

# Persontilpasset behandling med biologiske legemidler

Stein Bergan<sup>1</sup> og Nils Bolstad<sup>2</sup>

1. Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus og Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

2. Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus

E-post: [stein.bergan@farmasi.uio.no](mailto:stein.bergan@farmasi.uio.no)

## SAMMENDRAG

### Hensikt

Hensikten med denne artikkelen er å vise eksempler på biologiske legemidler hvor man har begynt å bruke persontilpasset behandling. Videre nevnes flere terapiområder hvor dette vil kunne vise seg hensiktsmessig, men hvor man så langt ikke har tilstrekkelig dokumentasjon.

### Materiale og metoder

Oversiktsartikkelen er basert på usystematisk gjennomgang av litteraturlister som PubMed, samt forfatterens egne erfaringer gjennom rutinemessig og prosjektbasert analysevirksomhet og dialog med kliniske miljøer om bruken av biologiske legemidler.

### Resultater

For enkelte terapiområder som behandling av inflammatorisk tarmsykdom og andre immunsykdommer, er individualisert behandling langt på vei etablert i Norge. Den individualiserte behandlingen er basert på konsentrasjonsmåling av aktuelle biologiske legemidler som infliximab og adalimumab, samt eventuell forekomst av pasientens egne antistoffer mot disse legemidlene, såkalte anti-drug antibodies (ADA). For andre biologiske legemidler foreligger spredte retrospektive analyser som i noen tilfeller indikerer at behandling med biologiske legemidler kan optimaliseres – eventuelt også økonomiseres – ved bedre persontilpasset behandling. Imidlertid er det mangel på prospektive studier som kan gi evidens for eventuell nytte av slik individualisering.

### Konklusjon

Nytte av persontilpasset behandling med infliximab og adalimumab er dokumentert og innarbeidet praksis. For andre biologiske legemidler er det per i dag ikke tilstrekkelig data for å anbefale dette.

## HOVEDBUDSKAP

Persontilpasset dosering basert på konsentrasjonsmålinger er etablert for enkelte biologiske legemidler, særlig ved en del immunsykdommer – eksempel infliximab.

Analyse av pasientens dannelse av antistoffer mot de biologiske legemidlene er et nyttig supplement ved lave konsentrasjoner.

Konsentrasjonsmålinger inngår i dokumentasjon for «biosimilars» som også kan bidra til at persontilpasset behandling blir etablert.

## BAKGRUNN OG HENSIKT

De biologiske legemidlene utgjør en økende andel av nyregistrerte preparater. I 2015 godkjente amerikanske legemiddelmyndigheter 12 nye biologiske legemidler, et flertall av disse var «first in class» (første substans innen en ny virkningsmekanisme) og en betydelig andel ble registrert for behandling av relativt sjeldne sykdommer (1). For disse legemidlene er det typisk at man ved registrering har begrenset informasjon om farmakokinetiske forhold. Dosering gjøres i henhold til kroppsvekt, men utover dette har man i liten grad undersøkt behovet for ytterligere individualisering. For en del biologiske legemidler kan nå prosessen for godkjenning gå raskere. Dette medfører at man ennå ikke har sett et eventuelt potensial for mer individualisert behandling – og at slik innsikt må komme i kjølvannet av markedsføringsstillatelsen (1).

For en rekke tradisjonelle legemidler er persontilpasset behandling etablert i form av farmakologisk monitorering (therapeutic drug monitoring; TDM). Dette gjelder legemidler med smalt terapeutisk område, det vil si liten forskjell mellom legemiddelkonsentrasjonen som gir effekt, og konsentrasjonen som medfører hypige og alvorlige bivirkninger. I tillegg mangler man gode biomarkører for at effekten faktisk er tilfredsstillende, eksempelvis er det fravær av avstøning som er målet ved immundem-

pende behandling etter organtransplantasjon. Farmakologisk monitorering har tradisjonelt vært måling av legemidlet selv eller aktive metabolitter i plasma eller fullblod. Formålet er å tilpasse doseringen individuelt, for å sikre effekt og minimere bivirkninger. Nå blir slik monitorering i økende grad kombinert med andre faktorer som kan bidra til mer presis dosering. Dette kan være farmakogenetiske markører som genvarianter med betydning for metabolisme og fordeling av legemiddel. Det kan også være andre faktorer som organfunksjon, albumin, hematokrit og annet som kan inngå i beregning av individuell dosejustering. Dette har for øvrig vært utnyttet i mindre grad for behandling med cellegifter enn på andre terapiområder (2).

