.50)
CL (mL/kg/day)	5.21 (1.96)	5.23 (2.05)	5.18 (1.80)	4.93 (1.63)	9.48 (1.50)	6.07 (2.33)	4.92 (1.73)
	4.77 (3.88-5.90)	4.77 (3.74-6.18)	4.73 (4.08-5.68)	4.64 (3.77-5.63)	9.68 (8.81-10.25)	5.36 (4.33-7.48)	4.59 (3.68-5.62)
K_{10} (days ⁻¹)	0.10 (0.04)	0.10 (0.04)	0.10 (0.04)	0.10 (0.03)	0.19 (0.03)	0.12 (0.05)	0.10 (0.03)
	0.09 (0.08-0.12)	0.09 (0.07-0.12)	0.09 (0.08-0.11)	0.09 (0.07-0.11)	0.19 (0.17-0.20)	0.10 (0.08-0.14)	0.09 (0.07-0.11)
$t_{1/2}$ (days)	12.47 (4.32)	12.63 (4.56)	12.18 (3.84)	12.91 (4.10)	6.05 (1.55)	11.14 (3.95)	12.94 (4.36)
	12.22 (9.49-14.87)	12.36 (9.40-15.24)	12.01 (9.66-14.25)	12.69 (10.14-15.20)	5.55 (5.29-6.09)	11.31 (8.32-14.02)	12.64 (10.02-15.41)

CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis; ATI: antibodies to infliximab; IMM: concomitant immunosuppressive therapy; C_{min} : IFX trough levels; AUC: area under the curve; CL: clearance; K_{10} : elimination rate constant; $t_{1/2}$: half-life.

Supplementary Table 2. Categorized continuous variables. Mean (SD) and Median (IQ1-IQ3) values of Infliximab concentrations and pharmacokinetic parameters as a function of serum albumin concentration, C reactive protein and weight.

	SAC (g/dL)			CRP (mg/L)			Weight (kg)					
	(2.3, 4.1] g/dL	(4.1, 4.4] g/dL	(4.4, 4.6] g/dL	(4.6,5.4] g/dL	[0,1] mg/L	(1,1.8] mg/L	(1.8,4.9] mg/L	(4.9,170] mg/L	(40,58.4] kg	(58.4,71.7] kg	(71.7,83.3] kg	(83.3,122] kg
C_{min} (mg/L)	3.48 (3.23)	4.48 (4.65)	4.48 (3.03)	5.57 (4.49)	5.21 (4.72)	3.91 (3.45)	4.45 (3.58)	3.54 (3.41)	4.08 (4.38)	5.04 (3.93)	4.49 (4.45)	4.01 (3.08)
CL (mL/kg/d)	2.47 (0.86-5.29)	3.36 (1.45-5.48)	4.01 (2.69-6.40)	4.01 (2.69-6.40)	4.36 (1.98-7.00)	3.59 (1.08-5.46)	3.62 (2.19-6.12)	2.43 (0.99-5.23)	2.93 (1.07-5.81)	4.14 (2.04-7.35)	4.60 (3.77-5.73)	4.27 (3.48-5.21)
α_1	6.22 (1.99)	5.15 (1.93)	4.76 (1.60)	4.37 (1.80)	4.74 (1.82)	5.28 (2.13)	5.26 (1.88)	5.79 (1.99)	6.02 (1.77)	4.98 (2.03)	5.22 (2.10)	4.62 (1.68)
K_{10} (days ⁻¹)	5.77 (4.77-7.04)	4.77 (3.86-5.70)	4.31 (3.71-5.36)	4.01 (3.19-4.89)	4.25 (3.51-5.23)	4.75 (3.72-6.21)	4.79 (4.22-5.54)	5.62 (4.25-6.71)	5.68 (5.00-6.88)	4.52 (3.82-5.54)	4.60 (3.77-5.73)	4.27 (3.48-5.21)
$t_{1/2}$ (days)	0.12 (0.04)	0.10 (0.04)	0.09 (0.03)	0.09 (0.04)	0.09 (0.04)	0.10 (0.04)	0.10 (0.04)	0.12 (0.04)	0.11 (0.03)	0.10 (0.04)	0.11 (0.04)	0.10 (0.04)
$C_{min}<5$ mg/L	0.12 (0.09-0.14)	0.09 (0.08-0.11)	0.09 (0.07-0.10)	0.08 (0.06-0.10)	0.08 (0.07-0.10)	0.09 (0.07-0.12)	0.09 (0.08-0.11)	0.11 (0.08-0.13)	0.11 (0.09-0.13)	0.09 (0.07-0.11)	0.09 (0.07-0.12)	0.09 (0.07-0.11)
(%)	10.47 (3.48)	12.34 (4.15)	13.17 (3.98)	14.84 (4.87)	13.85 (4.51)	12.31 (4.56)	12.08 (3.85)	10.95 (3.79)	11.73 (3.83)	13.96 (5.03)	12.03 (4.19)	12.13 (3.86)
	10.08 (8.24-13.03)	12.00 (9.46-14.62)	12.72 (11.09-15.46)	14.79 (11.79-18.09)	13.96 (10.73-16.26)	12.80 (9.23-15.20)	11.99 (9.98-13.66)	10.56 (8.69-12.87)	11.42 (9.01-13.87)	13.64 (10.78-15.84)	11.84 (9.34-15.18)	11.86 (9.73-15.28)
	72.81	70.75	61.29	48.00	54.00	69.57	67.31	71.70	70.37	58.88	63.55	63.55

SAC: serum albumin concentration. CRP: C reactive protein. C_{min} : infliximab trough concentrations. CL: clearance. K_{10} : elimination rate constant. $t_{1/2}$: half-life.

Supplementary Table 3. Predictors of Infliximab exposure

Variables	C _{min}												AUC										
	Model 1: All samples				Model 2: ATI -				Model 3: IMM +				Model 4: All samples				Model 5: ATI -			Model 6: IMM +			
	B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value
ATI	-4.46	-6.02 to 2.91	<0.001		na	na	na		-4.60	-6.69 to 2.51	<0.001		-14553.47	-18566.22 to 10540.71	<0.001		na	na	na		-12982.86	-17916.94 to 8048.77	<0.001
SAC	2.03	0.93 to 3.12	<0.001		2.36	1.06 to 3.67	<0.001		2.22	0.88 to 3.56	0.001		7516.11	4735.97 to 10296.25	<0.001		10570.76	7480.73 to 13660.80	<0.001		10572.60	7375.28 to 13769.92	<0.001
Man	-2.46	-3.51 to 1.42	<0.001		-2.62	-4.08 to 1.16	<0.001		-2.28	-3.73 to 0.83	.003		-2731.08	-5878.53 to 416.38	0.091		-3358.13	-7218.73 to 502.46	.091		-2580.91	-6323.64 to 1161.82	.180
IMM	0.68	-0.27 to 1.63	0.160		1.28	-0.28 to 0.84	.111		na	na	na		2488.85	0.71 to 4976.99	0.051		3715.55	-22.72 to 7453.82	.054		na	na	na
Weight	0.03	-0.00 to 0.06	0.070		0.05	0.01 to 0.09	0.029		0.05	0.01 to 0.10	.027		176.95	82.17 to 271.72	<0.001		212.01	98.60 to 325.43	<0.001		204.14	90.86 to 317.43	<0.001
R ²	0.533				0.613				0.609				0.711				0.715			0.722			
R ² (adj)	0.515				0.599				0.596				0.702				0.706			0.715			

ATI: antibodies to Infliximab. SAC: serum albumin concentration. IMM: concurrent immunosuppressive treatment. Adjusting factors: age, cigarette smoking, diagnosis, time for IMM initiation. na: not applicable.

R²(adj): adjusted-R²

Supplementary Table 4. Association of covariates with clearance and elimination rate constant

Variables	CL												K ₁₀										
	Model 7: All samples				Model 8: ATI -				Model 9: IMM +				Model 10: All samples			Model 11: ATI -			Model 12: IMM +				
	B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value		B	95% CI	P value
ATI	3.13	2.54 to 3.72	<0.001		na	na	na		2.71	2.02 to 3.40	<0.001		0.06	0.05 to 0.07	<0.001		na	na	na		0.05	0.03 to 0.06	<0.001
SAC	-1.53	-1.93 to -1.13	<0.001		-1.60	-2.03 to -1.18	<0.001		-1.81	-2.26 to -1.36	<0.001		-0.03	-0.04 to -0.02	<0.001		-0.03	-0.04 to -0.02	<0.001		-0.04	-0.05 to -0.03	<0.001
Man	0.44	-0.06 to 0.94	0.089		0.54	-0.06 to 1.14	0.078		0.49	-0.08 to 1.05	0.094		0.01	-0.00 to 0.02	0.079		0.01	-0.00 to 0.02	0.095		0.01	-0.00 to 0.02	0.104
IMM	-0.70	-1.06 to -0.33	<0.001		-0.89	-1.40 to -0.37	<0.001		na	na	na		-0.01	-0.02 to -0.01	<0.001		-0.02	-0.03 to -0.01	0.001		na	na	na
Weight	-0.03	-0.05 to -0.02	<0.001		-0.03	-0.05 to -0.01	0.001		-0.03	-0.04 to -0.01	0.003		-0.00	-0.00 to -0.00	0.017		-0.00	-0.00 to 0.00	0.087		-0.00	-0.00 to 0.00	0.183
R2	0.831 / 0.829			0.800 / 0.796			0.817 / 0.814			0.826 / 0.823			0.799 / 0.794			0.809 / 0.806							
R2 (adj)																							

CL: clearance. K₁₀: elimination rate constant. ATI: antibodies to Infliximab. SAC: serum albumin concentration. IMM: concurrent immunosuppressive treatment. Adjusting factors: age, cigarette smoking, diagnosis, time for IMM initiation. NA: not applicable

Capítol 3


Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: short-term efficacy.

Santacana Juncosa E, Rodríguez-Alonso L, Padullés Zamora A, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Serra Nilsson K, Bas Minguet J, Morandeira Rego F, Colom Codina H, Padullés Zamora N.

Accepted a: British Journal of Clinical Pharmacology 2020 Jun 3. doi: 10.1111/bcp.14410.

ORIGINAL ARTICLE

Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: Short-term efficacy

Eugènia Santacana Juncosa¹  | Lorena Rodríguez-Alonso² |
 Ariadna Padullés Zamora¹ | Jordi Guardiola² | Francisco Rodríguez-Moranta² |
 Katja Serra Nilsson² | Jordi Bas Minguet³ | Francisco Morandeira Rego³ |
 Helena Colom Codina⁴ | Núria Padullés Zamora¹

¹Department of Pharmacy, Hospital Universitari de Bellvitge-HUB. Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

²Department of Gastroenterology, Hospital Universitari de Bellvitge-HUB. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

³Immunology, Hospital Universitari de Bellvitge-HUB. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁴Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona-UB, Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Correspondence

Núria Padullés Zamora, Pharmacy Department, Hospital Universitari de Bellvitge-Idibell. Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.
 Email: npadulles@bellvitgehospital.cat

Helena Colom Codina, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona-UB, Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.
 Email: helena.colom@ub.edu

Funding information

Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya, Grant/Award Numbers: 2014SGR 1650, 2014-2017, 2018SGR 160, 2018-2021; Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, Grant/Award Number: IIB-INF-2013-01

Aims: Therapeutic drug monitoring of infliximab can guide clinical decisions in patients with loss of response and in those who can benefit from a de-intensification. The aim of this study was to determine the impact of therapeutic drug monitoring combined with Bayesian forecasting methodology on clinical response in a real-world dataset of patients suffering from inflammatory bowel disease.

Methods: We performed a single-centre prospective study with one-group pre-test/post-test design in 108 adult inflammatory bowel disease patients treated with model-based dosing of infliximab maintenance treatment. We recorded clinical activity scores (Harvey-Bradshaw index and partial Mayo) and inflammatory biomarkers per patient.

Results: The initial infliximab regimen was maintained in 49 (45.4%) patients and was adjusted in 59 (54.6%) patients (34 treatment intensifications, 9 de-intensifications and 16 treatment discontinuations or therapy replacements). The median time from intervention to index measurement was 126 (103–160) days. The overall proportion of patients in clinical remission increased from 65.7% to 80.4% ($P < .0001$) and the median infliximab trough concentrations increased from 3.21 (0.99–5.45) to 5.13 mg/L (3.57–6.53) ($P < .0001$). In the intensified group, the remission rate increased from 35.3% to 61.8% ($P = .001$) and the percentage of patients in clinical remission or with mild symptoms increased from 76.5% to 94.1%. In the de-intensification cohort, no patients experienced an increase in the Harvey-Bradshaw index or partial Mayo scores, and all patients maintained an infliximab trough concentration of >5 mg/L.

Conclusion: In our cohort of inflammatory bowel disease patients, Bayes-based optimized dosing improved the short-term efficacy of infliximab treatment.

KEYWORDS

gastroenterology, pharmacokinetics, pharmacotherapy, therapeutic drug monitoring

1 | INTRODUCTION

Biologic therapy has revolutionized the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD).¹ However, only a limited number of biologics have been approved for treating these pathologies. One of these biologics, the monoclonal antibody (mAb) infliximab (IFX) effectively induces and maintains remission in IBD patients, although 23–46% of patients exhibit secondary loss of response (LOR) in the first year of treatment.² Moreover, patients who fail treatment with anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) also tend not to respond to subsequent agents.³

Absence or loss of therapeutic response to IFX has been attributed to pharmacokinetics (e.g. inadequate trough concentrations of IFX)^{4–8} and inflammatory processes (mechanistic failure).⁹ In this context, therapeutic drug monitoring (TDM) can guide clinical decisions both in patients with LOR, and in those who can benefit from a dosage de-intensification.^{10,11} Current treatment algorithms for IFX recommend monitoring trough concentration (C_{\min}) of IFX and of antibodies towards IFX (ATI) in order to optimize the regimen, and thus reduce the risk of infra-exposure.^{12–18} These algorithms increase efficiency and are cost-effective.^{10,19–22}

Reactive TDM has emerged as the new standard of care for optimizing therapy in IBD patients. Although its utility is still debated, recent studies of proactive TDM of IFX and adalimumab showed promising results for IBD management and better therapeutic outcomes than empirical dose optimization or reactive TDM alone.^{12,23–29} Recently, consensus statements have been published on when and how to use TDM of biologic therapies, and what are the clinically relevant C_{\min} and anti-drug antibody thresholds for IBD.³

The optimal IFX thresholds vary depending on the phenotype, therapeutic goal, phase of intervention, disease activity and other factors.^{25,30–34} Target C_{\min} values higher than 3–4 mg/L were initially established in the IBD population.^{7,12,35} Based on current evidence, the American Gastroenterological Association has recently recommended an IFX C_{\min} of ≥ 5 mg/L as optimal for all patients.³⁶ In addition, Papamichael et al. recommended a minimal C_{\min} of >3 mg/L for IFX post-induction at week 14 and during maintenance for patients in remission. These authors also suggested that, in patients with active disease, IFX should not be abandoned unless drug concentrations are >10 mg/L.³ Some studies have suggested that achieving mucosal healing requires higher IFX C_{\min} than that needed to normalize inflammatory biomarkers.^{13,35,36} However, it is not clear if mucosal healing is associated with a higher IFX C_{\min} because of lower disease activity, drug clearance (CL), and/or faecal loss.³⁷ In addition, despite achieving adequate C_{\min} , some patients with persistent inflammation require a higher target cut-off than others. Thus, some authors recommend a more personalized approach.³²

Hence, to optimize the efficacy of biologic treatment, there is a need to implement personalized medicine in IBD. This can be guided by combining TDM with a Bayesian approach using a population pharmacokinetic (PPK) model. However, to adopt model-informed precision dosing, it is essential to provide proof of improved efficacy, reduced toxicity and/or reduced costs.³³

What is already known about this subject

- Infliximab effectively induces and maintains remission in inflammatory bowel disease patients, although up to 40% of patients exhibit secondary loss of response in the first year of treatment.
- Therapeutic drug monitoring of infliximab can guide clinical decisions in patients with loss of response and in those who can benefit from a de-intensification.

What this study adds

- To date, there are limited data on the contribution of Bayes-based IFX dosing to clinical response in IBD patients.
- We provide evidence that Bayes-based optimized dosing improved short-term efficacy in our cohort of IBD patients.

