

ORGANIZA



**DESARROLLO DE DOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS
POBLACIONALES, UNO DE INFLIXIMAB Y OTRO DE
ADALIMUMAB, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL INCLUYENDO VARIANTES
FARMACOGENÉTICAS**

SUSANA CLEMENTE. SERVICIO FARMACIA.
HOSPITAL VALL D'HEBRON

JORNADA
INVESTIGA *sefh*



PROYECTO INVESTIGACIÓN



- El proyecto se aprobó **el 24 de Abril de 2020** por el CEIm.

Titulo “Caracterización de la farmacocinética de **infliximab/adalimumab** y la relación entre las concentraciones y los biomarcadores en la respuesta clínica en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal” (Código: SCB-INF-2020-01).

- Clasificado como Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP) **el 27 de febrero de 2020**



PROYECTO INVESTIGACIÓN

OBJETIVO PRINCIPAL

- Establecer las concentraciones mínimas (Cmin) de IFX/ADA en inducción/mantenimiento para poder conseguir una remisión biológica, clínica y endoscópica (semana 14 y 54) en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU))

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Realizar un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) de IFX y otro de ADA en pacientes pediátricos con EII, incorporando polimorfismos genéticos potencialmente implicados en la eliminación de IFX y/o ADA.
2. Validar externamente los modelos PopPK publicados de IFX/ADA en población pediátrica

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, ambispectivo, observacional, longitudinal y unicéntrico.

Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con EI en tratamiento con IFX y ADA y en seguimiento por la Unidad de Gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH)



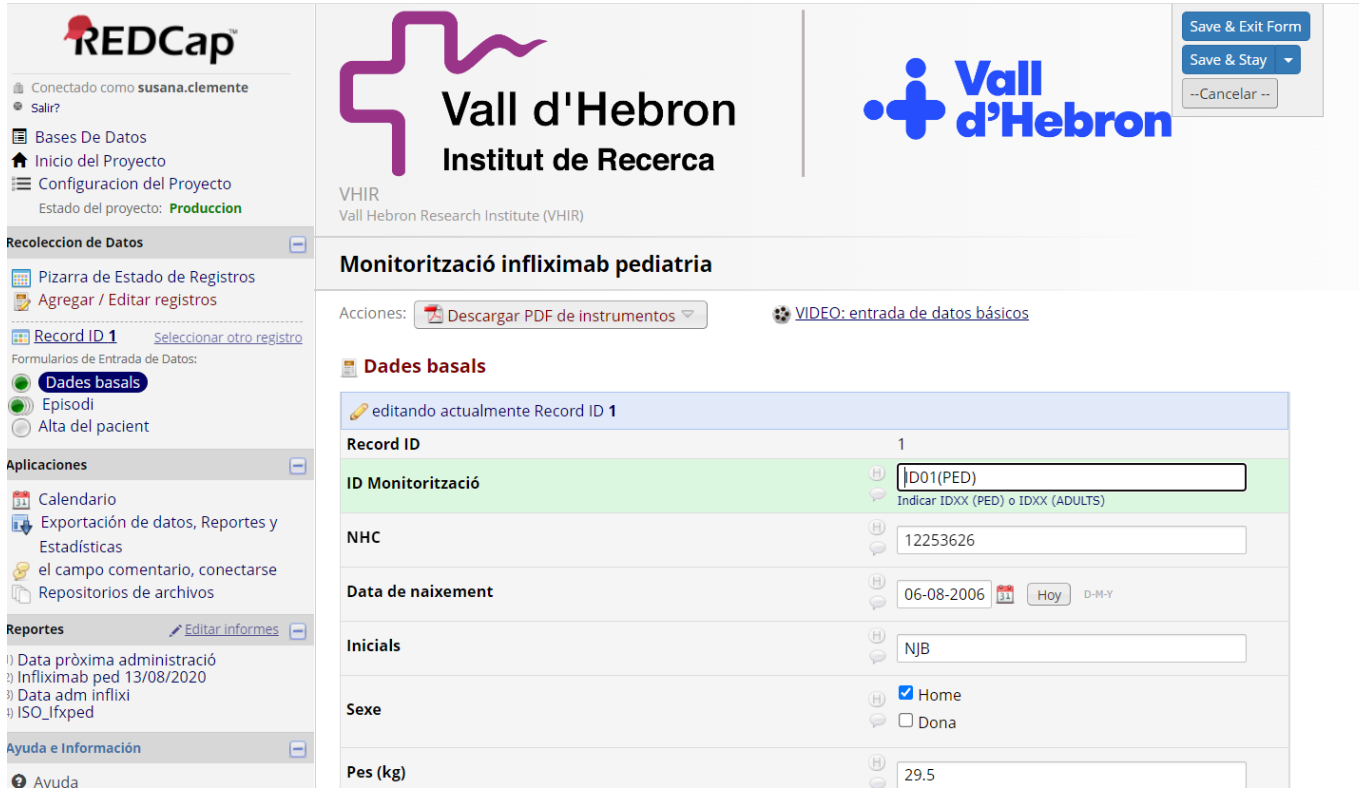
Periodo del estudio: Julio de 2016 hasta Mayo de 2022.