For biologiske legemidler er det en del andre faktorer som gjør seg gjeldende. Siden doseringen ofte er med ukers intervall, blir det nye vurderinger om hvilke parametere som er relevante for konsentrasjonsmålinger – eksempelvis konsentrasjon før dose ( $C_0$ ), tiden legemidlet er over en viss konsentrasjon (jf. minste hemmende konsentrasjon (MIC) for antibiotika) eller areal under konsentrasjonskurven (AUC, eventuelt forenklet med et fåtall konsentrasjoner for estimering). Det er vist at kjønn og sykdomsaktivitet kan forklare noe av den farmakokinetiske variasjonen som er vist for rituksimab hos pasienter med leddgikt (3). Det er også spesielle forhold rundt clearance for biologiske legemidler generelt, siden eliminasjonen kan påvirkes både via Fc-reseptor, ved binding til målcellene og ved utvikling av antistoffer mot de biologiske legemidlene, såkalte «anti-drug antibodies» (ADA) (2, 4, 5). Slike faktorer bidrar til at det kreves en del nytenking rundt metoder for individualisert dosering av biologiske legemidler. Hensikten med denne artikkelen er å summere opp eksempler på hvor man har kommet et stykke på vei med slik persontilpasset behandling av biologiske legemidler og om det eventuelt er flere terapiområder hvor dette vil kunne vise seg hensiktsmessig.

## MATERIALE OG METODER

Denne artikkelen er basert på usystematisk gjennomgang av litteraturlister som PubMed, samt forfatterens egne erfaringer.

ger gjennom rutinemessig og prosjektbasert analysevirksomhet og dialog med kliniske miljøer om bruken av biologiske legemidler generelt samt for enkeltpasienter.

## RESULTATER OG DISKUSJON

### Immundepende biologiske legemidler

Når man skal vurdere potensialet for å optimalisere bruk av biologiske legemidler gjennom personilpasset behandling, er det naturlig å ta utgangspunkt i legemiddelgruppen med immundependende effekt. Her var hemmere av tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa) som infliksimab, de første biologiske legemidlene som ble markedsført. Etter hvert har vi fått en rekke biologiske legemidler med immundependende effekter som brukes ved inflammatorisk tarmsykdom, revmatoid artritt, ankyloserende spondyloartritt (Bekhterevs sykdom), psoriasis-artritt med mer. Biologiske legemidler som per i dag er markedsført for disse indikasjonene i Norge, er listet i tabell 1. Generelt for alle er at doseringen er angitt i mg per kg kroppsvekt eller mg per kroppsoverflate (barn), men for øvrig angis ingen personilpassing av dosen. For TNF-alfa-hemmerne er muligheten og nytten av personilpasset behandling dokumentert ved farmakologiske undersøkelser og kliniske studier som er gjennomført etter registreringen. I tillegg til måling av legemiddelkonsentrasjonen er det aktuelt å undersøke om pasienten har dannet antistoffer mot det biologiske legemidlet, ADA.

### Analysemetoder

Det er etablert ulike immunkjemiske analysemetoder for å måle konsentrasjonen av TNF-alfa-hemmere. Ved Oslo universitetssykehus har Avdeling for medisinsk biokjemi ved Radiumhospitalet i samarbeid med Avdeling for farmakologi utviklet immunkjemiske metoder med europium-basert fluorimetrisk måling som er tilpasset analyseplattformen AutoDelfia (PerkinElmer) (6). Det finnes også kommersielt tilgjengelige reagenskit basert på ELISA-metodikk (blant annet Promonitor fra Progenika Biopharma, markedsføres i Norge av Orion Diagnostics). Disse metodene dekker også undersøkelse av ADA. Aktuelle metoder er sammenliknet i en studie som nylig er publisert (7). Denne sammenlikningen inkluderte også en metode basert på reporter-gen lusiferaseaktivitet (RGA; iLite® Eurodiagnostica). Det ble påvist forskjeller mellom metodene som var såpass store at man for hver metode muligens bør definere separate kvantitative terapeutiske områder for legemiddelkonsentrasjon. Når det gjelder forekomsten av ADA bør resultatene tolkes og rapporteres i kategorier som er meningsfulle for klinisk bruk (7, 8). Det er også publisert ulike metoder hvor konsentrasjonen av infliksimab måles med massespektrometri (9–11).