Wojciechowski et al.³⁸ compared four different dosing strategies and found that the PPK model-based strategy showed more potential advantages for maintaining C_{\min} values in the target range than the other strategies. Furthermore, Mould et al.³⁴ assessed the value of Bayesian adaptive dosing in paediatric IBD patients, and showed that this approach resulted in very few IFX concentrations below the target C_{\min} . In addition, in a recent prospective randomized clinical trial, the proportion of patients who remained in clinical remission after 1 year of treatment was significantly higher in the dashboard-guided dosing group than in the group who continued treatment without proactive adjustments.³⁹ However, to date there have been only a few prospective intervention studies in real-world population cohorts to determine the usefulness of individualized Bayes-based dosing in IBD patients.

The aim of this study was to determine, in a real-world dataset of IBD patients, the impact on clinical response of TDM combined with a Bayesian forecasting methodology. The secondary objectives of this study were to assess the impact of the intervention on biochemical response, IFX pharmacokinetics (PK), and to evaluate the success rate of 12-month sustained treatment after the intervention.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

We performed a single-centre study with one-group pre-test/post-test design. We used data from all adult IBD patients treated with model-based dosing of IFX between July 2013 and February 2018. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of

Hospital Universitari de Bellvitge and all patients gave written informed consent to participate. The study was divided into two periods according to the policy for IFX dose adjustment: phase 1 included retrospective data just before dosing individualization (baseline, pre-intervention period) and phase 2 included prospective data from the same phase 1 patients (12-month intervention period). In the pre-intervention period, all patients received 5 mg/kg of IFX as an intravenous infusion (Remicade[®], MSD, Leiden, Netherlands or the biosimilar Remsima[®], Celltrion Healthcare, Budapest, Hungary) at weeks 0, 2 and 6, and every 8 weeks thereafter, or as an empirical intensified regime before intervention at the direction and discretion of the treating clinician.

As per standard clinical practice at Hospital de Bellvitge, TDM and use of Bayesian forecasting software was carried out by the hospital's clinical pharmacists from July 2013 (intervention period). Specifically, we collected two blood samples per year from all patients receiving IFX maintenance treatment. We collected additional pre-dose samples from patients with higher C-reactive protein (CRP) and/or faecal calprotectin (FCP) values, suspected LOR, or in the presence of any symptoms. One sample per patient was used before intervention and another sample per patient after intervention in this study. Patients received individualized treatment with adjusted IFX dosing guided by TDM in combination with Bayesian forecasting, with the aim of achieving an IFX C_{min} of ≥ 3 mg/L. De-intensification was performed at the discretion of the clinician when IFX C_{min} was >7 mg/L. We collected blood samples under steady-state conditions at the end of the dosing interval before and after intervention. In addition to information on dosing and sampling time, we recorded demographic and biochemical data and clinical activity scores (Harvey-Bradshaw index [HBI] for Crohn's disease [CD] and partial Mayo score [pMayo] for ulcerative colitis [UC]) for each patient.

2.2 | Assessment of concentrations of infliximab and antibodies towards infliximab

We measured serum C_{min} of IFX and serum concentrations of ATI using commercially available validated enzyme-linked immunosorbent assay kits (Promonitor[®], Grifols, Sant Cugat del Vallès, Spain). The lower limits of quantification (LLOQ) of these kits were 0.035 mg/L and 2 AU/mL, respectively. Between-assay and intra-assay imprecision of the IFX detection assay, expressed as coefficient of variation (CV%), were $<12\%$ and $<7\%$, respectively. And, CV% of the ATI detection assay were $<8\%$ and $<10\%$, respectively.

2.3 | Predictions to individualize dosing

Observed IFX C_{min} before intervention were used to estimate CL using a PPK model previously reported by Fasanmade et al.⁴⁰ and implemented in non-linear mixed-effects modelling (NONMEM) software (version 7.3; Icon Development Solutions, Ellicott City, USA). The method of maximum a posteriori probability (MAP) was

used to estimate the individual CL based on the observed IFX C_{min} ; the population PK parameters were used as prior distribution according to the exact method described in the published study.⁴⁰ We calculated predicted IFX C_{min} (IPRED₁) and area under the curve (AUC) for various dosing schemes for each patient (from 10 mg/kg/4w to 5 mg/kg/8w). After predicting the concentration-time curve using various dosing schemes, we selected the optimal dosing regimen that could maintain the appropriate concentration for each patient. Patients were intensified to achieve an IFX $C_{min} \geq 3$ mg/L, in combination with an increase in the estimated AUC values with the lowest number of intravenous infusions as possible per year. Patients were de-intensified by decreasing the dosing frequency to avoid a greater number of infusions for the patient. IPRED₁ with the selected dosing regimen was compared to observed IFX C_{min} after intervention. In addition, observed IFX C_{min} after intervention were used to re-estimate post-intervention PK parameters. New estimates for PK parameters were used to calculate individual predicted IFX C_{min} (IPRED₂) and was compared to IPRED₁. For further information on dose adjustment, please refer to our previous report.⁴¹

2.4 | Assessment of clinical response

We determined clinical activity scores (HBI and pMayo) at the time of routine follow-up visits corresponding to sampling time before and after intervention.

The primary evaluation criterion was clinical remission, defined as an HBI score of <5 for CD and a pMayo score of <2 for UC in phase 1 (baseline) and phase 2 (at least 98 days after the last dosage change). The secondary outcome was a lower number of symptoms (abdominal pain, stool frequency, liquid or soft stools per day, rectal bleeding, abdominal mass, complications, and global assessment by physician) after intensification and IFX discontinuation rate 1 year after intervention.

2.5 | Assessment of biochemical disease activity

We also collected information on inflammatory biomarkers (i.e. CRP) at the time of routine follow-up visits. Biochemical remission was defined as a CRP of ≤ 5 mg/L.

2.6 | Statistical analysis

We used the software R, version 3.5.1, to manage the database and to perform statistical analyses.⁴² We expressed categorical variables as the number of cases, the percentage with respect to the total for each category, and the number of available data points. Continuous variables were expressed as the median, interquartile range and the number of available data points. For the comparison between groups, we performed an analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis

test on ranks, as appropriate. We created Figure 2 with an online Sankey diagram generator.⁴³

3 | RESULTS

3.1 | Patient characteristics and treatment intervention

A total of 108 patients (72 [66.7%] CD and 36 [33.3%] UC) treated with IFX were included in this study. Patient characteristics are summarized in Table 1. The most common dosing regimen before intervention was 5 mg/kg every 8 weeks (range: 5–10 mg/kg every 4–9 weeks); empirical treatment adjustment was performed in 20 patients (18.5%) before implementing TDM.

Initial IFX regimen was maintained in 49/108 (45.4%) patients and 59/108 patients (54.6%) had their regimen adjusted (34 intensifications, 9 de-intensifications, and 16 discontinued treatment). Among those who discontinued treatment, ATI were detected in 15/16 (93.8%) of the patients and 10/16 (62.5%) replaced IFX by adalimumab. The median time from intervention to index measurement was 126 (103–160) days. Figure 1 illustrates the variation of dosing regimen in patients during the study. Figure 2 shows a visual representation of treatment interventions and the effect of intensification strategies on clinical and biochemical outcomes and on IFX PK.

3.2 | Clinical and biochemical outcomes

We compared the baseline characteristics, markers of disease and PK data of those patients requiring intensification vs. those who maintained IFX regimen (Table 1). We found statistically significant differences in SAC, FCP, CRP > 5 mg/L, clinical remission, IFX C_{min} and CL (Table 2). Of the 108 patients, 60 (55.6%) were in both clinical and biochemical remission. The number of patients in clinical remission before the intervention was 71/108 (65.7%) and after the intervention was 75/89 (84.3%). The median IFX C_{min} increased from 3.21 mg/L to 5.13, and the number of patients with IFX C_{min} < 3 mg/L decreased from 52/108 (48.1%) to 12/89 (13.5%). Of the 9 underweight patients, 7 (77.8%) had a C_{min} of < 3.0 mg/L before intervention compared to 45 out of 97 (46.4%) normal weight or overweight patients. Notably, of the 9 underweight patients, 7/9 (77.8%) required treatment intensification. The clinical remission rate was significantly lower in patients with IFX C_{min} < 3.0 mg/L compared to patients with IFX C_{min} ≥ 3.0 mg/L (23/52 (44.2%) vs. 48/56 (85.7%); P < .001). ATI were detected in 17/108 (15.7%) patients with an IFX C_{min} below LLOQ, of whom 9/17 (52.9%) were not in clinical remission.

The median CRP level was 1.80 mg/L, and 83/108 (76.9%) patients had a CRP of <5 mg/L before the intervention. The median CRP level and the percentage of patients with CRP > 5 mg/L were higher when C_{min} was <3.0 mg/L ([2.75 mg/L vs. 1.50 mg/L; P = .043] and [17/52 (32.7%) vs. 8/56 (14.3%); P = .042], respectively). Baseline FCP data were available for 58 of 108 patients: the median FCP level

was 205 µg/g, and the FCP value was below 250 µg/g in 30/58 (51.7%) patients. After intervention, the median FCP level was 182 µg/g, and the FCP value was below 250 µg/g in 33/58 (56.9%) patients.

Of the 92 patients receiving IFX after the intervention, 85 (92.4%) were still on IFX therapy 12 months after the intervention (94.1% of the intensification group, 100% of the de-intensification group and 89.8% of the stable IFX regimen group).

3.2.1 | Stable dosing cohort

Among patients who maintained the initial IFX dosage regimen after TDM, 44/49 (89.8%) were in clinical remission. Dosing in five patients not in remission was not escalated because the IFX C_{min} was ≥3 mg/L (median: 5.34 mg/L). After intervention, three of these patients were in clinical remission, one had mild disease (and required intensification after the follow-up period of this study) and one patient abandoned treatment of his/her own volition. Except for the patient who abandoned the treatment during the study period, the other four patients were still receiving IFX therapy 1 year after intervention. In spite of having an IFX C_{min} of <3 mg/L, four patients (3 CD, 1 UC) maintained the IFX regimen because of a history of poor treatment adherence in two patients and the presence of clinical and biochemical remission in the other two. These four patients were in clinical remission before and after the intervention, and all of them were still receiving IFX therapy 1 year after TDM.

The median observed IFX C_{min} was 5.11 mg/L and 45/49 (91.8%) patients had IFX C_{min} ≥ 3 mg/L before intervention. Transient ATI were detected in 1/49 patient (2.0%). After intervention, median IFX C_{min} was 5.46 mg/L and 45/46 (97.8%) were in clinical remission. Three patients discontinued the treatment during the intervention period (two of them abandoned treatment of his/her own volition and the other one had an infusional reaction).

3.2.2 | Intensification cohort

The dose was increased in 14/34 (41.2%) patients, the interval of administration was reduced in 2/34 (5.9%) patients, and 18/34 (52.9%) underwent a combined interval shortening and dose increment. The remission rate increased from 12/34 (35.3%) to 21/34 (61.8%). The percentage of patients in clinical remission or with mild symptoms increased from 76.5% to 94.1%. Treatment intensification resulted in fewer symptoms in 31/34 (91.2%). The data from patients in remission and those not in remission after intensification are compared in Table 3. The effect of the different treatment intensification strategies on disease markers and PK data is presented in Tables S1 and S2.

Biomarker analysis showed no differences between the median CRP before and after the intensification. A decrease in the median FCP was observed and a higher proportion of patients presented an FCP of <250 mcg/g after intensification (5 vs. 12). However, FCP

TABLE 1 Pre-intervention patient characteristics and IFX pharmacokinetics

	Intervention						
	CD patients (n = 72)	UC patients (n = 36)	Total patients (n = 108)	No changes (n = 49)	Intensification (n = 34)	De-intensification (n = 9)	Stop or switching (n = 16)
Male, n (%)	38 (52.8%)	21 (58.3%)	59 (54.6%)	28 (57.1%)	19 (55.9%)	1 (11.1%)	11 (68.8%)
Female, n (%)	34 (47.2%)	15 (41.7%)	49 (45.4%)	21 (42.9%)	15 (44.1%)	8 (88.9%)	5 (31.2%)
Weight, kg, median (IQR)	69.0 (56.0–81.2)	75.5 (66.0–83.2)	71.0 (59.8–82.2)	75.0 (67.0–84.0)	68.5 (57.2–82.5)	62.0 (60.0–72.0)	66.0 (57.4–79.5)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	25.7 (21.6–29.0)	26.3 (23.2–27.8)	25.9 (22.5–28.3)	26.0 (23.6–28.5)	26.3 (19.9–28.2)	26.4 (22.2–27.6)	24.2 (22.5–27.4)
Underweight patients, n (%)	8 (11.11%)	1 (2.78%)	9 (8.33%)	2 (4.08%)	6 (17.6%)	0	1 (6.25%)
Concomitant IMM	53 (73.6%)	22 (61.1%)	75 (69.4%)	36 (73.5%)	25 (73.5%)	8 (88.9%)	6 (37.5%)
SAC, g/dL, median (IQR)	4.30 (4.20–4.60)	4.40 (4.18–4.60)	4.35 (4.20–4.60)	4.50 (4.30–4.70)*	4.30 (4.10–4.40)*	4.40 (4.30–4.50)	4.25 (4.18–4.40)
CRP, mg/L, median (IQR)	1.95 (1.00–5.40)	1.05 (0.95–3.50)	1.80 (1.00–4.45)	1.50 (1.00–2.90)	2.60 (1.02–7.08)	1.10 (1.00–2.50)	2.75 (1.23–6.32)
CRP ≥ 5 mg/L	19 (26.4%)	6 (16.7%)	25 (23.1%)	7 (14.3%)*	12 (35.3%)*	2 (22.2%)	4 (25.0%)
FCP ^a , mcg/g, median (IQR)	184 (64.2–624)	281 (134–1800)	205 (78.5–1,384)	98.5 (39.2–305)***	1,709 (198–1800)***	172 (106–179)	218 (144–1,433)
IFX C _{min} , mg/L, median (IQR)	3.58 (1.21–5.89)	1.69 (0.67–4.82)	3.21 (0.99–5.45)	5.11 (3.72–6.00)***	1.47 (0.79–1.85)***	11.0 (8.22–12.3)	0.04 (0.04–0.04)
IFX C _{min} < 3 mg/L	31 (43.1%)	21 (58.3%)	52 (48.1%)	4 (8.16%)*	33 (97.1%)*	0.0 (0.0%)	15 (93.8%)
IFX C _{min} < 5 mg/L	46 (63.9%)	27 (75.0%)	73 (67.6%)	23 (46.9%)*	34 (100%)*	0.0 (0.0%)	16 (100%)
ATI positive	9 (12.5%)	8 (22.2%)	17 (15.7%)	1 (2.04%)	1 (2.94%)	0.0 (0.0%)	15 (93.8%)
CL, mL/kg/day, median (IQR)	4.31 (3.72–6.02)	5.15 (4.08–6.79)	4.56 (3.77–6.20)	3.79 (3.49–4.27)****	5.59 (4.68–6.49)****	3.85 (2.78–5.15)	9.39 (8.04–10.2)
Remission, n (%)	51 (70.8%)	20 (55.6%)	71 (65.7%)	44 (89.8%)*	12 (35.3%)*	7 (77.8%)	8 (50.0%)
pMayo or HBI with any subscore > 1, n (%)	41 (56.9%)	13 (36.1%)	29 (26.9%)	17 (34.7%)	26 (76.5%)	2 (22.2%)	9 (56.3%)
pMayo score	NA	1 (0–4)	1 (0–4)	0 (0–1)*****	3 (1–4)*****	0 (0–3)	2 (1–5)
HBI score, median (IQR)	1 (0–5)	NA	1 (0–5)	0 (0–1)****	6 (2–9)****	0 (0–0.75)	4 (1–7.00)
Mg IFX/kg/month, median (IQR)	2.50 (2.50–2.50)	2.50 (2.50–2.50)	2.50 (2.50–2.50)	2.50 (2.50–2.50)	2.50 (2.50–2.50)	43.33 (2.50–5.00)	2.50 (2.50–2.50)
Euros/month/patient, median (IQR)	581 (446–742)	682 (530–748)	609 (455–745)	644 (446–742)	593 (506–719)	691 (618–1,544)	480 (213–608)

ATI: antibodies toward infliximab. BMI: body mass index. CD: Crohn's disease. CL: clearance. C_{min}: trough concentrations. CRP: C-reactive protein. FCP: faecal calprotectin. HBI: Harvey-Bradshaw index. IFX: infliximab. IQR: interquartile range. IMM: concomitant immunosuppressive therapy. NA: not applicable. pMayo: partial Mayo index. SAC: serum albumin concentration. UC: ulcerative colitis.