Variables recogidas:

- Al inicio de tto:
 - Demográficas y clasificación de París
 - Polimorfismos genéticos: 82 SNPs (Gregorio Marañón)
- En cada administración de IFX y en cada control de ADA:
 - Variables clínicas:PCDAI (EC), PUCAI (CU), inmunosupresión concomitante
 - Parámetros biológicos: albúmina, PCR, calprotectina, VSG, hemograma,..
 - Variables relacionadas con el tratamiento: fecha, dosis, frecuencia
 - Variables relacionadas con las concentraciones de fármaco: fecha, niveles sangre de fármaco y de anticuerpos anti- fármaco
 - Variables relacionadas con resultados: remisión clínica, remisión biológica, remisión endoscópica, pérdida de respuesta
 - Otros indicadores de respuesta: intensificaciones, desintensificaciones, inmunogenicidad (presencia de anticuerpos anti-fármaco), ingreso hospitalario por reagudización de la enfermedad, cirugías relacionadas con la enfermedad, visitas a urgencias derivadas de la enfermedad

RECOGIDA BASE DE DATOS

1. REDCAP



REDCap™

Conectado como **susana.clemente**
Salir?

Bases De Datos
Inicio del Proyecto
Configuración del Proyecto
Estado del proyecto: **Produccion**

Recolección de Datos

Pizarra de Estado de Registros
Agregar / Editar registros

Record ID 1 [Seleccionar otro registro](#)

Formularios de Entrada de Datos:

Dades basals
Episodi
Alta del pacient

Aplicaciones

Calendario
Exportación de datos, Reportes y Estadísticas
el campo comentario, conectarse
Repositorios de archivos

Reportes [Editar informes](#)

1) Data pròxima administració
2) Infliximab ped 13/08/2020
3) Data adm inflix
4) ISO_ifxped

Ayuda e Información

Ayuda

Vall d'Hebron
Institut de Recerca

VHIR
Vall Hebron Research Institute (VHIR)

Save & Exit Form
Save & Stay
--Cancelar--

Monitorització infliximab pediatria

Acciones: [Descargar PDF de instrumentos](#) [VIDEO: entrada de datos básicos](#)

Dades basals

editando actualmente Record ID 1

Record ID	1
ID Monitorització	ID01(PED) Indicar IDXX (PED) o IDXX (ADULTS)
NHC	12253626
Data de naixement	06-08-2006 Hoy D-M-Y
Inicials	NJB
Sexe	☒ Home ☐ Dona
Pes (kg)	29.5



