



- ¿Quiénes somos y qué hacemos en Biodrug Analysis (BIDA)?

Biodrug Análisis (BIDA) es un servicio que el Hospital Universitario la Paz ofrece a través de su Fundación de Investigación (IdiPaz), fundado como fruto del proyecto “ESTUDIO DE LOS NIVELES DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN LA COHORTE ESPAÑOLA CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTEMICAS. ESTABLECIMIENTO DE LOS RANGOS TERAPEUTICOS ÓPTIMOS”. Este servicio tiene como finalidad ofrecer a otros centros hospitalarios, médicos o de investigación que tengan pacientes en tratamiento biológico la oportunidad de monitorizar los niveles de fármaco y/o anticuerpos anti-fármaco (ADA) en su cohorte de pacientes. Un objetivo secundario de este servicio es crear una base de datos con la cohorte española de pacientes en tratamiento con biológicos. Tanto los niveles de fármaco como de ADA se medirán mediante ELISA (de captura para el fármaco y de puente para los ADA). Inicialmente se medirán los niveles de fármaco en el suero y si éstos se encuentran bajos (inferiores a 0,5 µg/ml), se realizará el ensayo para la detección de ADA.

La persona responsable de BIDA es la **Dra. Maria Dora Pascual-Salcedo**, Facultativo Químico Especialista de la Unidad de Inmunología del Hospital La Paz, Madrid. Tras una estancia postdoctoral en el Departamento de Enfermedades Autoinmunes del Central Laboratory of Blood Transfusion (CLB) - actualmente Sanquin - (Amsterdam, Holanda), bajo la dirección del Dr L. Aarden, la Dra Pascual-Salcedo desarrolló en España y en estrecha colaboración con el laboratorio holandés, los ensayos para detectar la presencia de niveles de fármacos biológicos y la aparición de anticuerpos frente a ellos. El inicio de sus trabajos retrospectivos analizando las asociaciones clínicas de los niveles de fármacos y anticuerpos los realizó en estrecha colaboración investigadora con el Servicio de Reumatología del Hospital, lo que conllevó la inclusión de estas determinaciones en la cartera de servicios de la Unidad de Inmunología del Hospital La Paz. El análisis de los niveles de fármaco y la inmunogenicidad en todos los pacientes que reciben terapia con biológicos, ha convertido la TDM en un objetivo primordial en este Hospital tanto en la aplicación clínica y de investigación. En la actualidad el Hospital La Paz es considerado Centro



de Excelencia en el manejo de las terapias biológicas. El equipo multidisciplinar de BIDA con la Dra Pascual-Salcedo a la cabeza, esta formado por Ana Martínez (Farmacéutica) y M<sup>a</sup> Teresa Jurado (Bióloga) en la composición técnica y como asesores clínicos por los especialistas **Dr Alejandro Balsa y Dra Chamaida Plasencia** (Reumatología), **Dra Maria Dolores Martín Arranz** (Gastroenterología) y **Dr Pedro Herranz Pinto** (Dermatología), que son en la actualidad líderes de opinión en el campo, habiendo demostrado a través de publicaciones, conferencias y simposios, que la monitorización de los pacientes es esencial para optimizar su tratamiento, al mismo tiempo que repercute en un uso coste-efectivo y racional de la terapias biológicas.

- **El tratamiento con Biológicos**

La introducción de las terapias biológicas con anticuerpos ha supuesto un cambio importante en la evolución de diversas patologías en varias especialidades médicas como reumatología, digestivo, dermatología, neurología, oncología y otras. Hasta el momento, las herramientas disponibles para monitorizar la respuesta a dichos fármacos engloban varios parámetros clínicos y analíticos. Estos parámetros tienen ciertas limitaciones, algunos índices de actividad incluyen evaluaciones subjetivas (DAS28) y parámetros poco específicos, como son los reactantes de fase aguda. La medida de los niveles séricos de fármaco y de anticuerpos frente al mismo (inmunogenicidad) está demostrando ser una herramienta objetiva de incalculable valor en el seguimiento personalizado de la respuesta clínica a las terapias biológicas.