^aFCP data was available for 58 patients.

*P = .01

**P = .048

***P = .03;

****P < .001

*****P = .061.

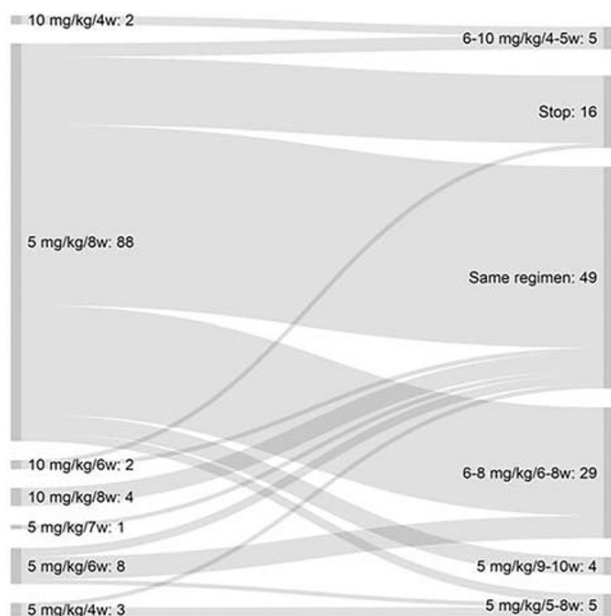


FIGURE 1 Sankey diagram showing the flow of the 108 patients included in the study from initial to final dosing regimens. Initial regimens are listed on the left and final regimens on the right. Patients who discontinued IFX were included in the stop group. Among the 20 patients receiving empirical intensified IFX at the time of intervention, 11 (55%) had their regimen adjusted (5 intensifications, 5 de-intensifications, and 1 therapy replacement). w: weeks

values were only available for 16/34 (47.1%) patients before and after the intensification.

The median IFX C_{min} in the intensified group increased from 1.47 mg/L to 4.37 mg/L; dose increasing or combined dose increasing and interval shortening resulted in higher IFX C_{min} than interval shortening alone.

After intervention, 26/34 (76.5%) patients in the intensification group achieved IFX C_{min} of ≥ 3 mg/L; no patients developed ATI after regimen adjustment.

3.2.3 | De-intensification cohort

In the de-intensification cohort, all patients maintained IFX $C_{min} > 5$ mg/L and HBI values of 0–1 or pMayo values of 0 after intervention. We also did not observe an increase in the bleeding score in UC patients. The administration interval was prolonged in 8/9 (88.9%) patients, and the dose was reduced in only 1 (11.1%) of 9 patients. The median IFX C_{min} decreased from 11.00 to 9.46 mg/L after de-intensification.

3.3 | Changes in CL

The overall median individual CL estimate before intervention was 4.56 mL/kg/day (Table 1). CL was significantly higher in patients with $C_{min} < 3.0$ mg/L (6.03 mL/kg/day vs. 3.78 mL/kg/day; $P < .001$), which also corresponded with lower SAC (4.25 g/L vs. 4.50 g/L). We found a lower CL after intervention (from 4.56 to 4.23 mL/kg/day).

We observed a 6.6% decrease in CL after intensification (Table S3). Patients who achieved an IFX C_{min} of ≥ 5 mg/L showed the greatest CL reduction ($\Delta CL = -22.8\%$). In contrast, nearly no change in CL was found in patients who maintained $C_{min} < 3$ mg/L after intensification. An increase in CL $> 5.0\%$ was observed in 5/34 (14.7%) patients despite intensification; only one of these patients achieved IFX $C_{min} \geq 3$ mg/L and two of them did not reach clinical remission (Table 2). Figure 3 shows the change in IFX C_{min} , CL and clinical scores after intensification. Notably, a marked decrease (19.7%) in CL was observed after de-intensification. A comparison between observed IFX C_{min} after intensification and de-intensification and predicted IFX C_{min} is shown in Table S4. IPRED₁ was lower than observed IFX C_{min} post-intervention (-22% in intensified cohort and -47% in de-intensified cohort). However, the observed IFX C_{min} and IPRED₂ post-intervention were comparable (Figure S1). CL decreased over time in 18/19 (95%) of intensified subjects and in 6/7 (86%) of de-intensified subjects with IPRED₁ values lower than observed. Observed IFX C_{min} , individual predicted

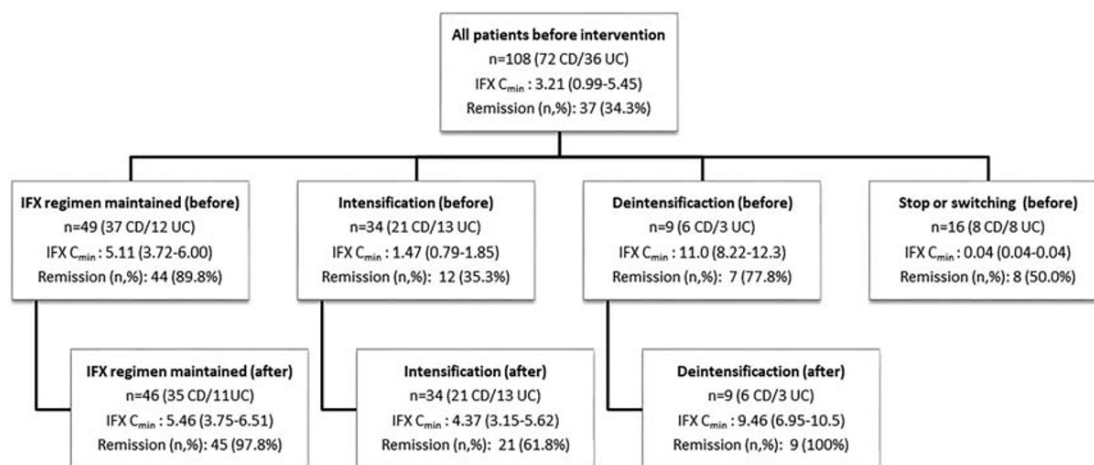


FIGURE 2 Infliximab (IFX) trough concentrations (C_{min}) and percentage of clinical remission for each intervention group. Of the 108 IBD patients included in the study, the IFX regimen was maintained in 49 patients and regimen adjustment was performed in 59 patients (34 intensifications, 9 de-intensifications and 16 treatment discontinuations)

TABLE 2 Patient characteristics before and after intervention

	All patients			Intensification cohort			De-intensification cohort ^a		
	Before intervention (n = 108)	After intervention (n = 89)	P-value	Before intensification (n = 34)	After intensification (n = 34)	P-value	Before de-intensification (n = 9)	After de-intensification (n = 9)	P-value
IFX C _{min} , mg/L, median (IQR)	3.21 (0.99–5.45)	5.13 (3.57–6.53)	<0.0001	1.47 (0.79–1.85)	4.37 (3.15–5.62)	<0.0001	11.0 (8.22–12.3)	9.46 (6.95–10.5)	<0.0001
IFX C _{min} ≥ 3 mg/L, n (%)	56 (51.9%)	80 (90.0%)	<0.0001	1 (2.94%)	26 (76.5%)	<0.0001	9 (100.0%)	9 (100.0%)	<0.0001
IFX C _{min} ≥ 5 mg/L, n (%)	35 (32.4%)	48 (53.9%)	<0.0001	0 (0.00%)	13 (38.2%)	<0.0001	9 (100.0%)	9 (100.0%)	<0.0001
CL, mL/kg/day, median (IQR)	4.56 (3.77–6.20)	4.23 (3.58–5.21)	0.017	5.59 (4.68–6.49)	5.22 (4.50–5.62)	0.088	3.85 (2.78–5.15)	3.09 (2.72–4.26)	0.088
CRP, mg/L, median (IQR)	1.80 (1.00–4.45)	1.85 (0.98–4.15)	0.502	2.60 (1.02–7.08)	2.65 (0.92–5.23)	0.645	1.10 (1.00–2.50)	1.20 (0.70–2.10)	0.645
CRP ≥ 5 mg/L, n (%)	25 (23.1%)	18 (20.2%)	<0.0001	12 (35.3%)	9 (26.5%)	0.040	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0.040
SAC, g/dL, median (IQR)	4.35 (4.20–4.60)	4.50 (4.20–4.62)	0.129	4.30 (4.10–4.40)	4.45 (4.10–4.60)	0.177	4.40 (4.30–4.50)	4.50 (4.30–4.70)	0.177
HBI score, median (IQR)	1 (0–5)	0 (0–2)	0.049	6 (2–9)	1 (0–6)	0.019	0 (0–1)	0 (0–1)	0.019
pMayo score, median (IQR)	1 (0–4)	0.00 (0–1)	0.130	3 (1–4)	1 (0–3)	0.210	0 (0–3)	0 (0–0)	0.210
Remission, n (%)	71 (65.7%)	75 (84.3%)	<0.0001	12 (35.3%)	21 (61.8%)	0.001	7 (77.8%)	9 (100.0%)	0.001
CD, n	51	53		8	13	0.007	5	6	0.007
UC, n	20	21		4	8	0.105	2	3	0.105
pMayo or HBI with any subscore > 1, n (%)	54 (50.0%)	32 (36.0%)	<0.0001	26 (76.5%)	15 (44.1%)	0.005	2 (22.2%)	0 (0.00%)	0.005

CL, clearance; C_{min}, trough concentrations; CRP, C reactive protein; HBI score, Harvey-Bradshaw index; IFX, infliximab; IQR, interquartile range; pMayo, partial Mayo index; SAC, serum albumin concentration.

^aNo statistically significant differences were found in the de-intensification cohort.

TABLE 3 Patient characteristics before and after intensification according clinical remission status after intervention

	Clinical remission (n = 21)		No clinical remission (n = 13)	
	Before intensification	After intensification	Before intensification	After intensification
IFX C _{min} , mg/L, median (IQR)	1.52 (1.01–2.12)	4.49 (3.34–5.46)	1.07 (0.72–1.64)	4.03 (2.83–7.22)
IFX C _{min} ≥ 3 mg/L, n (%)	1 (4.76%)	17 (81.0%)	0 (0.00%)	9 (69.2%)
IFX C _{min} ≥ 5 mg/L, n (%)	0 (0.00%)	9 (42.9%)	0 (0.00%)	4 (30.8%)
CL, mL/kg/day, median (IQR)	5.51 (4.59–6.63)	4.95 (4.44–5.54)	5.76 (5.16–6.06)	5.35 (5.13–5.82)
CRP, mg/L, median (IQR)	1.90 (1.00–5.70)	2.90 (1.00–4.70)	3.80 (1.60–9.30)	2.30 (0.90–9.30)
CRP ≥ 5 mg/L, n (%)	7 (33.3%)	5 (23.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)
SAC, g/dL, median (IQR)	4.30 (4.20–4.60)	4.40 (4.10–4.60)	4.30 (4.10–4.40)	4.50 (4.10–4.60)
HBI score, median (IQR)	3 (1–5)	0 (0–0)	9.50 (7–11)	7 (6–7)
pMayo score, median (IQR)	1.50 (0–2)	0.50 (0–1)	4 (4–7)	3 (3–4)
pMayo or HBI with any subscore > 1, n (%)	13 (62.0%)	3 (14.3%)	13 (100.0%)	12 (92.3%)

CL, clearance; C_{min}, trough concentrations; CRP, C reactive protein; HBI score, Harvey-Bradshaw index, IFX, infliximab; IQR, interquartile range; pMayo, partial Mayo index; SAC, serum albumin concentration.

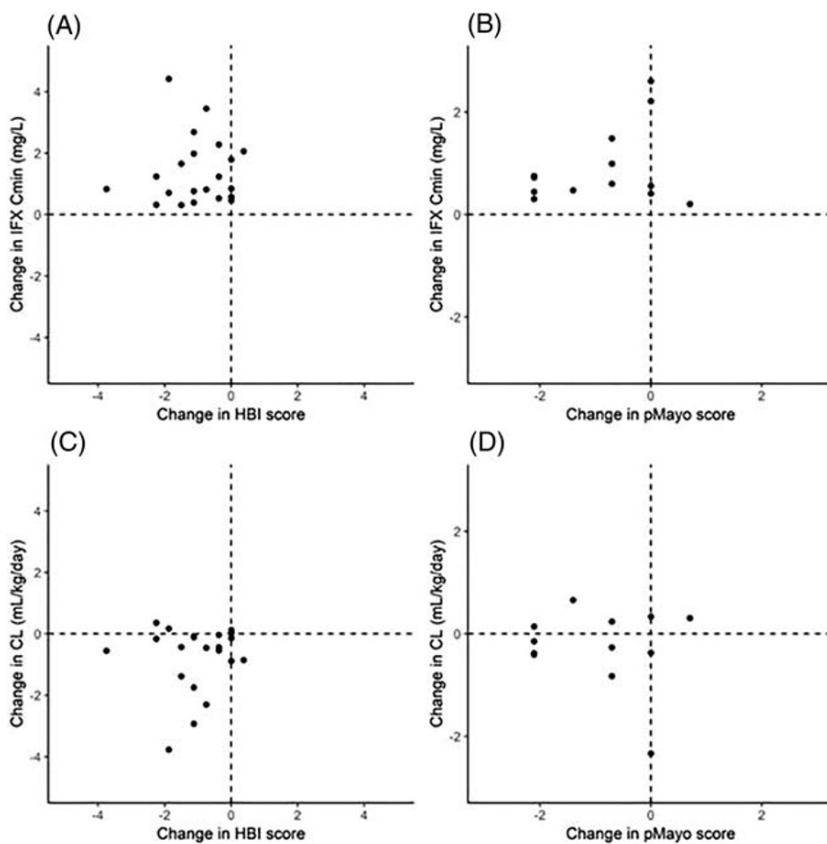


FIGURE 3 Change in infliximab (IFX) trough concentrations (C_{min}) and clearance (CL), and clinical scores after intensification. Lower values in clinical scores were observed when IFX CL decreased and/or IFX C_{min} increased. A, Change in IFX C_{min} and in Harvey-Bradshaw index (HBI) score after intensification in Crohn's disease (CD) patients. B, Change in IFX C_{min} and in partial Mayo (pMayo) score after intensification in ulcerative colitis (UC) patients. C, Change in IFX CL and in Harvey-Bradshaw index (HBI) score after intensification in CD patients. D, Change in IFX CL and in Harvey-Bradshaw index (HBI) score after intensification in UC patient

IFX C_{min}, SAC, CL, concomitant immunosuppressive therapy, and weight before and after intervention of each patient are shown in Table S5.

4 | DISCUSSION

Several studies have demonstrated a positive relationship between IFX C_{min} and favourable clinical outcomes, as seen in biochemical data,

endoscopic explorations, histologic remission rates, hospitalization and need for surgery, cost-savings and anti-TNF persistence.^{2,7,32,44–47} Therefore, a TDM-based strategy could be beneficial for treating IBD patients.^{15,16,18,24–26,35} In addition, CL of mAbs like IFX changes over time because its PK can be affected by the pharmacodynamic response, with responders showing the greatest CL decrease over time. These patients would be expected to have a lower exposure target because of the decrease in protein turnover rates and/or inflammatory status.^{9,34,48} However, to date, there are

limited data on the contribution of Bayes-based IFX dosing to clinical response in IBD patients. Moreover, the widespread adoption of exposure-targeted dose regimens, including Bayesian-guided dosing, depends on demonstrating improved outcomes for patients as well as cost benefits for health care providers.³⁴

In this study we provide evidence of improved short-term efficacy of a proactive Bayes-dosing in a real-world prospective cohort of 108 IBD patients. As per standard clinical practice in our centre, proactive TDM and Bayesian forecasting is carried out in all IFX-treated patients with IBD with drug titration to a target concentration set to maintain response or restore it in case of LOR. In this study, we have shown that Bayes-dosing improved remission rates. Among these patients, 34 were subjected to treatment intensification and the remission rate increased from 35.3% to 61.8%. Moreover, the percentage of patients in remission or with mild disease increased from 76.5% to 94.1% and treatment intensification decreased symptoms in 91.2% of the patients. These results are consistent with those of the PRECISION trial, in which the proportion of patients maintaining clinical remission during 1 year of treatment was higher among those receiving proactive IFX dosing guided by a Bayesian PK model than among those without proactive dose adaptation.³⁹ In addition, in our study we observed a greater proportion of patients with $C_{\min} \geq 3$ mg/L after intervention (51.9% vs. 87.0%), and this was associated with low clinical index score values. Our findings are similar to those of Strik et al.,³⁹ who observed higher IFX C_{\min} in the precision dosing group than in the conventional dosing group (3.7 vs. 3.0 mg/L).