INFLIXIMAB: N= 30 pacientes

ADALIMUMAB: N= 29 pacientes



RECOGIDA BASE DE DATOS

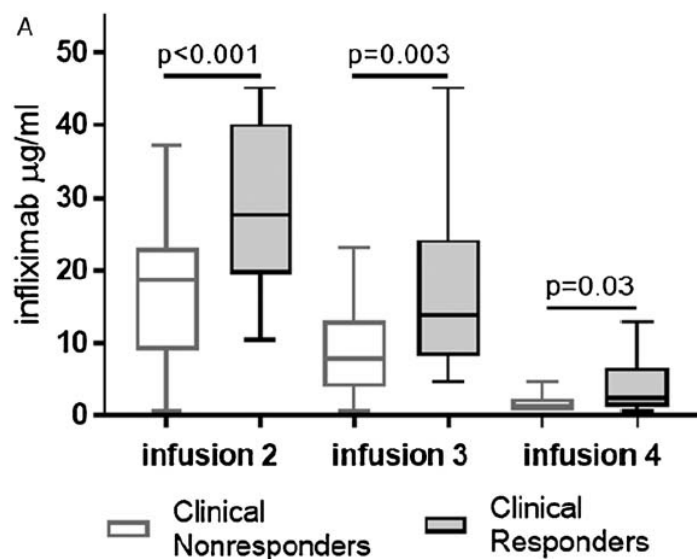
- Hoja excel para cada uno de los pacientes.
- Las variables se recogen en cada administración (IFX) /en cada visita (ADA)
 - ✓ como archivo base necesario en programa informático PK (NONMEN) para hacer TDM
 - ✓ estudio

	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF
1	Fecha	Hora	EVID	DV	AMT	RATE	II	SS	WGT	ALB	SEX	ATI	ACT	INM	TADS	TDOSE	DX	FARMACO	LOC	TABAC	FIST	FISTA	PERIA	PCDAI	PUCAI	SESCD	MAYO	ALT
2	22/02/2021	11:00	1	0	100	200	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	44249	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
3	22/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
4	23/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
5	24/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
6	25/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
7	26/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
8	26/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
9	28/02/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
10	01/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	9,63	3,5	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	35	-99	-99	-99
11	09/03/2021	10:59	0	21,2	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
12	09/03/2021	11:00	1	0	100	200	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	2,143	44264	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
13	09/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
14	10/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
15	11/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
16	12/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
17	13/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
18	13/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
19	15/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
20	16/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
21	23/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
22	24/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
23	25/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
24	30/03/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,6	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2,5	-99	-99	-99
25	08/04/2021	10:59	0	17,49	0	0	0	0	10,1	4,3	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	-99	-99	-99
26	08/04/2021	11:00	1	0	100	200	0	0	10,1	4,3	1	0	0	1	4,286	44294	0	1	2	0	0	0	0	0	0	-99	-99	-99
27	08/04/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,3	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	-99	-99	-99
28	09/04/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,3	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	-99	-99	-99
29	10/04/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,3	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	-99	-99	-99
30	11/04/2021	14:00	2	0	0	0	0	0	10,1	4,3	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	-99	-99	-99



OBJETIVO PRINCIPAL

- Establecer las concentraciones mínimas (Cmin) IFX/ADA en inducción/mantenimiento para poder conseguir una remisión biológica, clínica y endoscópica en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU)) (semana 14 y 54)



Clarkston. JPGN 2019 (69)

- **Análisis univariado por modelos lineales generalizados binomial** (regresión logística).

. **Análisis de curvas ROC** (*Receiver Operating Characteristic curve*). Esta metodología permitirá establecer para cada variable de respuesta (remisión clínica, biológica y endoscópica) un **cut-off** de concentración entre el grupo de respondedores y el de no respondedores, lo que resulta de gran utilidad a la hora de **definir el límite inferior del margen terapéutico**.