- **Relevancia de monitorizar niveles de fármaco y/o anticuerpos anti-fármaco (ADA) en los pacientes con terapia biológica**

**A) Porque los niveles circulantes se asocian con la respuesta clínica:** diferentes publicaciones han demostrado la correlación entre los niveles de fármaco circulantes con la actividad clínica en pacientes con enfermedades reumatológicas,



dermatológicas y digestivas. Niveles altos de fármaco se asocian con buena respuesta clínica y por el contrario, niveles bajos o indetectables de fármaco se han correlacionado con un mayor porcentaje de fracasos terapéuticos.

1. *Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis.* Wolbink GJ et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:704-707
2. *Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study.* Mahil, SK et al, *British J Dermatol* 2013;169:306-313
3. *Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis.* Seow et al. *Gut*, 2010;59:49-54

**B) Porque el desarrollo de anticuerpos frente al fármaco (inmunogenicidad) se asocia con falta de respuesta a la terapia:** en todas las patologías previamente mencionadas se ha observado que la presencia de anticuerpos anti-fármaco se asocia con mayor frecuencia a mala respuesta al tratamiento biológico. Por tanto, la monitorización de la aparición de dichos anticuerpos puede tener utilidad para el clínico en alertar qué pacientes están más predispuestos a desarrollar una ineficacia al fármaco.

1. *Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis.* Pascual-Salcedo D et al. *Rheumatology (Oxford)*2011, Aug; 50(8): 1445-1452
2. *Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis.* Kavinderijt S et al. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:40-47
3. *Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response.* Hsu L and Armstron W. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;10:949-958

**C) Porque el conocimiento de los niveles de fármaco circulantes puede ayudar a la monitorización personalizada de fármaco (TDM):** la TDM tiene como objetivo mejorar el cuidado del paciente basándose en el uso de una dosis ajustada a las necesidades clínicas del paciente. Con esta estrategia se pretende identificar qué pacientes están siendo sobre/infra-tratados, así como identificar los pacientes que están en un rango terapéutico óptimo para el control de la actividad de su enfermedad.



1. *Towards an individualised target concentration of adalimumab in **rheumatoid arthritis**. Ducourau E, Ternat D, Lequerré T, Fuzibet P, Le Löet X, Watier H et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1428-9*
2. *Use of infliximab and anti-infliximab antibody measurements to evaluate and optimize efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in **Crohn's disease**. Steenhold C, et al. Danis Medical Journal 2013;60:B4616*
3. *Long-term study of infliximab for **psoriasis** in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusions reactions. J. Spertino, A. López-Ferrer, E. Vilarrasa, et al JEADV, 2014, 28, 1514-1521*
4. *Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. Pouw M et al, Ann Rheum Dis, 2013;0:1-6*
5. *Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in **rheumatoid arthritis** Chen DY, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1-9*

#### **D) Porque el conocimiento de los niveles de anticuerpos frente al fármaco puede ayudar en la elección de la terapia alternativa en caso de fallo:**

una de las principales dudas en la práctica clínica cuando existe una ineficacia terapéutica es la elección del nuevo fármaco. Actualmente se admite que los pacientes que desarrollan ineficacia a un primer anti-TNF asociada al desarrollo de inmunogenicidad, responden mejor si la terapia sigue bloqueando el TNF, mientras que los no respondedores en ausencia de inmunogenicidad se benefician del cambio de diana terapéutica.

1. *The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. Jamnitsky A et al, Ann Rheum Dis, 2011;70:284-288*
2. *The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. Plasencia C et al, Arthritis Res & Ther 2013;15:R79*

#### **E) Porque esta práctica puede repercutir en un importante ahorro económico:**

la monitorización de los niveles de fármaco y/o ADA como herramienta accesoria a las medidas de monitorización habituales, ha supuesto un beneficio en coste-efectividad en pacientes con enfermedades reumatológicas, porque se puede alargar el periodo entre dosis siempre y cuando siga existiendo fármaco en la circulación.

1. *Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with **rheumatoid arthritis**: an evaluation of **costs and effects**. Krieckaert C et al. Ann Rheum Dis, 2015;74:361-368*
2. *Optimization of anti-TNF dose by monitoring drug and anti-drug antibody levels in **rheumatic and skin diseases patients**: **economic repercussion**. Gonzalez-Fernandez et al, 2015 in press*
3. *Down-titration of TNF inhibitors in **rheumatic** daily practice enables maintaining clinical efficacy While **optimizing cost-effectiveness**. Pascual-Salcedo D et al, submitted to Ann Pharmacother.*