There is limited evidence about the influence of underweight on IFX exposure.^{49,50} In our study, we found that the need for intensification was higher among underweight patients than in average weight, overweight or obese patients (77.8% vs. 28.3%). This potential correlation should be further examined as we were unable to draw a firm conclusion due to the small number of underweight patients included in our study. More data are required to evaluate whether it would be appropriate, during the induction phase, to use ideal body weight dosing in underweight IBD patients.

TDM based on molecular biomarkers has become increasingly important because it provides quantitative measurements of pathobiochemical processes.⁵¹ Herein, we used a general non-drug-specific biomarker (CRP) for estimating biochemical remission. We found a lower percentage of patients with CRP ≥ 5 mg/L after intensification (from 35.5% to 26.5%), but we observed no differences in the median CRP. Although the FCP values were only available for 47.1% of intensified patients before and after intervention, we also noted a decrease in the median FCP after intensification. To date, no drug-specific biomarkers are available to support a more precise regimen adjustment, and there is little evidence on how to use CRP and FCP to improve the intensification strategy.

Currently, there is limited data about the optimal de-intensification regimen of IFX in IBD patients under remission. Lucidarme et al.⁵² evaluated the rate of relapse following IFX de-intensification in IBD patients in remission and observed that IFX $C_{\min} > 7$ mg/L should be achieved before de-intensification to reduce the risk of relapse. In our study, all the de-intensified

patients had an IFX C_{\min} of > 7 mg/L before the intervention, and maintained HBI scores of 0–1 or pMayo scores of 0 after de-intensification. All of these patients continued treatment during the 12-month follow-up. In addition, a recent study assessing 2-year outcomes of a proactive IFX TDM protocol in IBD patients found that a concomitant immunomodulator only showed benefit in patients without proactive TDM. Thus, these authors suggested that concomitant immunosuppressive therapy could be dispensed with when the proactive TDM is applied.^{29,53} In our de-intensified patients, 88.9% were receiving concomitant immunosuppressive therapy. It would be interesting to evaluate whether the concomitant immunosuppressive therapy should be discontinued or not before IFX de-intensification.

Although a high proportion of patients maintained the target IFX C_{\min} and achieved remission or showed mild disease activity after intervention, 2/34 (5.9%) patients exhibited moderately active disease despite treatment intensification. In addition, symptoms did not improve in 3/34 patients (8.8%) from the intensified cohort, which could be due to differences in metabolism between patients. The PPK model used in our study includes the following covariates: SAC, presence of ATI, weight and concomitant immunosuppressive therapy⁴⁰; however, there is no published PK-PD model describing the relationship between infliximab PK and disease progression or response. Time-varying covariate effects are not included in the model used in this study and, consequently, model-based dosing did not account for reduced CL. In fact, CL decreased over time in 95% of intensified subjects and in 86% of de-intensified subjects with IPRED₁ values lower than observed. The model should be continuously updated based on dynamic physiological changes because patients' drug exposure could increase significantly over time due to decreased CL as a consequence of improved inflammatory status.⁴⁸ In the present study, predicted values were lower than observed after intervention and a decrease in CL was observed after intensification, especially in patients who achieved $C_{\min} \geq 3$ mg/L ($\Delta CL = -7.3\%$) and $C_{\min} \geq 5$ mg/L ($\Delta CL = -22.8\%$). We also observed a slightly greater decrease in CL in patients in remission following intensification than in those not in remission. Further work is needed to determine whether or not these differences in CL could be a marker of severe disease or a mechanistic failure during intensification, or whether this PK data should be given more weight than historical data.

A recent meta-analysis found that TDM was associated with cost benefits and favourable outcomes related to the durability of anti-TNF response.⁴⁷ Our results from the 12-month analysis of IFX durability showed that 85/92 (92.4%) patients maintained IFX treatment 1 year after intervention. There was no statistically significant difference in retention of IFX treatment between the intensification group, the de-intensification group and the stable IFX regimen group. Recently, Eser et al.⁵⁴ reported similar results with no differences between a group of patients with a recommendation to maintain the IFX regimen and another group treated with a Bayesian dashboard intensified dose of IFX. In addition, patients treated with IFX dosing according to dashboard retained treatment for a longer period of time than those with no dose intensification despite recommendation. In

line with this, Dreesen et al.¹¹ found that 78% of patients with an early clinical response to treatment intensification were still on IFX therapy 1 year after intervention.

The main limitations of our study were: (i) the small number of patients included (especially in the de-intensification group), which precluded us from achieving statistical significance in some outcomes and subgroup analyses; (ii) there was no comparator group and empirical treatment adjustment was performed in 20 patients before starting this study; and (iii) we did not analyse hospital admissions or the need for surgery.

In conclusion, despite the small sample size and the absence of a comparator group, we have provided evidence that Bayes-based optimized dosing improved short-term efficacy in our cohort of IBD patients. Model-based intensification resulted in improved HBI and pMayo scores and fewer symptoms, and all patients in the de-intensification group maintained clinical remission after intervention. One year after intervention, 92.4% of patients were still receiving IFX therapy. Further prospective studies are required to evaluate the impact of model-informed precision dosing on long-term clinical outcomes.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank C.M. Domingo, S. Jorquera, M. Losada, B. Lozano, N. José, E. Sánchez, and A. Tarrés for technical assistance and IDIBELL Statistical Advisory for the statistical analysis. The authors would also like to thank the patients for their participation, without which this research would not have been possible.

This study was supported by grants from COFB 2013 (Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona. Clinical Research Ethics Committee identifier: EPA 049/13. AEMPS identifier: IIB-INF-2013-01) and from Agaur (2014SGR 1650, 2014–2017 and 2018SGR 160, 2018–2021) (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya).

COMPETING INTERESTS

J.G.C. has served as a speaker for Abbvie, Takeda, MSD, General Electrics, Kern Pharma and Pfizer; and has received Investigator Research Grants from MSD, General Electrics and Kern Pharma. F.R.M. has served as a speaker for Abbvie, Takeda and MSD. All the other authors have no conflicting interests to declare.

CONTRIBUTORS

E.S.J., L.R.A., H.C.C., A.P.Z., J.G. and N.P.Z. designed the study, performed analysis, interpreted the data, and drafted the manuscript. F.R.M. and K.S.N. made substantial contributions to the interpretation of data and revised the manuscript critically for scientific content. J.B.M. and F.M.R. performed infliximab and anti-infliximab antibodies measurements. All authors approved the final version of the manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Eugènia Santacana Juncosa  <https://orcid.org/0000-0002-8086-8402>

REFERENCES

- Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2019;206:9-14.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
- 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(9):1655-1668.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54.
- Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):962-971.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40-47.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):736-743.
- Ward MG, Warner B, Unsworth N, et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):150-161.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-588.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63(6):919-927.
- Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):346-355.
- Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-1329.e3.
- Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):178-184.
- Khanna R, Sattin BD, Afif W, et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):447-459.
- Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017;9:101-111.
- Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(3):835-857.e6.
- Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):635-646.
- Mitrev N, Vande Casteele N, 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(11-12):1037-1053.
19. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017;52(1):19-25.
 20. Guidi L, Pugliese D, Tonucci TP, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multicentre study. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1079-1088.
 21. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. 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(7):1202-1209.
 22. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, et al. Proactive vs reactive therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis in a simulated cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(1):103-111.
 23. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):837-848.
 24. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1580-1588.e3.
 25. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):1996-2003.
 26. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(7):804-810.
 27. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of adalimumab is associated with better long-term outcomes compared with standard of care in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(8):976-981.
 28. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol.* 2016;7(4):289-300.
 29. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, et al. Proactive infliximab drug monitoring is superior to conventional management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):263-270.
 30. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1094-1103.
 31. Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated clearance of infliximab is associated with treatment failure in patients with corticosteroid-refractory acute ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(6):662-669.
 32. Mitchell RA, Shuster C, Shahidi N, et al. The utility of infliximab therapeutic drug monitoring among patients with inflammatory bowel disease and concerns for loss of response: a retrospective analysis of a real-world experience. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1-7.
 33. Keizer RJ, ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S. Model-informed precision dosing at the bedside: scientific challenges and opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(12):785-787.
 34. Mould DR, Upton RN, Wojciechowski J, Phan BL, Tse S, Dubinsky MC. Dashboards for therapeutic monoclonal antibodies: learning and confirming. *AAPS J.* 2018;20(4):76-86.
 35. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):674-682.
 36. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827-834.
 37. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):350-355.e2.
 38. Wojciechowski J, Upton RN, Mould DR, Wiese MD, Foster DJR. Infliximab maintenance dosing in inflammatory bowel disease: an example for in silico assessment of adaptive dosing strategies. *AAPS J.* 2017;19(4):1136-1147.
 39. Strik A, Berends S, Mould D, et al. DOP56 dashboard driven vs. conventional dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients: the PRECISION trial. *J Crohns Colitis.* 2019;13(Suppl. 1):S063.
 40. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. 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(7):946-964.
 41. Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit.* 2018;40(1):120-129.
 42. R: The R Project for Statistical Computing. Available at: <https://www.r-project.org/>. Accessed 12 July 2019.
 43. Thomson S. Sankey Diagram Generator v1.2. Available at: <http://sankey-diagram-generator.acquireprocore.com/>. Accessed 5 September 2019.
 44. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1248-1254.
 45. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic, and histologic remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2266-2271.
 46. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):478-484.
 47. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(11):1302-1315.
 48. Wang Y, Booth B, Rahman A, Kim G, Huang S, Zineh I. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure-response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(5):582-584.
 49. Cañete F, Mañosa M, Clos A, Cabré E, Domènech E. Review article: the relationship between obesity, bariatric surgery, and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(8):807-816.
 50. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(35):7868-7881.
 51. Shipkova M, Christians U. Improving therapeutic decisions: pharmacodynamic monitoring as an integral part of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):111-114.
 52. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(2):147-154.

53. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, et al. Proactively optimized infliximab monotherapy is as effective as combination therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):134-141.
54. Eser A, Primas C, Reinisch S, et al. Prediction of individual serum infliximab concentrations in inflammatory bowel disease by a Bayesian dashboard system. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):790-802.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Santacana Juncosa E, Rodríguez-Alonso L, Padullés Zamora A, et al. Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: Short-term efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;1–12. <https://doi.org/10.1111/bcp.14410>

SUPPLEMENTAL TABLES:

Table S1. Clinical, biochemical and PK data before and after treatment intensification

	Total intensification cohort		Intensification strategy					
			Dose increasing		Combined interval shortening and dose increasing		Interval shortening	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
SAC, g/dL, median (IQR)	4.30 (4.10-4.40)	4.45 (4.10-4.60)	4.20 (4.12-4.38)	4.45 (4.10-4.60)	4.30 (4.10-4.47)	4.50 (4.12-4.60)	4.00 (3.80-4.20)	3.90 (3.65-4.15)
CRP, mg/L, median (IQR)	2.60 (1.02-7.08)	2.65 (0.92-5.23)	2.00 (1.02-5.38)	3.10 (0.85-5.23)	3.40 (1.23-7.76)	2.55 (1.07-4.55)	21.4 (11.2-31.7)	11.2 (5.75-16.7)
CRP ≥ 5, n (%)	12 (35.3%)	9 (26.5%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
IFX C _{min} , mg/L, median (IQR)	1.47 (0.79-1.85)	4.37 (3.15-5.62)	2.19 (1.73-2.48)	4.46 (3.50-5.02)	0.90 (0.66-1.41)	4.13 (2.63-7.21)	0.90 (0.68-1.12)	3.69 (2.80-4.57)
IFX C _{min} < 3 mg/L, n (%)	33 (97.1%)	8 (23.5%)	13 (92.9%)	1 (7.14%)	18 (100.0%)	6 (33.3%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
IFX C _{min} < 5 mg/L, n (%)	34 (100.0%)	21 (61.8%)	14 (100.0%)	10 (71.4%)	18 (100.0%)	10 (55.6%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
ATI positive, n (%)	1 (2.94%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.56%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
CL, mL/kg/day, median (IQR)	5.59 (4.68-6.49)	5.22 (4.50-5.62)	4.66 (4.12-6.55)	4.55 (4.17-5.20)	5.65 (5.44-5.99)	5.50 (5.15-5.77)	5.61 (5.10-6.12)	5.28 (5.11-5.44)
Clinical remission, n (%)	12 (35.3%)	21 (61.8%)	6 (42.9%)	11 (78.6%)	4 (22.2%)	8 (44.4%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
pMayo score, median (IQR)	3 (1-4)	1 (0-3)	3 (2-3)	1 (0-3)	3 (1-4)	2 (1-3)	0 (0-0)	1 (1-1)
HBI score, median (IQR)	6 (2-9)	1 (0-6)	3 (2-6)	0 (0-0)	7 (6-9)	6 (3-7)	0 (0-0)	0 (0-0)
pMayo or HBI with any subscore>1, n (%)	26 (76.5%)	15 (44.1%)	11 (78.6%)	3 (21.4%)	15 (83.3%)	12 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

ATI: antibodies towards infliximab. CL: clearance. C_{min}: trough concentrations. CRP: C reactive protein. HBI score:

Harvey Bradshaw index. IFX: infliximab. IQR: interquartile range. pMayo: partial Mayo index. SAC: serum albumin concentration.

Table S2. Symptoms before and after treatment intensification

	Total intensification cohort	
	Before	After
Ulcerative colitis patients		
Normal stool frequency, <i>n</i> (%)	4 (30.8%)	6 (46.2%)
Rectal bleeding (no blood seen), <i>n</i> (%)	9 (69.2%)	12 (92.3%)
PGA (normal, inactive or mild), <i>n</i> (%)	9 (69.2%)	12 (92.3%)
Crohn's disease patients		
General wellbeing: very well, <i>n</i> (%)	5 (23.8%)	12 (57.1%)
Non abdominal pain, <i>n</i> (%)	8 (38.1%)	17 (81.0%)
Liquid or soft stools per day, <i>median</i> (IQR)	4 (0-6)	0 (0-5)
No abdominal mass, <i>n</i> (%)	21 (100.0%)	21 (100.0%)
No complications, <i>n</i> (%)	18 (85.7%)	19 (90.5%)

IQR: interquartile range. PGA: physician's global assessment.

Table S3. Patient characteristics before and after intensification according to CL changes

	CL decreasing (n=24)		CL increasing or mantained (n=10)	
	Before intensification	After intensification	Before intensification	After intensification
IFX C _{min} , mg/L, <i>median</i> (IQR)	1.23 (0.71-1.94)	5.23 (3.42-7.21)	1.62 (1.38-1.71)	3.25 (2.62-3.94)
IFX C _{min} ≥ 3 mg/L, <i>n</i> (%)	0 (0.00%)	20 (83.3%)	1 (10.0%)	6 (60.0%)
IFX C _{min} ≥ 5 mg/L, <i>n</i> (%)	0 (0.00%)	13 (54.2%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
CL, mL/kg/day, <i>median</i> (IQR)	5.71 (5.26-6.93)	5.27 (4.48-5.61)	4.92 (4.35-5.16)	5.04 (4.72-5.83)
CRP, mg/L, <i>median</i> (IQR)	3.60 (1.48-10.2)	2.80 (1.23-7.05)	1.10 (0.52-3.67)	1.25 (0.32-3.82)
CRP ≥ 5 mg/L, <i>n</i> (%)	11 (45.8%)	7 (29.2%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)
SAC, g/dL, <i>median</i> (IQR)	4.20 (4.07-4.32)	4.40 (4.10-4.60)	4.40 (4.23-4.57)	4.45 (4.40-4.68)
Remission, <i>n</i> (%)	9 (37.5%)	15 (62.5%)	3 (30%)	6 (60%)
HBI score, <i>median</i> (IQR)	6 (2-10)	2 (0-6)	6 (4-7)	0 (0-2)
pMayo score, <i>median</i> (IQR)	2 (1-5)	1 (0-3)	3 (2-4)	2 (1-3)
Subscore>1, <i>n</i> (%)	19 (79.2%)	12 (50.0%)	7 (70.0%)	3 (30.0%)

CL: clearance. C_{min}: trough concentrations. CRP: C reactive protein. HBI score: Harvey Bradshaw index. IFX:

infliximab. IQR: interquartile range. pMayo: partial Mayo index. SAC: serum albumin concentration.