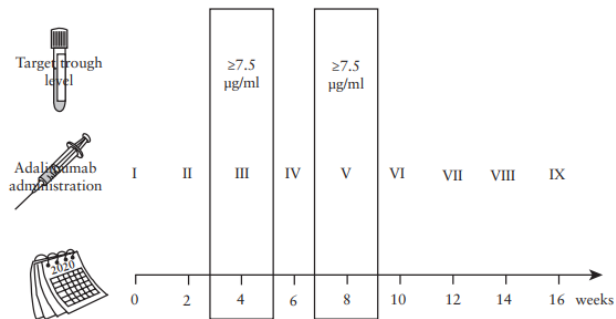
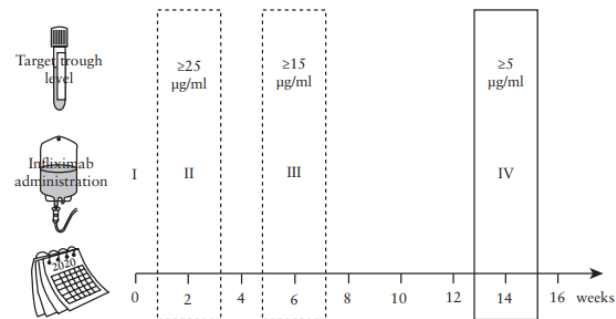
JUSTIFICACIÓN



Escasa evidencia disponible en cuanto a las Cmin recomendadas en pediatría tanto en inducción como en mantenimiento: sobretodo en inducción (semana y Cmins)

ECCO-ESPGHAN Guideline on Management of Paediatric Crohn's Disease

15



ECCO Guideline/Consensus Paper

The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update



Recomiendan una monitorización PK durante la inducción del tratamiento



Cmin IFX en inducción recomendadas sólo se basan en un único estudio:

Clarkston et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 July ; 69(1): 68–74

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Realizar un modelo PopPK de IFX y otro de ADA en pacientes pediátricos con EI, incorporando polimorfismos genéticos potencialmente implicados en la eliminación de IFX y/o ADA

JUSTIFICACIÓN

- Crear un modelo con nuestra población incorporando nuevas covariables que nos permita predecir con más exactitud y precisión C_{min} en el tiempo.
- La incorporación de polimorfismos supone una novedad frente a otros modelos PopPK publicados

rs5030728 (TLR4)

rs3397 (TNFRSF1B)

HLADQA1*05 (rs2097432)

HLA-DQB1*03:02

rs1146599s (LY96)

rs1816702 (TLR2)

HLA-DQB1*02



ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA VARIABILIDAD PK

- Adherencia del paciente
- Edad, sexo, peso
- Enfermedad: CU, EC
Actividad, fistuloso,..
- Medicación inmunosupresora concomitante
- PCR, CF, Albúmina
- **Polimorfismos genéticos**

Cl, V1, V2, Q

Variabilidad (efectos aleatorios):

- Interindividual: factores no conocidos
- Entre ocasiones (día a día)
- Residual (intraindividual, errores analíticos, mala especificación de modelo)

Modelo estructural

Modelo estadístico

Inclusión de covariables

Modelo
Farmacoestadístico
final

Modelo base

Fuente: XVII Curso de Estudios de Farmacocinética Poblacional de la UB. Dra Helena Colom

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Variantes genéticas asociadas a niveles supratrapéuticos, infratrapéuticos y absolutos de anti-TNF durante el periodo de mantenimiento, lo cual se asocia indirectamente a respuesta a anti-TNFs

ORIGINAL ARTICLE



Pharmacogenetics of trough serum anti-TNF levels in paediatric inflammatory bowel disease

Sara Salvador-Martín¹ | Gemma Pujol-Muncunill² | Ferran Bossacoma³ | Víctor Manuel Navas-López⁴ | Carmen Gallego-Fernández⁵ | Oscar Segarra⁶ | Susana Clemente⁷ | Rosana Muñoz-Codoceo⁸ | Javier Viada⁸ | Lorena Magallanes⁹ | Eva Martínez-Ojinaga⁹ | Ana Moreno-Álvarez¹⁰ | Alfonso Solar-Boga¹⁰ | Inés Loverdos¹¹ | Vicente Merino-Bohórquez¹² | María Jesús Balboa-Vega¹³ | Alejandro Rodríguez-Martínez¹⁴ | Concepción Álvarez-Vayo¹⁵ | Cesar Sanchez¹⁶ | Mar Tolín¹⁶ | José Antonio Blanca-García¹⁷ | Ruth García-Romero¹⁸ | Francisco Javier Eizaguirre¹⁹ | José Germán Sánchez-Hernández²⁰ | Rafael Gonzalez de Caldas²¹ | Antonio Millán-Jimenez²² | Elena Aznal²³ | Judith Abarca-Zabalía¹ | María Sanjurjo-Sáez¹ | Luis Andrés López-Fernández^{1,24}