### Terapeutisk område

Selv om de analytiske utfordringene kan være betydelige for biologiske legemidler (i enda

større grad for ADA) er den mest krevende oppgaven å dokumentere hvilke gevinster man eventuelt kan oppnå ved farmakologisk monitorering og hvordan det terapeutiske området kan defineres. Problemstillingen blir ofte reist først etter at legemidlet er godkjent og tatt i rutinemessig klinisk bruk. Typisk vil det da kreves ganske store og godt planlagte prospektive intervensjonsstudier for å dokumentere gevinsten av slik monitorering. I første omgang vil man utføre retrospektive studier og se etter korrelasjon mellom konsentrasjonsnivå og effekt eller bivirkninger. For TNF-alfa-hemmerne har det blitt gjennomført flere slike retrospektive studier som har gitt indikasjoner på at personilpassing via konsentrasjonsmålinger kan forklare manglende effekt for en del pasienter (for referanser til retrospektive studier, se oversiktsartiklene). Det er også gjennomført noen få prospektive studier (12, 13), også for å vise at man hos en del pasienter vil kunne forlenge intervallet mellom doseringer (14). Studiene er oppsummert i flere ferske oversiktsartikler (15–17) og metaanalyser (18). De samlede resultater fra prospektive intervensjonsstudier er imidlertid begrenset og heller ikke entydige. Så langt er det likevel en del hovedpunkter som med litt forbehold kan oppsummeres slik:

- Infliksimab har doseintervall på flere uker og man har hittil hovedsakelig undersøkt konsentrasjon før neste dose (forkortet  $C_0$ , også omtalt som bunnverdi og «trough concentration») som parameter for monitorering. For adalimumab er tidspunkt for prøvetagning mindre viktig.
- Terapeutisk område for infliksimab er  $C_0$  3–7 mg/L (Oslo universitetssykehus, OUS: 3–8 mg/L) – og for adalimumab 5–10 mg/L (OUS: 5–12 mg/L).
- Metodeforskjeller kan nødvendiggjøre justering av områder tilpasset metodene.
- Terapisvikt kan skyldes
  - o antistoffer mot legemidlet, ADA; en meta-studie viste at dette kunne skje hos rundt 13 % av pasientene for infliksimab (18) – i slike tilfeller bør et annet legemiddel forskes
  - o lav eller ikke påviselig konsentrasjon (uten ADA), i så fall doseøkning
  - o manglende etterlevelse (ved subkutan injeksjon).
- Immunsuppressiva som azatioprin, merkaptopurin eller metotreksat kan ved kombinasjon med de biologiske midlene redusere tendensen til dannelse av ADA.
- Konsentrasjon over terapeutisk område
  - o gir ikke nødvendigvis toksisitet
  - o dosereduksjon til konsentrasjon i terapeutisk område kan ofte gjennomføres uten tap av effekt
  - o og slik dosereduksjon kan også gi betydelig kostnadsreduksjon.
- Det finnes foreløpig ikke samme grad av dokumentasjon for de øvrige TNF-alfa-hemmerne som for infliksimab og adalimumab. Det pågår for tiden en norsk, prospektiv

multisenterstudie, The NORwegian therapeutic DRUG Monitoring Study (NOR-DRUM), som skal forsøke å besvare mange av spørsmålene rundt personilpasset behandling med infliksimab basert på konsentrasjonsmålinger av legemiddel og ADA.

### Andre biologiske legemidler ved immunsykdommer

Vedolizumab og ustekinumab er eksempler på andre biologiske legemidler som brukes ved inflammatorisk tarmsykdom, sistnevnte også ved psoriasis. Her kan man forutse at det kan komme spørsmål vedrørende biotilsvarende preparater. Dette kan aktualisere konsentrasjonsmålinger for disse legemidlene – i det minste for en periode. Både for vedolizumab (19) og for ustekinumab (20) er det nå presentert retrospektive studier som tyder på sammenheng mellom konsentrasjon og effekt, men det er ikke tilstrekkelig data til at et terapeutisk område er definert.