Table S4. Observed infliximab concentrations pre and post-intervention, individual predicted infliximab concentrations with the new dosing scheme, individual predicted infliximab concentrations pre and post-intervention, and change in serum albumin concentration, clearance and weight in the intensification and deintensification cohort.

Patients	IFX C _{min} Preintervention (mg/L)		IPRED ₁ (mg/L)	IFX C _{min} Postintervention (mg/L)		IPRED ₁ vs OBS post (%)	ΔSAC (%)	ΔCL (%)	Δweight (%)
	OBS	IPRED		OBS	IPRED ₂				
Intensification cohort (median, IQR)	1.47 (0.79-1.85)	1.43 (0.82-1.89)	3.58 (3.38-3.77)	4.37 (3.15-5.63)	4.11 (2.92-5.16)	-21.9 % ((-67.1)-15.5)	3.49 % ((-2.16)-6.28)	-6.62 % ((-15.2)-2.72)	1.31 % ((-0.96)-3.80)
De-intensification cohort (median, IQR)	11.00 (8.22-12.3)	9.99 (7.70-10.9)	6.44 (5.81-7.11)	9.46 (6.95-10.5)	8.07 (6.25-8.83)	-46.9 % ((-63.0)-(-3.62))	2.27 % (0.00-4.88)	-19.74 % ((-14.5)-(-9.35))	0.00 % ((-2.22)-3.33)
Intensification and de-intensification cohort (median, IQR)	1.64 (0.98-2.90)	1.59 (1.07-2.76)	3.65 (3.46-4.29)	5.18 (3.32-7.21)	4.68 (3.21-6.77)	-16.7 % ((-65.9)-8.75)	0.00 % ((-1.06)-5.90)	-7.76 % ((-15.0)-0.70)	1.06 % ((-1.07)-3.65)

CL: clearance. C_{min}: trough concentrations. IFX: infliximab. IPRED: individual predicted concentrations pre-intervention. IPRED₁: IPRED for the selected dosing scheme calculated using estimated PK parameters pre-intervention. IPRED₂: IPRED post-intervention calculated using reestimated PK parameters post-intervention. IQR: interquartile range. OBS: observed concentrations. SAC: serum albumin concentration. ΔSAC: change in SAC. ΔCL: change in CL. Δweight: change in weight.

Table S5. Observed infliximab concentrations pre and post-intervention, individual predicted infliximab concentrations with the new dosing scheme, individual predicted infliximab concentrations pre and post-intervention, change in serum albumin concentration, clearance, concomitant immunosuppressive therapy and weight post-intervention.

ID	IFX C _{min} Preintervention (mg/L)		IPRED ₁ (mg/L)	IFX C _{min} Postintervention (mg/L)		IPRED ₁ vs OBS post (%)	ΔSAC (%)	ΔCL (%)	Δweight (%)	Changes in IMIM
	OBS	IPRED		OBS	IPRED ₂					
<i>Intensification cohort</i>										
I1	0.04	0.04	3.94	7.55	7.01	-91.6 %	-6.25 %	-34.0 %	-2.12 %	No
I2	1.01	1.11	3.18	7.20	6.64	-126 %	13.2 %	-7.75 %	5.88 %	No
I3	2.90	3.04	3.35	5.18	4.48	-54.6 %	-2.17 %	-13.5 %	-1.06 %	No
I4	1.24	1.11	4.16	2.57	2.39	38.2 %	2.44 %	14.9 %	21.5 %	No
I5	1.88	1.76	3.77	5.33	5.01	-41.4 %	14.3 %	-14.3 %	3.36 %	No
I6	2.44	2.26	3.65	4.46	4.16	-22.2 %	0.00 %	-7.76 %	2.00 %	No
I7	1.47	1.48	4.02	8.76	8.42	-118 %	-7.76 %	-37.1 %	0.00 %	No
I8	1.64	1.59	3.4	7.39	6.81	-117 %	13.6 %	-18.3 %	-4.56 %	No
I9	2.12	2.14	3.49	4.45	4.75	-27.5 %	19.1 %	-9.33 %	1.91 %	Yes (stop IMIM)
I10	2.49	2.24	3.51	3.34	3.18	4.84 %	0.00 %	-3.69 %	-3.33 %	No
I11	1.34	1.47	3.65	1.92	1.91	47.4 %	0.00 %	7.84 %	-0.99 %	No
I12	1.72	1.50	3.75	3.69	3.33	1.60 %	4.76 %	4.24 %	6.54 %	No
I13	0.46	0.45	3.24	5.46	5.11	-68.5 %	-5.56 %	-15.5 %	1.41 %	No

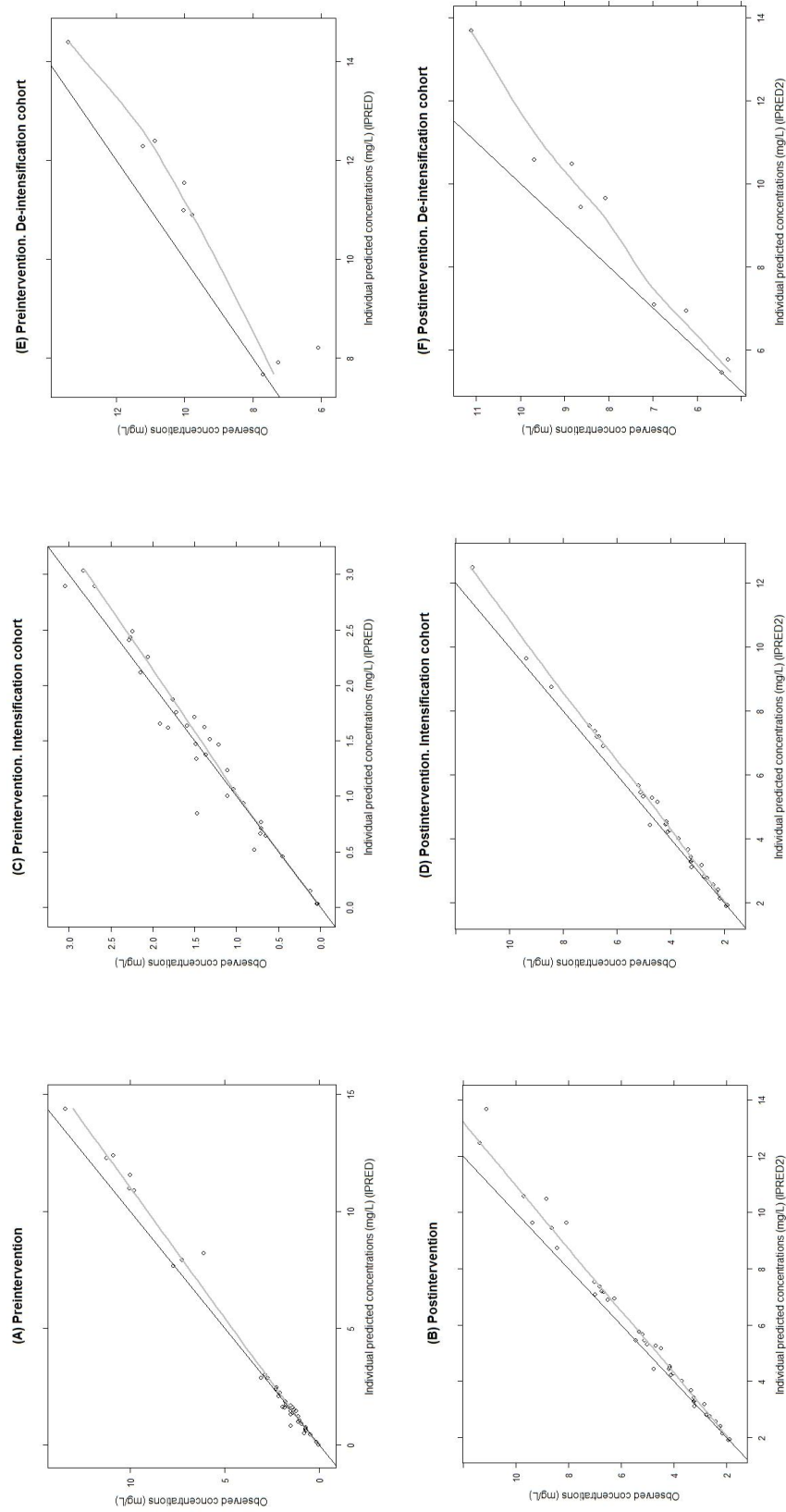
ID	IFX C _{min} Preintervention (mg/L)		IPRED ₁ (mg/L)	IFX C _{min} Postintervention (mg/L)		IPRED ₁ vs OBS post (%)	ΔSAC (%)	ΔCL (%)	Δweight (%)	Changes in IMM
	OBS	IPRED		OBS	IPRED ₂					
I14	1.76	1.72	3.33	3.44	3.23	-3.30 %	-2.27 %	-6.46 %	1.19 %	No
I15	0.04	0.04	3.61	9.66	9.37	-168 %	0.00 %	-33.8 %	4.82 %	Yes (IMM added)
I16	2.26	2.06	3.22	3.13	3.20	2.80 %	18.0 %	-7.45 %	-5.10 %	No
I17	0.85	1.47	3.47	7.22	6.73	-108 %	6.98 %	-10.9 %	-1.08 %	No
I18	0.77	0.71	3.63	4.24	4.09	-16.72 %	-12.2 %	-3.16 %	5.66 %	No
I19	1.07	1.03	3.49	2.16	2.13	38.1 %	9.30 %	-2.26 %	-3.23 %	No
I20	2.41	2.28	3.44	4.55	4.15	-32.3 %	-4.65 %	-2.29 %	0.56 %	No
I21	0.15	0.12	3.80	12.5	11.35	-229 %	2.50 %	-45.1 %	3.02 %	No
I22	1.52	1.32	4.10	5.68	5.18	-38.5 %	4.65 %	-17.4 %	3.94 %	No
I23	0.65	0.65	3.37	1.94	1.87	42.4 %	-7.14 %	-2.84 %	3.09 %	No
I24	1.38	1.37	3.64	6.92	6.50	-90.1 %	5.13 %	-27.7 %	5.77 %	No
I25	3.04	2.83	4.90	4.28	4.01	12.7 %	0.00 %	4.18 %	0.75 %	No
I26	2.90	2.69	4.42	4.49	4.14	-1.58 %	0.00 %	3.49 %	1.06 %	No
I27	0.72	0.70	3.66	2.83	2.75	22.7 %	-2.13 %	-7.80 %	0.48 %	No

ID	IFX C _{min} Preintervention (mg/L)		IPRED ₁ (mg/L)	IFX C _{min} Postintervention (mg/L)		IPRED ₁ vs OBS post (%)	ΔSAC (%)	ΔCL (%)	Δweight (%)	Changes in IMM
	OBS	IPRED		OBS	IPRED ₂					
I28	1.63	1.38	3.54	2.78	2.62	21.5 %	4.65 %	9.13 %	1.03 %	No
I29	1.47	1.21	3.32	2.37	2.26	28.6 %	2.63 %	7.16 %	5.63 %	No
I30	0.67	0.71	3.25	5.29	4.68	-62.8 %	6.98 %	-22.5 %	20.0 %	No
I31	1.66	1.91	3.55	4.03	3.68	-13.5 %	0.00 %	0.39 %	1.96 %	No
I32	1.62	1.81	3.18	3.19	2.84	0.31 %	4.08 %	7.57 %	-0.86 %	No
I33	0.52	0.78	3.95	3.30	3.23	16.5 %	6.67 %	4.72 %	2.94 %	No
I34	0.94	0.92	3.67	2.42	2.21	34.1 %	-6.12 %	-0.71 %	-14.0 %	No
All intensified patients (median, IQR)	1.47 (0.79-1.85)	1.43 (0.82-1.89)	3.58 (3.38-3.77)	4.37 (3.15-5.63)	4.11 (2.92-5.16)	-21.9 % ((-67.1)-15.5)	3.49 % ((-2.16)-6.28)	-6.62 % ((-15.2)-2.72)	1.31 % ((-0.96)-3.80)	NA
De-intensification cohort										
D1	11.6	9.99	6.43	9.46	8.63	-47.1 %	6.67 %	-10.7 %	5.45 %	No
D2	14.4	13.4	6.71	6.95	6.25	-3.62 %	0.00 %	-23.4 %	-1.99 %	No
D3	8.22	6.08	5.81	5.78	5.31	0.52 %	0.00 %	11.2 %	-2.22 %	No
D4	12.3	11.2	7.95	10.6	9.68	-33.3 %	9.09 %	-17.3 %	-3.23 %	No

ID	IFX C _{min} Preintervention (mg/L)		IPRED ₁ (mg/L)	IFX C _{min} Postintervention (mg/L)		IPRED ₁ vs OBS post (%)	ΔSAC (%)	ΔCL (%)	Δweight (%)	Changes in IMM
	OBS	IPRED		OBS	IPRED ₂					
D5	11.0	10.0	6.44	10.5	8.83	-63.0%	0.00%	-9.35%	-5.41%	No
D6	7.93	7.24	5.14	5.47	5.43	-6.42%	0.00%	1.01%	-0.66%	No
D7	4.68	7.70	8.24	7.0	6.97	13.8%	4.88%	-14.3%	6.67%	No
D8	12.4	10.9	7.11	13.7	11.1	-92.7%	6.82%	-14.5%	0.00%	No
D9	10.9	9.77	5.68	9.66	8.07	-70.1%	0.00%	-9.93%	3.33%	No
All de-intensified patients (median, IQR)	11.0 (8.22-12.3)	9.99 (7.70-10.9)	6.44 (5.81-7.11)	9.46 (6.95-10.5)	8.07 (6.25-8.83)	-46.9% ((-63.0)-(-3.62))	2.27% (0.00-4.88)	-19.7% ((-14.5)-(-9.35))	0.00% ((-2.22)-3.33)	NA

CL: clearance. C_{min}: trough concentrations. Est: estimated. IFX: infliximab. IMM: concomitant immunosuppressive therapy. IPRED: individual predicted concentrations. IPRED₁: IPRED for the selected dosing scheme calculated using estimated PK parameters pre-intervention. IPRED₂: IPRED post-intervention calculated using reestimated PK parameters post-intervention. IQR: interquartile range. OBS: observed concentrations. SAC: serum albumin concentration. ΔSAC: change in SAC. ΔCL: change in CL. Δweight: change in weight.

Figure S1. x-y graph showing the observed infliximab concentrations vs. individual predicted infliximab concentrations in the intensification and deintensification cohort.



A) preintervention: intensification cohort + de-intensified cohort. B) postintervention: intensification cohort + de-intensified cohort. C) preintervention: intensification cohort. D) postintervention: intensification cohort. E) preintervention: de-intensified cohort. F) postintervention: de-intensified cohort. IPRED: individual predicted concentrations. IPRED₂: IPRED post-intervention calculated using reestimated PK parameters post-intervention.

V. DISCUSSIÓ

V. DISCUSSIÓ

En aquest apartat es durà a terme una discussió general dels resultats d'aquesta tesi que provenen dels tres estudis realitzats per tal d'assolir l'objectiu plantejat, és a dir, implementar la monitorització farmacocinètica d'IFX en pacients amb MII.

Tradicionalment, el TDM s'ha aplicat a fàrmacs d'estret marge terapèutic, però tenint en compte que fins fa poc el maneig de la resposta insuficient o la falta de resposta a IFX es basava en els símptomes clínics i consistia en augmentar la dosi o disminuir l'interval d'administració de manera empírica, el TDM juntament amb la predicció Bayesiana basada en un model PPK podria ser una eina útil per optimitzar el tractament amb IFX individualitzant la pauta. En diversos estudis previs s'ha confirmat la relació entre C_{\min} i resposta clínica^{17,65,118}, i s'han postulat diverses variables per explicar la variabilitat interindividual i interocasió en el comportament PK de l'IFX¹¹⁹. D'entre aquestes variables, algunes de les que destaquen com a més rellevants són la concentració sèrica d'albumina, la presència d'ATI, el grau d'inflamació o l'ús de tractament immunosupressor concomitant. És per aquest motiu que estudis previs han suggerit tractar els pacients mitjançant l'estratègia guiada per C_{\min} ¹²⁰ i s'ha demostrat que és una estratègia cost-efectiva en pacients que han perdut resposta a IFX^{48,61,71,121}.