TABLE 1 Single-nucleotide polymorphisms tested for pharmacogenetic analysis

Gene	ID	Molecular consequences	Transcript ID	Nucleotide change	Amino acid change	MAF	Pathway
TLR2	rs1816702	Intron variant	NM_001318789.1	c.-17+324T>C	NA	0.142	A
	rs3804099	Synonymous variant	NM_001318789.1	c.597C>T	Asn199Asn	0.451	A
TLR4	rs5030728	Intron variant	NM_138554.3	c.261-385G>A	NA	0.305	A
TLR9	rs352139	Intron variant	NM_017442.3	c.4-44G>A	NA	0.482	A
LY96	rs11465996	Promoter	NA	-1716C>G	NA	0.356	A
CD14	rs2569190	Promoter	NA	-260G>A	NA	0.474	A
MAP 3 K14	rs7222094	Intron variant	NM_003954.4	c.256+203C>T	NA	0.475	A
TNFRSF1A	rs4149570	Promoter	NA	-610G>T	NA	0.336	B
	rs767455	Synonymous variant	NM_001065.3	c.36T>C	Pro12Pro	0.492	B
TNFRSF1B	rs1061622	Missense variant	NM_001066.2	c.587T>G	Met196Arg	0.239	B
	rs1061624	3' UTR variant	NM_001066.2	c.*188A>G	NA	0.477	B
	rs3397	3' UTR variant	NM_001066.2	c.*215T>C	NA	0.626	B
TNF	rs1800629	Promoter	NA	-488G>A	NA	0.173	B
	rs361525	Promoter	NA	-418G>A	NA	0.074	B
TNFAIP3	rs6927172	Promoter	NA	-190190G>T	NA	0.175	B
FASLG	rs763110	Promoter	NA	-844T>C	NA	0.164	B
IL10	rs1800872	Promoter	NA	-627C>A	NA	0.208	C
	rs3024505	Downstream variant	NA	c.*2077C>T	NA	0.181	C
IL1B	rs4848306	Promoter	NA	-4301G>A	NA	0.464	C
IL6	rs10499563	Promoter	NA	-6394T>C	NA	0.195	C
IL17A	rs2275913	Promoter	NA	-197A>G	NA	0.354	C

Data from HAPMAP for the Caucasian population; Genome Reference Consortium Human Build 38, Organism: *Homo sapiens* (human) GRCh.38; A, NFκB-mediated inflammatory response; B, TNF signaling; C, cytokines regulated by NFκB; MAF, minor allele frequency; ID, dbSNP Identification number; NA, non-applicable.

26 SNPs: hla_rs2395185 (HLA-DRB9), hla_rs2097432 (HLA-DQA1*05) , il23r_rs1004819, il23r_rs2201841, il23r_rs10889677, il23r_rs11209032, il23r_rs11465804, il23r_rs1343151, il23r_rs10489629, il23r_rs1495965, il23r_rs11209026, hfe_rs2071303, ccny_rs12777960, adam17_rs1048610, adam17_rs2276338, adam17_rs2001658, tlr2_rs4696480, stat4_rs7574865, cxcl12_rs10508884, atg161l_rs2241880, irf1-as1_rs2188962, cdka1_rs6908425, icosl6_rs762421, brwd1_rs2836878, tacr1_rs975664, phactr3_rs6100556