### Immundepende biologiske legemidler ved organtransplantasjon

Av de biologiske legemidlene er det kun basiliximab og belatacept som har immunsuppresjon ved organtransplantasjon som registrert indikasjon. Det er imidlertid flere som brukes i spesielle situasjoner, eller er under utprøving, slik som rituksimab, eculizumab og alemtuzumab (21). Når det gjelder basiliximab i tilknytning til organtransplantasjon, så gis det kun to doser med noen dagers mellomrom. Det er dermed neppe rom for individualisering av dose i form av konsentrasjonsmåling for dette legemidlet. Belatacept er imidlertid lansert som alternativ til kalsinevrinhemmere, for kontinuerlig bruk ved injeksjoner med ukers mellomrom. Så langt har belatacept vært dosert i henhold til kroppsvekt, men behandlingen har sviktet hos en del pasienter, og farmakokinetiske undersøkelser er en av tilnærmingene for å kartlegge årsaken (22).

### Biologiske legemidler i kreftbehandling

Det er etablert analysemetoder for mange av antistoffene som er utviklet for målrettet behandling av ulike kreftsykdommer (8). For flere av legemidlene er det beskrevet mer enn tilfeldig variasjon for  $C_0$ -konsentrasjon (2). Det er imidlertid gjort få studier for å finne det terapeutiske området for et gitt biologisk legemiddel ved en gitt kreftsykdom, og enda mindre for dokumentasjon av eventuell nytte av slik behandling.

En fransk gruppe har analysert cetuximab, og ved bruk av farmakokinetisk modellering vist at pasienter med kolorektalkreft og lav clearance av cetuximab hadde signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (23). Samme gruppe har senere vist liknende resultater for cetuximab ved behandling av kreft i hode- og halsregionen (24). Det finnes også tidlige studier som viste sammenheng mellom for

Tabell 1. Biologiske legemidler registrert som immunosuppressiva i Norge.

INNHALDSSTOFF	PREPARATNAVN	MEKANISME VIA HEMMING AV:	INDIKASJONER
<b>TNF-alfa-hemmere</b>			
Etanercept	Benepali; Enbrel	TNF-alfa	Revmatoid artritt; Psoriasisartritt Ankyloserende spondylitt
Infliximab	Inflixtra; Remicade; Remsima	TNF-alfa	Revmatoid artritt; Psoriasis Crohns sykdom; Ulcerøs kolitt
Adalimumab	Humira	TNF-alfa	Revmatoid artritt; Psoriasisartritt Ankyloserende spondylitt Crohns sykdom; Ulcerøs kolitt m.m.
Certolizumab	Cimzia	TNF-alfa	Revmatoid artritt; Psoriasisartritt Ankyloserende spondylitt
Golimumab	Simponi	TNF-alfa	Revmatoid artritt; Psoriasisartritt Ankyloserende spondylitt Ulcerøs kolitt
<b>Interleukinhemmere</b>			
Daklizumab	Zinbryta	IL-2-reseptor	Multipple sklerose
Basiliximab	Simulect	IL-2-reseptor	Organtransplantasjon
Anakinra	Kineret	IL-1-reseptor (i)	Revmatoid artritt
Ustekinumab	Stelara	IL-12 og IL-23	Plakkpsoriasis Crohns sykdom
Tocilizumab	RoActemra	IL-6-reseptor	Revmatoid artritt
Canakinumab	Ilaris	IL-1b	Autoinflammatoriske febersyndromer Stills sykdom Urinsyregikt
Sekukinumab	Cosentyx	IL-17A	Plakkpsoriasis Psoriasisartritt Ankyloserende spondylitt
Siltuksimab	Sylvant	IL-6	Multisentrisk Castlemans sykdom (MCD)
Iksekizumab	Taltz	IL-17A	Plakkpsoriasis
<b>Andre</b>			
Natalizumab	Tysabri	$\alpha$ 4 $\beta$ 1-integrin	Multipple sklerose
Abatacept	Orencia	CD80 og CD86	Revmatoid artritt Psoriasisartritt
Eculizumab	Soliris	C5-komplement	Paroksysisk nattlig hemoglobinuri Atypisk hemolytisk uremisk syndrom <i>off label</i> -bruk: flere indikasjoner
Belimumab	Benlysta	BlyS	Systemisk lupus erythematosus (SLE)
Belatacept	Nulojix	CD80 og CD86	Organtransplantasjon
Vedolizumab	Entyvio	$\alpha$ 4 $\beta$ 7-integrin	Crohns sykdom Ulcerøs kolitt
Alemtuzumab	Lemtrada	CD52	Multipple sklerose <i>off label</i> -bruk: organtransplantasjon, lymfom, multipple sklerose

eksempel rituksimabkonsentrasjon ( $C_0$  og AUC) og behandlingsrespons (25), men funnene har ikke blitt fulgt opp og omsatt i praksis.