Abans d'utilitzar un model PPK per a prendre decisions a la pràctica clínica, és essencial que se n'hagi avaluat la precisió, la robustesa i la capacitat predictiva, mitjançant una avaluació interna i una avaluació externa en una cohort independent de pacients de característiques similars¹²²⁻¹²⁴. Segons les dades publicades, tots els models PPK d'IFX disponibles a la literatura han estat avaluats internament utilitzant diferents mètodes que permeten una avaluació ja sigui de la capacitat descriptiva (gràfiques bàsiques de bondat d'ajust), de la precisió en els paràmetres estimats (*bootstrapping*) o bé de la capacitat predictiva (*visual predictive check*, *normalized prediction distribution error*). Els resultats de l'avaluació interna s'han d'interpretar amb cautela, sobretot quan el nombre de pacients inclosos per al desenvolupament del model és relativament petit. Per altra banda, també és important escollir el model PPK més adient, ja que s'ha descrit a la literatura que diferents models d'un mateix fàrmac poden donar lloc a resultats diferents pel que fa al règim de dosificació òptim¹²⁵.

Per tal de poder implementar el TDM d'IFX en pacients amb MII a la pràctica clínica del nostre hospital i tenint en compte els models PPK d'IFX disponibles a la literatura a l'inici de l'estudi, en primer lloc, es va realitzar l'avaluació externa del model PPK a implementar amb la nostra cohort de pacients amb MII. En un anàlisi PK previ realitzat en una cohort de pacients amb CU del nostre centre¹²⁶, es va observar una elevada imprecisió i un elevat biaix utilitzant el model PPK per CU desenvolupat per Fasanmade i col⁵¹, motiu pel qual es va avaluar només la capacitat predictiva del model PPK per pacients amb MC desenvolupat per Fasanmade i col²⁵. En el moment de realitzar aquest estudi s'havien publicat també els models PPK de Dotan i col²⁶ i Buurman i col¹⁰¹, però es van descartar de l'avaluació externa degut a que s'havien desenvolupat exclusivament a partir de mostres de C_{min} i, a més, el model de Dotan i col presentava un *shrinkage* superior al 50% probablement degut a l'escàs nombre de mostres que es va utilitzar per desenvolupar el model. En canvi, el *shrinkage* obtingut en el model de Fasanmade i col²⁵ es trobava dins els límits d'acceptació (<20%), probablement perquè es va utilitzar un nombre molt més gran de pacients, de mostres per pacient i no només predosi, sinó que també es van utilitzar punts de mostreig intermitjos (variabilitat interindividual i interocasió en el CL del 30,7 (8,1%) i 18,3 (12,3%), respectivament; i, error residual proporcional del 29,2 (2,7%)). Segons el nostre coneixement, aquest treball va ser el primer en realitzar una avaluació externa de l'adequació del model PPK desenvolupat per Fasanmade i col²⁵, per tal d'optimitzar la dosi d'IFX mitjançant el TDM i utilitzant dades d'adults amb MII (MC i CU) recollides com a part de la rutina clínica habitual. La nostra avaluació va incloure tècniques diagnòstiques basades tant en la predicció com en la simulació.

En aquest primer estudi, es va observar una elevada concordància entre les C_{min} observades i les C_{min} predites tant en pacients amb MC com CU, utilitzant dos mètodes diferents per tractar les dades que es trobaven sota el LLOQ (mètode de "descart" i mètode "LLOQ/2"). Amb els dos mètodes es van estimar correctament els paràmetres PK dels pacients tant en MC com en CU, utilitzant el model PPK publicat per MC²⁵. Més del 85% de les concentracions individuals d'IFX predites van quedar incloses en el $\pm 15\%$ de les medianes de l'error relatiu/absolut de predicció individual (MIPE/MAIPE) i el 100% van quedar incloses en el $\pm 30\%$. Aquests resultats són similars als de Más i col¹²⁷, on el biaix de les concentracions estimades va ser de 1,56 mg/L (IC 95%, 0,93-2,19 mg/L) i 0,269 mg/L (IC 95% 0,017-0,521 mg/L) amb el model PPK de CU i el de MC, respectivament. Aquestes troballes també estan en concordància amb les dades de Frymoyer i col¹²⁸, que van mostrar que l'estimació dels paràmetres PK individuals podrien ser d'utilitat per optimitzar el tractament en nens

amb MC. En la validació del model PPK van obtenir un nivell d'exactitud de $-0,15$ mg/L (IC95% $(-0,37)$ - $(-0,05)$ mg/L) i de precisió del $0,26$ mg/L (IC95% $0,15$ - $0,40$ mg/L), tot i realitzar l'avaluació amb un tamany de mostra petit i en població pediàtrica. El nivell de precisió i exactitud observat en el nostre estudi suggereix que el model podria ser útil per preveure nous requeriments de dosificació i proporcionar una eina útil per als clínics per guiar la dosificació mitjançant una predicció fiable, sempre que es disposi mínim d'una concentració observada.

Segons la FDA (*Food and Drug Administration*) i l'EMA (Agència Europea del Medicament), la validació externa és el mètode més robust per avaluar un model PPK desenvolupat^{82,83}. A l'hora de poder utilitzar un model PPK per establir recomanacions sobre el règim de dosificació, es requereixen tècniques diagnòstiques basades en simulació i l'ús del *visual predictive check* (VPC) i del *normalized prediction distribution error* (NPDE) com a referència¹²⁹. En el VPC del nostre estudi, es va observar que només el 0,8% de les observacions corregides per predicció va quedar fora del 95% de l'interval de predicció, que és molt proper als percentils 2,5 i 97,5 de les concentracions observades (Figura 3 del capítol 1 de resultats). A més, també es va observar una sobrepredicció de la variabilitat interindividual en el pcVPC (*prediction-corrected visual predictive check*) i el pvcVPC (*prediction- and variability-corrected visual predictive check*) (Figura 3 del capítol 1 de resultats). Les tècniques diagnòstiques basades en la simulació del model PK d'IFX van demostrar una mitjana de NPDE propera a 0 (0,01924) i una variància pròxima a 1 (1,012), indicant l'absència de biaix i que el model pot capturar de manera raonable la variabilitat subjacent del conjunt de dades de la validació externa (Figura 4 del capítol 1 de resultats). Tot i així, la prova de Shapiro-Wilks va mostrar que la cohort de validació externa no presentava una distribució normal. Els resultats de les dues avaluacions descrites anteriorment (VPC i NPDE) van indicar que el model no és adequat per a aplicacions basades en la simulació.

Les dades utilitzades pel desenvolupament del model PPK provenien de dos assaigs clínics en fase III i, en canvi, el conjunt de dades de validació externa es limitava només a mostres C_{\min} , ja que les dades provenien de la pràctica clínica de rutina del TDM en el nostre centre. A partir de les mostres de C_{\min} es permet obtenir un càlcul del CL fiable, però no és suficient per aconseguir una correcta distribució dels paràmetres PK.

L'elevat nivell de precisió obtingut en les tècniques diagnòstiques basades en la predicció va permetre demostrar que el model proposat per Fasanmade i col²⁵ es podria utilitzar, en el nostre entorn clínic, per predir i individualitzar les dosis d'IFX en pacients adults amb MII (pacients amb MC i CU). Tot i així, les tècniques diagnòstiques basades en la simulació no van proporcionar resultats satisfactoris, principalment perquè el NPDE no seguia la distribució normal.

Atès que no existia cap model desenvolupat amb l'aproximació no paramètrica, no ha estat possible establir comparacions entre la predicció Bayesiana assumint que els paràmetres PK segueixen distribucions normals o bé sense assumir cap tipus de distribució a priori. Podria ser d'utilitat estudiar més endavant el mateix model utilitzant mètodes no paramètrics, que a diferència dels mètodes paramètrics, no fan suposicions ni especificacions sobre la distribució dels valors dels paràmetres PK a la població estudiada (les distribucions dels paràmetres del model poblacional estimades són discretes)⁶⁴.

De la mateixa manera que en estudis previs, en el nostre primer estudi es va observar una elevada variabilitat en els valors de C_{min} utilitzats per fer l'avaluació externa del model proposat per Fasanmade i col²⁵. Degut a que en aquell moment no existia cap estudi que fes un anàlisi estadístic basat en el disseny de mesures repetides d'aquesta variabilitat PK, es va realitzar un segon treball per tal d'obtenir un major coneixement dels factors que poden contribuir a aquesta variabilitat i promoure així el TDM proactiu i la dosificació personalitzada d'IFX basada en les C_{min} . L'objectiu era identificar les característiques del pacient, de la malaltia i del tractament que influeixen en la PK d'IFX i la seva exposició, en la nostra cohort de pacients amb MII. Aquest va ser el primer estudi que va utilitzar una metodologia estadística basada en el disseny de mesures repetides per investigar possibles factors predictors de l'exposició d'IFX donada pels valors de C_{min} . Atès que el valor de C_{min} depèn del CL (paràmetre primari directament dependent del procés d'eliminació del fàrmac), el model validat va permetre disposar dels valors de CL individuals per cada pacient obtinguts mitjançant la predicció Bayesiana, i estudiar la relació entre possibles factors predictius i el CL. A partir dels paràmetres PK primaris obtinguts es van estimar altres paràmetres secundaris com l'àrea sota la corba (AUC), la $t_{1/2}$ i la constant de velocitat d'eliminació (K_{10}). Els valors de l'AUC són, juntament amb les C_{min} , els paràmetres informatius de l'exposició més utilitzats en la pràctica clínic. En el nostre estudi només es van recollir mostres C_{min} , però vam considerar rellevant reportar els valors individuals predits de l'AUC, encara que no estan ben establerts els rangs òptims relacionats amb l'eficàcia i

la toxicitat del tractament amb IFX. Tampoc hi ha dades sobre la correlació entre la C_{\min} d'IFX i l'AUC, per la qual cosa encara queda per dilucidar si la C_{\min} d'IFX és el millor marcador PK per optimitzar l'eficàcia clínica del tractament amb IFX en pacients amb MII. A més, tampoc hi ha dades sobre la relació que hi ha entre les variables analitzades a l'estudi i l'AUC, pel que les dades no es poden comparar. En aquest estudi es van realitzar 12 models lineals mixtes per identificar les variables que influenciaven la C_{\min} d'IFX (models 1, 2 i 3), l'AUC (models 4, 5 i 6), el CL (models 7, 8 i 9) i la K_{10} (models 10, 11 i 12). Els models 1, 4, 7 i 10 van incloure totes les mostres; els models 2, 5, 8 i 11 només van incloure les mostres amb ATI indetectables, i els models 3, 6, 9 i 12 van incloure només les mostres de pacients que rebien tractament IMM. Aquest treball va ser possible perquè, un cop realitzada la validació externa del model PPK de Fasanmade i col²⁵, el TDM proactiu amb la posterior predicció Bayesiana s'havia implementat com a pràctica clínica habitual a tots els pacients amb MII tractats amb IFX a l'Hospital Universitari de Bellvitge.

En estudis previs s'ha postulat que la variabilitat interindividual i interocasió es podria explicar a partir d'alguns factors, com ara els ATI, la concentració d'albumina sèrica, l'estat inflamatori, el pes, el gènere o l'IMM^{15,20,25,26,43,45,47,51}. A la nostra població, el percentatge de pacients que van desenvolupar ATI (12,5%) va ser similar a la de publicacions anteriors⁵⁸. En estudiar els principals predictors de la disminució de les C_{\min} i l'AUC d'IFX es va detectar que la presència d'ATI era un factor negatiu significatiu i es va associar amb un major CL. Tot i estar ben establerta la relació entre la formació d'ATI i l'augment del CL, i per tant, la disminució de la C_{\min} ^{17,20,25,26,51}, no hi ha dades amb les que comparar sobre la relació entre l'AUC i la immunogenicitat d'IFX en poblacions reals. Les estimes individuals del CL d'IFX van ser més elevades en pacients amb presència d'ATI (9,48 ml/kg/dia) en comparació amb els pacients amb ATI indetectables (4,93 ml/kg/dia). A més, la $t_{1/2}$ va ser un 113% més alta en pacients sense ATI que en pacients amb presència d'ATI. Per tant, perquè el tractament de pacients amb MII sigui eficaç es recomana una monitorització periòdica de C_{\min} i ATI, i la identificació precoç dels pacients amb ATI detectables de manera persistent. A més, i degut a l'elevada variabilitat interindividual i intraindividual descrita en la seva PK, el Grup Europeu de Monitorització d'Anticossos monoclonals (de l'anglès, *Monitoring of monoclonal Antibodies Group in Europe* [MAGE]) recomana mesurar les C_{\min} de manera periòdica un cop cada 3-6 mesos, tret que sorgeixin signes clínics de pèrdua de resposta²².

Està àmpliament descrit que el risc de desenvolupar ATI es pot reduir mitjançant l'ús d'IMM^{45,130}, és per això que s'ha proposat l'ús addicional d'IMM per eliminar els ATI¹³¹. En el nostre estudi, els pacients que rebien IMM durant el mostreig van tenir una major C_{\min} i AUC que els que no en rebien (4,63 mg/L vs 3,76 mg/L i 30996,95 mg/h/L vs 26134,81 mg/h/L, respectivament). Es va observar un menor percentatge de pacients amb ATI positius entre els pacients que rebien IMM respecte els que rebien IFX en monoteràpia. A més, l'ús d'IMM va influir significativament en els valors de CL en pacients sense ATI. Una limitació de l'estudi va ser la impossibilitat d'analitzar el temps òptim per iniciar l'IMM. Seria d'utilitat estudiar si el moment d'inici de l'IMM (abans, alhora o després d'iniciar el tractament amb IFX) pot afectar a l'exposició a IFX.

Per altra banda, és conegut que la degradació proteolítica es pot veure afectada per l'estat inflamatori de la malaltia; els nivells d'albumina sèrica i de PCR s'han identificat com a predictors del CL del mAb. Nivells baixos d'albumina sèrica s'associen a un major CL del mAb, a un major recanvi proteic i, per tant, a una disminució de l'exposició del mAb⁴⁸. En la nostra cohort de pacients, es va observar que les C_{\min} d'IFX, l'AUC i el CL estan significativament influenciats per la concentració d'albumina sèrica. Els intervals amb albumina més elevada es van correlacionar amb una disminució del CL i, com a conseqüència, es va observar un menor percentatge de mostres amb $C_{\min} < 5$ mg/L quan l'albumina era més elevada (48% si albumina sèrica $> 4,5$ g/L; 73% si albumina sèrica $< 4,1$ g/L). Els nostres resultats també coincideixen amb la literatura prèviament publicada, on s'havia observat que nivells baixos d'albumina sèrica eren predictors d'un CL d'IFX més elevat^{25,26,43,51}. A més, diversos estudis han demostrat que nivells òptims de C_{\min} d'IFX s'associen a un major percentatge de remissió clínica, amb nivells de PCR més baixos i amb una major taxa de milloria endoscòpica^{118,132}. Tot i així, a diferència de la concentració sèrica d'albumina, que està fortament correlacionada amb el CL del mAb, la PCR no es correlaciona tan bé amb el catabolisme de les IgG²⁰. En el nostre estudi, els nivells més baixos de PCR es van correlacionar amb una disminució del CL i, a més, amb un menor percentatge de mostres amb $C_{\min} < 5$ mg/L (54% si PCR < 1 mg/L; 67% si PCR $> 4,8$ mg/L). El nostre estudi no estava dissenyat per avaluar l'eficàcia clínica, atès que l'enfocament principal era farmacocinètic; tot i així, com que amb els valors més elevats de PCR es van observar nivells de C_{\min} menors i CL superiors, i tenint en compte les diferències observades segons la concentració d'albumina sèrica en l'exposició d'IFX i el CL, una prioritat important de cara al futur és realitzar estudis de modelització per avaluar la relació entre l'exposició a l'IFX i l'evolució dels

biomarcadors d'inflamació-com a indicadors de la progressió de la malaltia- i la influència d'aquests sobre la PK d'IFX.

S'ha descrit que la degradació catabòlica no específica dels mAbs és diferent entre els grups de pacients amb diferents patologies²⁰. Tot i així, en la nostra cohort, els pacients amb MC van assolir una C_{\min} mitjana de 4,66 mg/L ($\pm 4,37$), similar a aquells amb CU, que van presentar una mitjana de C_{\min} lleugerament menor de 3,94 mg/L ($\pm 3,17$). De la mateixa manera, el CL d'IFX en pacients amb MC va ser similar al dels pacients amb CU.