35 SNPs: STATA4_rs3821236, IL1RN_rs4251961, ATG16L1_rs10210302, LTA_rs2229094, IL23R_rs7530511, EGF_rs4444903, ADAM17_rs10929587, STAT1_rs10199181, STPTPN2_rs7234029, TRAF1_rs3761847, IFNG_rs2430561, JAK1_rs2780889, REG4_rs1052972, IL1B_rs1143634, NFKB1A_rs8016947, TRAF3IP2_rs33980500, TF_rs1799852, SLCO1C1_rs3794271, LTA_rs909253, FCGR2A_rs1801274, IL17F_rs763780, S100A9_rs3014866, IL11_rs1042506, TRAF3IP2_rs13190932 , TRAF3IP2_rs183136, REG1B_rs3739144, MAP3K1_rs96844, NFKB1A_rs2145623, AFF3_rs10865035, S100A9_rs11205276, SOCS3_rs4969168, SOCS3_rs8064821, JAK1_rs705509, IL27_rs8049439

Luis Andrés López Fernández
Sara Salvador Martín Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón



Modelo farmacocinético poblacional INFLIXIMAB (Fasanmade)

Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 7, 2011

Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials

Adedigbo A. Fasanmade, PhD; Omoniyi J. Adedokun, MS; Marion Blank, PhD; Honghui Zhou, PhD; and Hugh M. Davis, PhD

Centocor Research and Development, Inc, Malvern, Pennsylvania

$$CL \text{ (ml/kg/día)} = 5,42 * (\text{WGT}/65)^{0,383} * (\text{ALB}/4,1)^{0,855} \times (1,292)^{ATI} \times (0,863)^{IMM}$$

$$V1 \text{ (/ml/kg)} = 52,4 \times (\text{WGT}/65)^{-0,233}$$

$$V2 \text{ (ml/kg)} = 19,6 \times (\text{WGT}/65)^{-0,588}$$

$$Q \text{ (ml/kg/día)} = 2,26$$

MATERIALS AND METHODS

This analysis used data from patients with moderately to severely active CD in the pediatric and adult populations (REACH [A Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNF- α Chimeric Monoclonal Antibody in Pediatric Subjects with Moderate-to-Severe Crohn's Disease]¹³ and ACCENT I [A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New, Long-term Treatment Regimen]).⁹

Modelo bicompartimental con
eliminación de orden uno

Inmunosupresión

Peso

Albúmina

Anticuerpos anti-infliximab

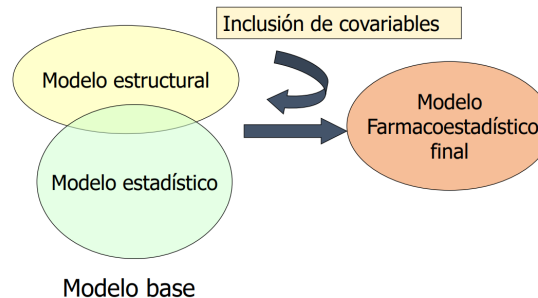
Modelo farmacocinético poblacional INFLIXIMAB: en construcción

PASO 1. Estudiar las variables que pueden influir en la PK de IFX. Análisis estadístico con STATA. Metodología: Modelo de efectos mixtos lineal por datos correlacionados. Objetivo: observar linealidad entre de las diferentes variables (variables independientes) y las concentraciones valle de fármaco (variable dependiente).

Albúmina, Anticuerpos, Peso, Tratamiento Inmunomodulador, calprotectina, VSG, **polimorfismos genéticos**



PASO 2. Construcción del modelo farmacoestadístico. **Metodología de modelos no lineales de efectos mixtos implementados en el programa informático NONMEM**



DATAID102.csv										Abrir con ▼
A	B	C	D	E	F	G	H	I		
#ID	FLAG1	FLAG2	FLAG3	Fecha	Hora	EVID	DV	OCC	MDV	
1	0	1	150	11/01/2018	10:00	1	.		1	
1	0	0	150	11/01/2018	10:30	2	.		1	
1	0	0	150	11/01/2018	11:00	2	.		1	
1	0	0	150	11/01/2018	12:00	2	.		1	
1	0	0	150	11/01/2018	18:00	2	.		1	
1	0	0	150	11/01/2018	22:00	2	.		1	
1	0	0	150	12/01/2018	10:00	2	.		1	
1	0	0	150	13/01/2018	10:00	2	.		1	
1	0	0	150	14/01/2018	10:00	2	.		1	
1	0	0	150	15/01/2018	10:00	2	.		1	