Gitt den store individuelle variasjon i farmakokinetikk for mange av de biologiske legemidlene i kreftbehandlingen, kan det være et betydelig potensial for ytterligere forbedring av disse behandlingsformene. Siden dette er svært kostbare legemidler, vil det også kunne ligge betydelige økonomiske gevinster hvis dosene trygt kan reduseres noe hos en del pasienter, og etter hvert vil det også bidra til å sikre trygg overgang til eventuelle biotilsvarende legemidler. Hittil er det imidlertid gjort

lite for å utforske mulig nytte av personilpasset dosering av biologiske legemidler innen kreftbehandling.

#### Biotilsvarende legemidler (Biosimilars)

For biologiske legemidler blir forholdet mellom originalpreparater og «generika» annerledes enn man er vant til for tradisjonelle, småmolekylære legemidler. Siden fremstillingsprosessen er ulik og mer komplisert, vil det nye preparatet aldri være identisk med originalen og det vil være større usikkerhet om et nytt preparat som inneholder samme aminosyresekvens som originallegemidlet, faktisk har

identisk effekt (26). Betegnelsen «biosimilars» er brukt om slike preparater og på norsk har man tatt i bruk termen *biotilsvarende legemidler*. Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har utarbeidet et rammeverk med krav for godkjenning av slike biologiske kopipreparater, som blant annet betyr at prinsippene og metodene for farmakologisk monitorering må inngå her på samme måte som ved personilpasset dosering (27). Den norske multisenterstudien Nor-Switch (6) fulgte pasienter som brukte originalpreparatet av infliximab (Remicade®) ved skifte til et biotilsvarende infliximabpreparat (Remsima®), og viste at

sistnevnte ikke var dårligere («non-inferior») sammenliknet med originalpreparatet. Måling av infliksimab i plasma og forekomst av ADA viste ingen forskjell mellom preparatene. Denne studien dekket ulike indikasjoner innen gastroenterologi, revmatologi og dermatologi. Bytte til biotilsvarende infliksimab har vært spesielt omdiskutert ved inflammatorisk tarmsykdom, og en annen norsk studie undersøkte disse pasientene spesielt og kom også til at bytte var trygt, at konsentrasjonene av infliksimab ikke var forskjellige og heller ikke forekomsten av ADA (28). For disse legemidlene går store summer til refusjon av legemiddelbehandlingen. Her kommer altså de økonomiske aspektene inn som et sentralt argument for konsentrasjonsmålinger og persontilpasset dosering. Derfor er studiene nevnt ovenfor omfattet av stor internasjonal interesse, og Nor-Switch-studien ble i sin helhet finansiert over statsbudsjettet. Ved introduksjon av ulike biotilsvarende legemidler vil man altså ha bruk for farmakologisk monitorering for utprøving og dokumentasjon, men det kan også medføre et større behov for slik monitorering i en overgangsfasen etter at preparatene er godkjent siden dette kan utgjøre en del av læringskurven for de nye medikamentene.

## KONKLUSJON

Persontilpasset behandling og individuell dosering basert på konsentrasjonsmålinger av biologiske legemidler og måling av pasientens eventuelle antistoffer er relativt innarbeidet i Norge for legemidler som infliksimab, adalimumab med flere. Dette er legemidler som brukes i behandling av inflammatorisk tarmsykdom, revmatoid artritt, ankyloserende spondyloartritt og psoriasisartritt. For andre terapiområder – inkludert kreftbehandling – foreligger det kun sporadisk dokumentasjon som antyder at slik persontilpasset behandling kan være hensiktsmessig. Det kreves en betydelig forskningsinnsats for å dokumentere nytteverdien av persontilpasset behandling. Siden dette er kostbare legemidler kan det være betydelige økonomiske gevinster knyttet til optimalisering av behandlingen, i tillegg til potensialet for bedring av behandlingsresultat og livskvalitet.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

- Serebrov M. Biologics' share of medicine chest grows, and so do the pricing concerns. Bioworld: Thomson Reuters, 2017.
- Gao B, Yeap S, Clements A et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4017–25.
- Lioer B, Edupuganti SR, Mulleman D et al. Antigenic burden and serum IgG concentrations influence rituximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1773–81.
- Newsome BW, Ernstoff MS. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy; have the magic bullets arrived? *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 6–19.
- Mould DR. The Pharmacokinetics of Biologics: A Primer. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 1: 61–9.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2304–16.
- Bader L, Solberg SM, Kaada SH et al. Assays for infliximab drug levels and antibodies: a matter of scales and categories. *Scand J Immunol* 2017; 86: 165–70.
- Darrouzain F, Bian S, Desvignes C et al. Immunoassays for measuring serum concentrations of monoclonal antibodies and anti-biopharmaceutical antibodies in patients. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 316–21.
- Willrich MA, Murray DL, Barnidge DR et al. Quantitation of infliximab using clonotypic peptides and selective reaction monitoring by LC-MS/MS. *Int Immunopharmacol* 2015; 28: 513–20.
- Jourdil JF, Lebert D, Gautier-Veyret E et al. Infliximab quantitation in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: towards a standardization of the methods? *Anal Bioanal Chem* 2017; 409: 1195–205.
- El Amrani M, van den Broek MP, Gobel C et al. Quantification of active infliximab in human serum with liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a tumor necrosis factor alpha -based pre-analytical sample purification and a stable isotopic labeled infliximab bio-similar as internal standard: A target-based, sensitive and cost-effective method. *J Chromatogr A* 2016; 1454: 42–8.
- Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320–9.e3.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO 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: 919–27.
- van Bezooijen JS, van Doorn M, Schreurs MWJ, et al. Prolongation of biologic dosing intervals in patients with stable psoriasis: a feasibility study. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 379–86.
- Detrez I, Van Stappen T, Martin Arranz MD et al. Current practice for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 344–9.
- Pointaud G, Passot C, Ternant D et al. Rationale for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 339–43.
- Sheasgreen C, Nguyen GC. The Evolving Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 19.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biodrugs* 2015; 29: 241–58.
- Rosario M, French JL, Dirks NL et al. Exposure-Efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 921–9.
- Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C et al. Sa1934 Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of Ustekinumab during IV Induction and SC Maintenance Treatment of Patients with Crohn's Disease with Ustekinumab: Results from the UNIFI-1, UNIFI-2, and IM-UNIFI Studies. *Gastroenterology* 2016; 150: S408.
- Bergan S, Bremer S, Vethe NT. Drug target molecules to guide immunosuppression. *Clin Biochem* 2015; 49: 411–8.
- de Graav GN, Bergan S, Baan CC et al. Therapeutic Drug Monitoring of Belatacept in Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 560–7.
- Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6329–37.
- Pointreau Y, Azzopardi N, Ternant D et al. Cetuximab Pharmacokinetics Influences Overall Survival in Patients With Head and Neck Cancer. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 567–72.
- Tobinai K, Igarashi T, Itoh K et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 821–30.
- Klaveness J. Biologiske legemidler og biosimilars. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2013; 1: 22–5.
- Schiestl M, Zabransky M, Sorgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devol Ther* 2017; 11: 1509–15.
- Buer LC, Moum BA, Cvancarova M et al. Switching from Remicade(R) to Remsima(R) is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 297–304.

Manuskriptet ble mottatt 23. juni 2017 og godkjent 13. november 2017.

## REVIEW ARTICLE, SUMMARY

### *Individualizing biological therapies*

#### Background

The number of approved biological drugs is rapidly increasing in different therapeutic areas. Several of the drugs have large inter- and intraindividual variability, which means that there may be a potential for improvement of therapy by personalizing the selection and dosing of these agents.

#### Material and methods

This review is based on unsystematic literature review and the experience of the authors obtained from a clinical therapeutic drug monitoring (TDM) service.

#### Results and Conclusion

For biologicals like infliximab and adalimumab, individualization based on concentration measurements and (identifying) titers of anti-drug antibodies (ADA) is already largely established in Norway. For several other biologicals retrospective studies indicate that there may be a potential for optimization through individualized dosing, but evidence in the form of prospective studies is lacking.