Actualment, no hi ha evidència disponible suficient sobre l'efecte del gènere i el pes dels pacients amb MII en la C_{\min} i l'AUC, i en els paràmetres PK, com el CL. Els nostres resultats van mostrar que el gènere s'associava significativament amb la C_{\min} (els homes tenien una C_{\min} inferior que les dones), però aquesta correlació no va ser significativa per a l'AUC o el CL. Referent a la influència del pes en l'exposició a IFX, existeix molt poca evidència^{133,134}. En el nostre estudi, el pes només es va associar significativament amb la C_{\min} en mostres amb ATI indetectable i en mostres de pacients que rebien IMM. En el rang de pacients amb pes entre 58,4 kg i 71,7 kg es va mostrar una C_{\min} més alta respecte als altres rangs de pes (Figura 2 del capítol 2 de resultats). També es va observar que el pes s'associava significativament amb el CL a tots els models (models 7, 8 i 9). Tot i que alguns factors relacionats amb el pacient i amb la malaltia s'han relacionat amb la variabilitat del CL del mAb, no està ben descrita la influència de l'obesitat en el CL de l'IFX. Atès que el teixit adipós és el responsable de secretar citocines proinflamàtores, es podrien esperar canvis en el CL en aquest grup de pacients^{33,134}. A més, en els pacients amb menor pes (<58,4 kg) es va observar una C_{\min} reduïda; es requereixen estudis addicionals per avaluar si seria apropiat utilitzar la dosificació per pes ideal en pacients amb MII i baix pes.

Alguns autors han suggerit que es podria aconseguir una major eficiència augmentant les dosis sense canviar la freqüència d'administració; això és perquè assolir una C_{\max} major seria més important en pacients amb pèrdua de resposta¹⁷. Tot i així, en el nostre estudi no es disposava de C_{\max} per validar externament el model utilitzat, motiu pel qual no es van poder avaluar les diferències en la C_{\max} en funció del diagnòstic, la presència d'ATI o l'ús d'IMM. Aquest seria un tema important de cara a futurs anàlisis. Es requereixen més estudis amb més dades informatives al voltant de la C_{\max} i l'AUC per tal d'obtenir una conclusió definitiva.

En conclusió, en aquest segon estudi es va observar una associació significativa entre els ATI, l'albumina sèrica, l'IMM, el pes, el gènere, i la C_{\min} d'IFX i el CL. Aquests resultats proporcionen una informació important com a punt de partida pel desenvolupament d'un model PPK que es pugui utilitzar com a eina de suport durant el TDM. De fet, els models lineals mixtes realitzats expliquen una gran proporció de la variància de les C_{\min} d'IFX i una proporció encara major de la variància del CL. L'elevada variabilitat observada en les C_{\min} i en el CL d'IFX avala la necessitat de realitzar el TDM proactiu per tal d'assolir l'optimització de dosi de manera precoç en pacients amb MII que es tracten amb IFX, i d'acord a les característiques del pacient i la malaltia. La informació obtinguda també dona la base per dissenyar un futur estudi amb l'objectiu de desenvolupar un model PPK amb més pacients i més mostres per pacient. Tot i així, es requereixen més estudis per proporcionar dades sobre la influència de l'activitat de la malaltia, el pes corporal i el temps òptim d'iniciar l'IMM en la variabilitat PK de l'IFX.

Tal i com s'ha dit anteriorment, diversos estudis han demostrat una relació positiva entre la C_{\min} d'IFX i els resultats clínics favorables, fet que es pot observar en dades bioquímiques, exploracions endoscòpiques, taxes de remissió histològica, hospitalització i necessitat de cirurgia, estalvi de costos i persistència del tractament amb TNFi^{17,19,65,118,135-137}. Per tant, una estratègia basada en el TDM podria ser beneficiosa per al tractament de pacients amb MII^{15,22,68,72}.

S'ha observat que una estratègia de TDM proactiva pot millorar els resultats clínics i pot tenir un paper important en la prevenció de la pèrdua de resposta en pacients tractats amb IFX; tanmateix, l'evidència per a l'ús rutinari de TDM proactiu és limitada^{63,78,80}. A més, el CL dels mAbs canvia amb el pas del temps degut a que la seva PK es pot veure afectada per la resposta farmacodinàmica^{20,38}, i els pacients responedors mostren la major disminució del CL amb el pas del temps. S'espera, per tant, que aquests pacients requereixin d'una exposició objectiu inferior com a conseqüència de la disminució del recanvi proteic i/o de l'estat inflamatori^{20,49,114}. La dosificació basada en l'aproximació Bayesiana ens hauria de permetre modular l'exposició al fàrmac en funció de la resposta del pacient¹¹⁴. No obstant això, fins a dia d'avui, hi ha dades limitades sobre la contribució de la dosificació d'IFX basada en el mètode Bayesià a la resposta clínica a llarg i curt termini en pacients amb MII. A més, l'adopció generalitzada de règims de dosis orientats a l'exposició, inclosa la dosificació guiada pel mètode Bayesià, ha de demostrar millors resultats per als pacients i beneficis de cost per al sistema sanitari^{113,114}.

Tenint en compte les premisses anteriors, es va realitzar un tercer estudi amb l'objectiu de determinar l'impacte del TDM proactiu combinat amb el mètode Bayesià en la resposta clínica en una cohort real de 108 pacients amb MII tractats amb IFX en fase de manteniment. A partir d'aquest estudi, s'ha proporcionat evidència d'una milloria en l'eficàcia a curt termini mitjançant una dosificació Bayesiana proactiva en pacients amb MII. Segons la pràctica clínica estàndard al nostre centre, es va realitzar TDM proactiu i Bayesià a tots els pacients amb MII tractats amb IFX en fase de manteniment amb l'objectiu d'assolir una concentració diana establerta per tal de mantenir la resposta o restaurar-la en cas de pèrdua de resposta. Abans i després de la intervenció de dosificació d'IFX basada en un model PPK, es van recollir mostres predosi d'IFX i ATI, els índexs d'activitat clínica (*Harvey Bradshaw Index* (HBI) en pacients amb MC i el Mayo parcial (pMayo) en pacients amb CU) i biomarcadors d'inflamació.

En aquest estudi, es va demostrar que la dosificació Bayesiana millorava les taxes de remissió clínica (del 65,7% al 80,4%). D'entre tots els pacients, 34 es van intensificar; en els quals la puntuació mediana d'HBI i pMayo va disminuir, la taxa de remissió va augmentar del 35,3% al 61,8% dels pacients ($p = 0,001$) i el percentatge de pacients amb remissió o malaltia lleu va augmentar del 76,5% al 94,1%. A més, la intensificació del tractament va disminuir els símptomes en el 91,2% dels pacients. Aquests resultats són consistents amb els d'un assaig clínic aleatori recent (assaig PRECISION), en què la proporció de pacients que mantenien la remissió clínica durant un any de tractament era més alta entre els que rebien dosificació d'IFX proactiva guiada per un model PK Bayesià comparant amb els que no rebien ajust de dosi proactivament¹¹⁵. Tot i així, aquest assaig només va incloure pacients en remissió clínica que rebien tractament de manteniment amb IFX. A més, en el nostre estudi es va observar un augment en la proporció de pacients amb $C_{\min} \geq 3$ mg/L després de la intervenció (87,0% enfront del 51,9%) i això es va associar a valors més baixos d'índex d'activitat clínica. Després de la intervenció, el 82,5% dels pacients que van obtenir C_{\min} d'IFX ≥ 3 mg/L estaven en remissió clínica. En el grup d'intensificació, el 65,4% dels pacients que van obtenir C_{\min} d'IFX ≥ 3 mg/L estaven en remissió clínica en comparació amb el 50,0% dels pacients amb C_{\min} d'IFX < 3 mg/L. Els nostres resultats van en la mateixa línia que els de Strik i col¹¹⁵, on van observar C_{\min} d'IFX més altes en el grup de dosificació de precisió que en el grup de dosificació convencional (3,7 vs 3,0 mg/L).

El TDM basat en biomarcadors moleculars és cada vegada més important perquè proporciona mesures quantitatives dels processos patobioquímics¹³⁸. En el nostre

estudi, es va utilitzar la PCR com a biomarcador general no específic del fàrmac per estimar la remissió bioquímica. Es va observar un percentatge inferior de pacients amb PCR ≥ 5 mg/L després de la intensificació (del 35,5% al 26,5%, $p=0,04$), però no es va observar diferència en la mediana de la PCR. Tot i que només es disposava de valors de la CPF per al 47,1% dels pacients intensificats abans i després de la intervenció, es va observar una disminució de la mediana de la CPF després de la intensificació. Fins a dia d'avui, no hi ha biomarcadors específics del fàrmac per donar suport a un ajust més precís de la posologia, i encara que la PCR i la CPF s'utilitzen àmpliament en la pràctica clínica, hi ha poques dades sobre com utilitzar-les per millorar l'estratègia d'intensificació. En un estudi recent de Dreesen i col¹³⁹ es va aplicar un model poblacional PK/PD en pacients amb MC per avaluar la relació entre la dosi d'IFX, l'exposició, el valor de CPF com a biomarcador i la resposta endoscòpica. En base als resultats obtinguts, els autors van concloure que l'optimització de la dosi d'IFX mitjançant un model PK/PD que tenia en compte la CPF podia millorar l'eficàcia del tractament amb IFX. Tot i així, es requereixen més dades sobre l'ús de biomarcadors com la CPF en l'optimització del règim posològic d'IFX.

Referent a la millor estratègia d'individualització de dosi d'IFX, un estudi retrospectiu va mostrar que la combinació de reduir l'interval i doblar la dosi era més efectiva per restaurar la C_{min} terapèutica d'IFX que només doblar la dosi, que alhora era més efectiu que només reduir l'interval¹⁴⁰. En el nostre grup de pacients intensificats, es va observar que la C_{min} d'IFX era major després de només augmentar la dosi o combinar un augment de dosi amb una reducció de l'interval, respecte només reduir l'interval. Tot i així, el nombre de pacients de cada estratègia en el nostre estudi era insuficient per comparar les taxes de remissió entre grups. Per altra banda, també és limitada l'evidència existent sobre la influència del pes corporal en l'exposició a IFX^{133,134}. En el nostre estudi, es va observar que la necessitat d'intensificar era més alta entre els pacients de baix pes (índex de massa corporal $<18,5$ kg/m²) que en els de pesos dins dels límits de la normalitat, sobrepès o obesitat (77,8% enfront del 28,3%). Es requereixen més estudis que analitzin aquesta correlació, ja que no es va poder treure una conclusió ferma a causa del reduït nombre de pacients amb infrapès inclosos en el nostre estudi. Es requereixen més dades per avaluar si, durant la fase d'inducció, convindria dosificar segons el pes ideal en comptes del pes corporal real en pacients amb MII i un pes inferior a la normalitat.

Actualment, les dades sobre el règim òptim de desintensificació d'IFX en pacients amb MII en remissió són limitades. Lucidarme i col¹⁴¹ van valorar la taxa de recaiguda

després de la desintensificació d'IFX en pacients amb MII en remissió i van observar que per reduir el risc de recaiguda no s'haurien de desintensificar pacients que tinguin una C_{\min} d'IFX inferior a 7 mg/L. En el nostre estudi, tots els pacients desintensificats tenien una C_{\min} d'IFX superior a 7 mg/L abans de la intervenció, i van mantenir puntuacions de HBI de 0-1 o pMayo de 0 amb C_{\min} d'IFX > 5 mg/L després de la desintensificació. Tots aquests pacients continuaven el tractament amb IFX al cap d'un any de la intervenció. A més, en un estudi recent que ha avaluat els resultats de dos anys d'un protocol de TDM proactiu d'IFX en pacients amb MII han observat que l'ús d'IMM només mostra beneficis en pacients sense TDM proactiu. Per aquest motiu, els autors van suggerir que es podria prescindir de l'IMM quan s'aplica el TDM proactiu^{142,143}. En els nostres pacients desintensificats, el 88,9% rebia teràpia IMM abans i després de la intervenció. Seria interessant avaluar si s'ha de suspendre o no la teràpia amb IMM abans de la desintensificació de l'IFX.

Tot i que una gran proporció de pacients va mantenir la C_{\min} objectiu d'IFX i van assolir o mantenir remissió o activitat lleu de la malaltia després de la intervenció, dos pacients (5,9%) van presentar malaltia moderadament activa malgrat la intensificació del tractament. A més, els símptomes no van millorar en tres dels pacients (8,8%) de la cohort intensificada, fet que podria ser degut a diferències en el metabolisme. El model que es va utilitzar en el nostre estudi inclou les següents variables: concentració d'albumina sèrica, presència d'ATI, pes i tractament immunosupressor concomitant²⁵; tot i així, actualment no hi ha cap model que descrigui la relació en la PK d'IFX i la resposta o progressió de la malaltia. Els valors d'algunes variables es poden veure modificats amb el temps (ex. concentració d'albumina sèrica), però la dosificació basada en el model no va tenir en compte la possible reducció del CL després de la intervenció. La concentració esperada calculada amb els valors de les covariables abans de la intervenció va ser inferior a la concentració observada després de la intervenció (-22% en els pacients intensificats i -47% en els pacients desintensificats) (Figura S1 del capítol 3 de resultats). De fet, en el nostre estudi es va observar una disminució del CL en el 95% dels pacients intensificats i en el 86% dels pacients desintensificats amb valors predits en el moment de la intervenció inferiors als observats després de la intervenció. És per això, que els càlculs realitzats amb el model PPK s'han d'anar actualitzant a partir dels canvis fisiològics dinàmics, ja que l'exposició als mAbs podria augmentar significativament amb el temps a causa de la disminució del CL com a conseqüència d'un menor grau d'inflamació⁴⁹. En aquest tercer estudi, es va observar que els valors predits eren inferiors als observats després de la intervenció i es va observar també una disminució del CL després de la

intensificació, especialment en pacients que van aconseguir una $C_{\min} \geq 3$ mg/L ($\Delta CL = -7,3\%$) i una $C_{\min} \geq 5$ mg/L ($\Delta CL = -22,8\%$). Es van comparar les dades basals de pacients amb disminució del CL amb aquelles dels pacients que no havien disminuït el CL, però només es van trobar diferències en el recompte de limfòcits i la relació neutròfils/limfòcits. S'ha d'estudiar la importància clínica de les diferències observades en la relació neutròfils/limfòcits. També es va observar una disminució lleugerament més gran del CL en pacients en remissió després de la intensificació respecte els pacients que no estaven en remissió (10% vs 7%). Calen més estudis per determinar si aquestes diferències en el CL poden ser o no un marcador de malaltia greu o una fallada de mecanisme durant la intensificació, o si caldria donar més pes a aquestes dades PK que a les dades històriques.

Per altra banda, una metaanàlisi recent va observar que el TDM està associat a beneficis econòmics i a resultats favorables relacionats amb la durabilitat de la resposta a TNFi¹³⁷. Els nostres resultats de l'anàlisi de la persistència de l'IFX als 12 mesos van demostrar que 85 (92,4%) dels 92 pacients que no havien discontinuat el tractament post-intervenció, mantenen el tractament amb IFX un any després de la intervenció. No es va observar una diferència estadísticament significativa en la persistència del tractament amb IFX entre grups (94,1% en el grup d'intensificació, 100% en el grup de desintensificació i 89,8% en el grup de règim IFX estable). Recentment, Eser i col¹¹¹ van reportar resultats similars sense diferències entre un grup de pacients amb una recomanació de mantenir el règim d'IFX mitjançant aproximació Bayesiana i un altre grup intensificat també mitjançant aproximació Bayesiana. A més, en el seu estudi, els pacients tractats amb dosificació d'IFX segons l'aproximació Bayesiana van mantenir el tractament durant un període de temps més llarg que els que no s'havien intensificat malgrat la recomanació (51,5 vs 4,6 mesos). En la mateixa línia, Dreesen i col¹⁴⁰ van mostrar que el 78% dels pacients amb resposta clínica precoç a la intensificació del tractament es trobaven encara en tractament amb IFX un any després de la intervenció.

Cal tenir en compte que degut a la complexa relació que hi ha entre la PK d'IFX i l'elevat nombre de factors que poden influenciar l'exposició a IFX, la interpretació de les concentracions d'IFX per guiar les decisions de dosificació no és senzilla. En els nostres estudis, s'ha utilitzat per dur a terme la predicció Bayesiana i la individualització de la dosi el programa *NONMEM*®, àmpliament emprat a nivell acadèmic i a la indústria farmacèutica per la modelització de dades PK/PD. Encara que *NONMEM*® permeti la predicció Bayesiana, no presenta un entorn de fàcil accés i

ús pels professionals de l'àmbit clínic durant la pràctica clínica rutinària. És per això, que es necessiten programes o plataformes suficientment flexibles i de fàcil ús aplicables a l'entorn clínic per tal d'optimitzar així la dosificació dels mAbs en pacients amb MII d'una forma eficient i ràpida.

Algunes de les limitacions d'aquest tercer estudi van ser que: a) el nombre de pacients inclosos va ser petit (especialment en el grup de desintensificació), cosa que ens va impedir obtenir significació estadística en alguns resultats i anàlisis de subgrups; b) no hi va haver cap grup comparatiu i abans d'iniciar l'estudi s'havia realitzat un ajust empíric del tractament en 20 pacients; i c) no es van analitzar els ingressos hospitalaris ni la necessitat de cirurgia.

El nostre estudi, tot i que el tamany de mostra és petit i l'absència d'un grup comparador, proporciona evidència de que la dosificació optimitzada basada en l'aproximació Bayesiana va millorar l'eficàcia a curt termini en la nostra cohort de pacients amb MII. La intensificació basada en el model PPK va donar lloc a millors resultats dels índexs d'activitat clínica HBI i pMayo i menys símptomes, i tots els pacients del grup de desintensificació van mantenir remissió clínica després de la intervenció. Un any després de la intervenció, el 92,4% dels pacients seguien rebent tractament amb IFX. Tot i així, es requereixen estudis prospectius per avaluar l'impacte de la dosificació basada en models PPK sobre els resultats clínics a llarg termini.

VI. CONCLUSIONS

VI. CONCLUSIONS

1. Es va validar externament el model farmacocinètic poblacional desenvolupat per Fasanmade i col obtenint un elevat nivell d'exactitud i precisió en la predicció, fet que demostra que aquest model farmacocinètic es pot utilitzar per predir i individualitzar les dosis d'infliximab en pacients adults amb malaltia inflammatòria intestinal (pacients amb malaltia de Crohn i colitis ulcerosa) en el nostre entorn clínic.
2. Els diagnòstics del model avaluat basats en la simulació van proporcionar resultats insatisfactoris, principalment perquè el *Normalized Prediction Distribution Error* (NPDE) no va aconseguir obeir la distribució normal. Caldria estudiar-ho de nou mitjançant mètodes no paramètrics, que no fan suposicions ni especificacions sobre la distribució dels valors dels paràmetres a la població estudiada.
3. En l'estudi estadístic de mesures repetides es va observar una associació significativa entre anticossos contra infliximab, concentració sèrica d'albumina, tractament immunosupressor concomitant, pes corporal i gènere amb la concentració predosi d'infliximab i l'aclariment.
4. Els models mixtes lineals van explicar una gran proporció de la variabilitat de la concentració predosi d'infliximab ($R^2 = 0,533$) i una proporció encara més elevada de la variància de l'aclariment ($R^2 = 0,831$).
5. L'elevada variabilitat observada en la concentració predosi d'infliximab i l'aclariment va confirmar la necessitat de realitzar monitoratge farmacocinètic proactiu per optimitzar la dosi d'infliximab de manera precoç en pacients amb malaltia inflammatòria intestinal, segons les característiques del pacient i de la malaltia.
6. Una prioritat important de cara al futur és realitzar estudis de modelització per avaluar la relació entre l'exposició a l'IFX i l'evolució dels biomarcadors d'inflamació, com a indicadors de la progressió de la malaltia, i la influència d'aquests sobre la PK d'IFX.

7. Es va proporcionar evidència de que la dosificació optimitzada basada en l'aproximació Bayesiana va millorar l'eficàcia a curt termini en la nostra cohort de pacients amb malaltia inflamatòria intestinal, tot i un tamany de mostra petit i l'absència d'un grup comparador.
8. Es va observar una major proporció de pacients amb $C_{\min} \geq 3$ mg/L (del 51,9% al 87,0%) després de la individualització del tractament basada en el model farmacocinètic poblacional, fet que es va associar amb valors més baixos dels índexs d'activitat clínica (*Harvey Bradshaw Index* (HBI) per malaltia de Crohn i índex Mayo parcial (pMayo) per colitis ulcerosa).
9. La intensificació basada en el model farmacocinètic poblacional va donar lloc a millors resultats dels índexs d'activitat clínica i menys simptomatologia. En aquest grup, el percentatge de pacients en remissió clínica o símptomes lleus va augmentar del 76,5% al 94,1%, i en un 91,2% dels pacients va disminuir la simptomatologia. Tots els pacients del grup de desintensificació es van mantenir en remissió clínica després de la intervenció.
10. Es va observar una elevada persistència del tractament amb infliximab un any després de la individualització de la pauta. El 92,4% dels pacients rebien tractament amb infliximab un any després de la intervenció, concretament el 94,1% en el grup d'intensificació, el 100% en el grup de desintensificació i el 89,8% en el grup va mantenir la pauta.
11. Es requereixen estudis per avaluar l'impacte de la dosificació de precisió basada en un model farmacocinètic poblacional sobre els resultats clínics a llarg termini en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal.

VII. BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
2. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:652-664.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(suppl):5A-36A.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3-25.
5. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649-670.
6. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: A proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut*. 2010;59:141-147.
7. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:599-608.
8. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239-254.
9. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462-1471.
10. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2012;44:185-194.
11. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise Decreases Risk of Future Active Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1063-1071.
12. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;135:781-786.
13. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.

14. Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. *Ann Med*. 2018;50:613-619.
15. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;153:835-857.
16. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:514-529.
17. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:24-30.
18. Hendy P, Hart A, Irving P. Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: A practical guide. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7:122-128.
19. Mitchell RA, Shuster C, Shahidi N, et al. The Utility of Infliximab Therapeutic Drug Monitoring among Patients with Inflammatory Bowel Disease and Concerns for Loss of Response: A Retrospective Analysis of a Real-World Experience. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:1-7.
20. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6:576-588.
21. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:182-197.
22. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017;9:101-111.
23. 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- α therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1-10.
24. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Casteele N Vande, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1655-1668.
25. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. 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;33:946-964.
26. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2247-2259.

27. Mould DR, Meibohm B. Drug Development of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *BioDrugs*. 2016;30:275-293.
28. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med*. 2019;153:3-13.
29. D.G. Waller, A.P. Sampson. *Medical Pharmacology and Therapeutics*, 5a ed. Elsevier Limited. ISBN; 9780702071676.
30. Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:548-558.
31. Deng R, Jin F, Prabhu S, Iyer S. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8:141-160.
32. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Pharmacological interactions of monoclonal antibodies. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:148-155.
33. Dirks NL, Meibohm B. Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:633-659.
34. Meibohm B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peptide and protein therapeutics. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*, 4a Edició. Springer New York; 2013. p. 101–132. ISBN: 978-1-4614-6485-3.
35. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:493-507.
36. Cao Y, Jusko WJ. Incorporating target-mediated drug disposition in a minimal physiologically-based pharmacokinetic model for monoclonal antibodies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2014;41:375-387.
37. Tabrizi MA, Tseng C-ML, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006;11:81-88.
38. Mould DR, D'Haens G, Upton RN. Clinical Decision Support Tools: The Evolution of a Revolution. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99:405-418.
39. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93:2645-2668.
40. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:715-725.
41. Vande Casteele N, Oyamada J, Shimizu C, Best BM, Capparelli EV, et al. Infliximab Pharmacokinetics are Influenced by Intravenous Immunoglobulin Administration in Patients with Kawasaki Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1593-1601.
42. Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to Therapeutic Proteins: Impact on PK/PD and Efficacy. *AAPS J*. 2012;14:296-302.
43. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*.

2010;48:297-308.

44. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, De Groot E, Nurmohamed MT, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:704-707.
45. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226-12231.
46. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-1395.
47. Khanna R, Sattin BD, Afif W, et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:447-459.
48. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:635-646.
49. Wang Y, Booth B, Rahman A, Kim G, Huang S, Zineh I. Toward Greater Insights on Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships for Therapeutic Biologics in Oncology Drug Development. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:582-584.
50. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals*. 2014;42:177-183.
51. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1211-1228.
52. Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated clearance of infliximab is associated with treatment failure in patients with corticosteroid-refractory acute ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12:662-669.
53. Marits P, Landucci L, Sundin U, Davidsdottir L, Nilsson J, et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *J Crohns Colitis*. 2014;8:881-889.
54. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy*. 2012;4:1167-1179.
55. Sethu S, Govindappa K, Alhaidari M, Pirmohamed M, Park K, Sathish J. Immunogenicity to Biologics: Mechanisms, Prediction and Reduction. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012;60:331-344.
56. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:40-47.
57. Infliximab Drug Information (Remicade). Janssen Biologics. Disponible a:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.

58. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-1549.
59. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-2476.
60. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987-995.
61. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919-927.
62. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2017;52:19-25.
63. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:804-810.
64. Jelliffe RW, Neely M. *Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software, and Clinical Applications*. 1a ed, Los Angeles, CA: Elsevier Inc.;2017. ISBN: 0128033487.
65. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:736-743.
66. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Comperolle G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320-1329.e3.
67. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2014;49:674-682.
68. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827-834.
69. Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol*. 2015;15:178.
70. Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:595-607.

71. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterol.* 2013;4:41-43.
72. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:1037-1053.
73. Khan A, Berahmana AB, Day AS, Barclay ML, Schultz M. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *N Z Med J.* 2019;132:46-62.
74. Dreesen E, Gils A. Pharmacodynamic Monitoring of Biological Therapies in Chronic Inflammatory Diseases. *Ther Drug Monit.* 2019;41:131-141.
75. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, et al. Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:103-111.
76. D'Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, Baert FJ, Bossuyt P, et al. 692 Drug-Level Based Dosing Versus Symptom-Based Dose Adaptation in Patients With Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Multicenter Study (TAILORIX). *Gastroenterology.* 2016;150(Suppl 1):S143.
77. Papamichael K, Vogelzang E, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:837-848.
78. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1580-1588.e3.
79. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13:976-981.
80. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1996-2003.
81. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol.* 2016;7:289-300.
82. US Food and Drug Administration (1999) Guidance for industry: population pharmacokinetics. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072137.pdf>.
83. Committee for Medicinal Products for Human Use (2007) Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf.

84. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica*. 2004;23:417-422.
85. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e38.
86. Beal SL, Boeckman AJ, Sheiner LB. NONMEM: user's guides. San Francisco (CA): University of California at San Francisco. 1988-1992.
87. Tatarinova T, Neely M, Bartroff J, Van Guilder M, Yamada W, et al. Two general methods for population pharmacokinetic modeling: Non-parametric adaptive grid and non-parametric Bayesian. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2013;40:189-199.
88. Racine-Poon A, Wakefield J. Statistical methods for population pharmacokinetic modelling. *Stat Methods Med Res*. 1998;7:63-84.
89. de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2018;134:280-288.
90. Csajka C, Verotta D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: History and perspectives. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2006;33:227-279.
91. Jelliffe RW, Schumitzky A, Bayard D, Milman M, Van Guilder M, et al. Model-based, goal-oriented, individualised drug therapy. Linkage of population modelling, new 'Multiple Model' dosage design, Bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:57-77.
92. Proost JH, Eleveld DJ. Performance of an Iterative Two-Stage Bayesian technique for population pharmacokinetic analysis of rich data sets. *Pharm Res*. 2006;23:2748-2759.
93. Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22:447-467.
94. Sherwin CMT, Kiang TKL, Spigarelli MG, Ensom MHH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: Validation methods. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:573-590.
95. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson N. PsN-Toolkit - A collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed*. 2005;79:241-257.
96. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13:143-151.
97. Comets E, Brendel K, Mentré F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: The npde add-on package for R. *Comput Methods Programs Biomed*. 2008;90:154-166.
98. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28:481-504.

99. Bergstrand M, Karlsson MO. Handling data below the limit of quantification in mixed effect models. *AAPS J.* 2009;11:371-380.
100. Keizer RJ, Jansen RS, Rosing H, Thijssen B, Beijnen JH, et al. Incorporation of concentration data below the limit of quantification in population pharmacokinetic analyses. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3: e00131.
101. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JGW, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:529-539.
102. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:650-660.
103. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1:e6.
104. Vinks AA, Peck RW, Neely M, Mould DR. Development and implementation of electronic health record integrated model-informed clinical decision support tools for the precision dosing of drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107:129-135.
105. Mould DR. Why therapeutic drug monitoring is needed for monoclonal antibodies and how do we implement this? *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99:351-354.
106. Peck RW. The right dose for every patient: A key step for precision medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:145-146. doi:10.
107. Vinks AA. Precision Medicine-Nobody Is Average. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:304-307.
108. Vinks AA. From Molecule to Patient and Ways to Get the Dose Precisely Right. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:534-537.
109. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372:793-795.
110. Wojciechowski J, Upton RN, Mould DR, Wiese MD, Foster DJR. Infliximab Maintenance Dosing in Inflammatory Bowel Disease: an Example for In Silico Assessment of Adaptive Dosing Strategies. *AAPS J.* 2017;19:1136-1147.
111. Eser A, Primas C, Reinisch S, Vogelsang H, Novacek G, et al. Prediction of Individual Serum Infliximab Concentrations in Inflammatory Bowel Disease by a Bayesian Dashboard System. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:790-802.
112. Dubinsky MC, Phan BL, Singh N, Rabizadeh S, Mould DR. Pharmacokinetic Dashboard-Recommended Dosing Is Different than Standard of Care Dosing in Infliximab-Treated Pediatric IBD Patients. *AAPS J.* 2017;19:215-222.
113. Keizer RJ, ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S. Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7:785-787.

114. Mould DR, Upton RN, Wojciechowski J, Phan BL, Tse S, Dubinsky MC. Dashboards for Therapeutic Monoclonal Antibodies: Learning and Confirming. *AAPS J.* 2018;20:76.
115. Strik A, Berends S, Mould D, Mathôt R, Ponsioen C, et al. DOP56 Dashboard driven vs. conventional dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients: the PRECISION trial. *J Crohns Colitis.* 2019;13(Supplement_1):S063-S063.
116. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, Mirocha J, Fariior S, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1708-1713.
117. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut.* 2014;63:1721-1727.
118. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1248-1254.
119. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3475-84.
120. Afif W, Loftus E V., Faubion WA, Kane S V., Bruining DH, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1133-1139.
121. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A Test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:654-666.
122. De Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CAJ. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(Suppl 1):5-16.
123. Ince I, de Wildt SN, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CAJ. Tailor-made drug treatment for children. Creation of an infrastructure for data-sharing and population PK-PD modeling. *Drug Discov Today.* 2009;14:316-320.
124. Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, Zhang D, Allegaert K, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: The transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1068-1080.
125. Neef C, Touw DJ, Hartevelde AR, Eerland JJ, Uges DRA. Pitfalls in TDM of antibiotic drugs: Analytical and modelling issues. *Ther Drug Monit.* 2006;28:686-689.
126. Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H, Rodríguez Alonso L, Guardiola Capo J, et al. Contribution of infliximab population pharmacokinetic model for dose optimization in ulcerative colitis patients. *Rev Esp Enferm Dig.*

2016;108:104-105.

127. Más-Serrano P, Nalda-Molina R, Boquera-Ferrer ML, Pastor C, Sempere L, et al. Estimation of precision and accuracy of 2 population pharmacokinetics models of infliximab in patients with inflammatory bowel diseases [Abstract]. 14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology, 2015, Rotterdam, the Netherlands.
128. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, De Meij TG, Hummel TZ, et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:639-645.
129. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentré F. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res.* 2006;23:2036-2049.
130. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol.* 2015;55 Suppl 3:S39-50.
131. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:444-447.
132. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: A predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010;59:49-54.
133. Cañete F, Mañosa M, Clos A, Cabré E, Domènech E. Review article: the relationship between obesity, bariatric surgery, and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:807-816.
134. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:7868-7881.
135. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2266-2271.
136. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:478-484.
137. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12:1302-1315.
138. Shipkova M, Christians U. Improving Therapeutic Decisions: Pharmacodynamic Monitoring as an Integral Part of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.* 2019;41:111-114.
139. Dreesen E, Berends S, Laharie D, et al. Modelling of the Relationship Between

Infliximab Exposure, Faecal Calprotectin, and Endoscopic Remission in Patients with Crohn's Disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2020. doi:10.1111/bcp.14364.

140. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, Peeters M, Compernelle G, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:346-355.
141. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:147-154.
142. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, Gordon J, Haddad N, et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:134-141.
143. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:263-270.