Datos (archivo *.csv) + modelo (*.mod)



Resultados

CALPRO, VSG,
WGT, ATI, ALB

```

$PROB IFX PED
$INPUT ID FLAG1 FLAG2      FLAG3 DAT1=DROP TIME  EVID DV AMT
RATE II SS WGT ALB SEX ATI AC      INM TADS TDOSE DX FAR LOC
TABAC FIST FISTA PERIA PCDAI PUCAI SESCO MAYO      ALT AST  BR
      CREA UREA PCR  LOGPCR K  NA  HB  HCT  ERITRO
      PLAQ VSG LOGVSG CALPRO LOGCALPRO HLA BOQ

```

```

$DATA DATAID201.csv IGNORE=#

$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS4

$PK

ECALPRO=1
IF(CALPRO.NE.-99) ECALPRO=1+THETA(8)*CALPRO/314.7

EVSG=1
IF(VSG.NE.-99) EVSG=1+THETA(9)*VSG/34.6

TVCL=THETA(1)*(WGT/41)**THETA(5)*(1
+THETA(6))**ATI*EVSG*ECALPRO

CL=TVCL*EXP(ETA(1))

TVV1=THETA(2)
V1=TVV1*EXP(ETA(2))

TVQ=THETA(3)*(ALB/3.68)**THETA(7)
Q=TVQ

TVV2=THETA(4)
V2=TVV2*EXP(ETA(3))      ; V2 > V1
S1=V1

$ERROR
IPRED=F
W=F
IRES=DV-IPRED
IWRES=IRES/W
Y=IPRED+W*EPS(1)

$THETA
(0,0.00541)      ; THETA01_CL (1/h) 0.00541
(0,0.45700)      ; THETA02_V1 0.45700
(0,0.00114)      ; THETA03_Q 0.00114
1.19000 FIX      ; THETA04_V2 1.19000
(0,0.458)        ; THETA05_WGTCL 0.45800
(0,0.666)        ; THETA06_ATICL 0.66600
(0,0.277)        ; THETA07_QALB 2.77000
(0,1,4)          ; THETA08_CALPROCL
(0,1,4)          ; THETA09_VSGCL

```

OBJETIVOS

OBJECTIVOS SECUNDARIOS

2. Validar externamente los modelos PopPK publicados de IFX/ADA en población pediátrica



Búsqueda bibliográfica de modelos farmacocinéticos de infliximab publicados en población pediátrica: **Medline-Pubmed, EMBASE y Web of Science**. Con esta información podremos validar externamente los modelos publicados hasta la fecha.



✓ Comparar la **capacidad predictiva** de **modelos PopPK** para predecir las **concentraciones valle de antiTNF** en **pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU)**.

- La capacidad de predicción de los modelos se evaluará mediante la comparación de las concentraciones observadas (**OBS**) vs. las concentraciones predichas individuales (**IPRED**). Se calculará la mediana y los percentiles 2.5% y 97.5% de la exactitud y precisión en términos de error relativo medio de predicción (**MIPE**) y de error absoluto medio de predicción (**MAIPE**)

$$\text{MIPE}\% = \text{median}\left(\frac{(C_{\text{minipred}} - C_{\text{minobs}})}{C_{\text{minobs}}}\right) \times 100$$

$$\text{MAIPE}\% = \text{median}\left(\frac{|C_{\text{minipred}} - C_{\text{minobs}}|}{C_{\text{minobs}}}\right) \times 100$$

- Además, se realizará una evaluación externa mediante *prediction-corrected visual predictive checks* (**pcVPC**), *prediction- y variability-corrected visual predictive checks* (**vpcVPC**) y errores normalizados de distribución de las predicciones (**NPDE**) mediante Psn

MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN