

Ανοσογονικότητα βιολογικών παραγόντων:
Η σημασία της στη Ρευματολογία

Ομιλητές : **A. Κανδύλη**
Γ. Καμπάκης

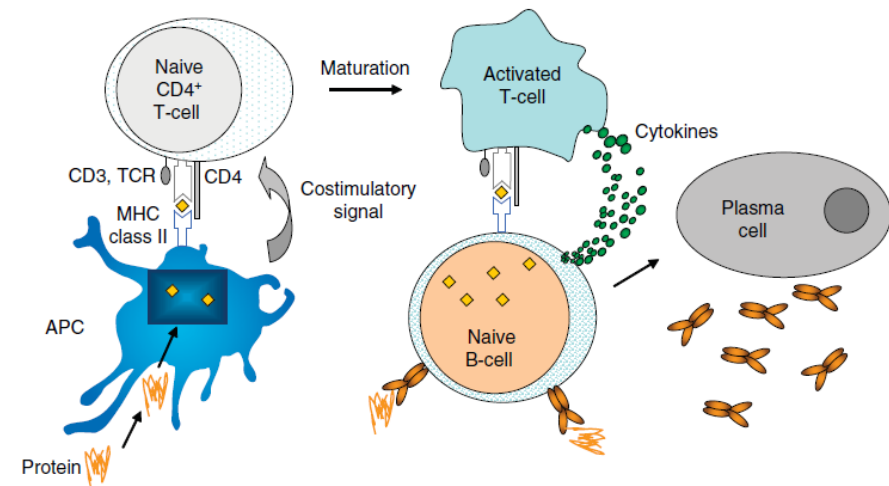
Προεδρείο: **Κ. Γεωργανάς**

Ανοσογονικότητα

Εισαγωγή

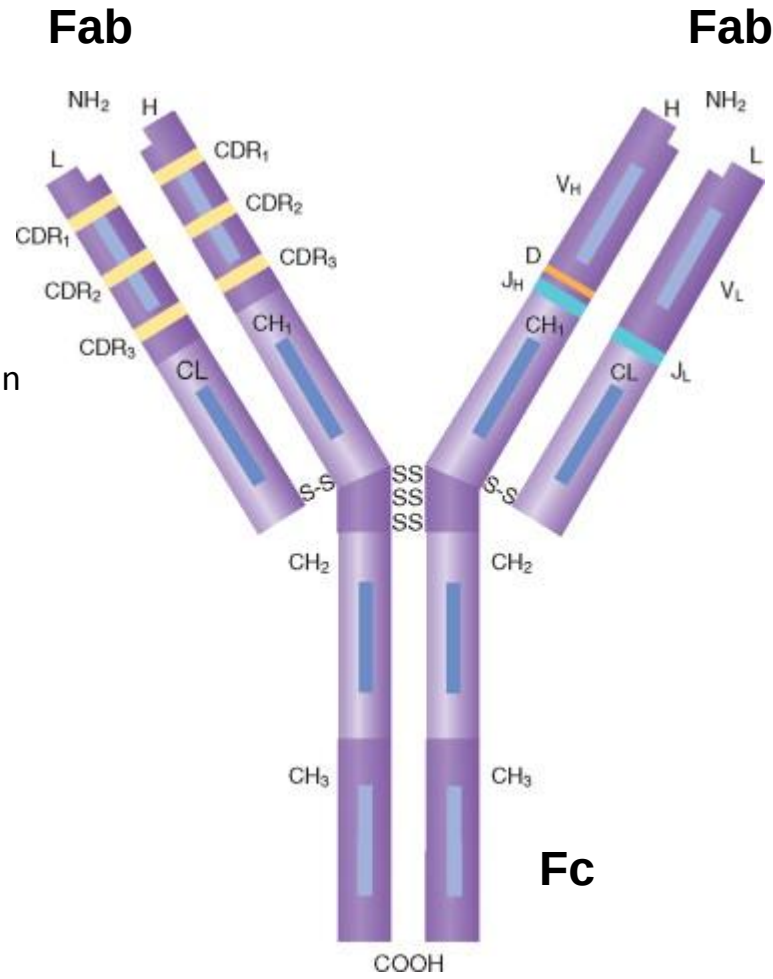
- Ανοσογονικότητα είναι η ικανότητα μιας ουσίας να επάγει ανοσολογική απόκριση (χυμική ή/και κυτταρική)
- Το ανοσολογικό σύστημα είναι ικανό να ανιχνεύει μικρές διαφορές στη δομή των ιδίων και των ξένων αντιγόνων

- Όπως κάθε ξένη πρωτεΐνη, τα βιολογικά φάρμακα μπορούν να ενεργοποιήσουν την παραγωγή αντισωμάτων και τους μηχανισμούς της κυτταρικής ανοσίας



Nechansky A, *Expert Opin Drug Discov* 2010;5(11):1067-79

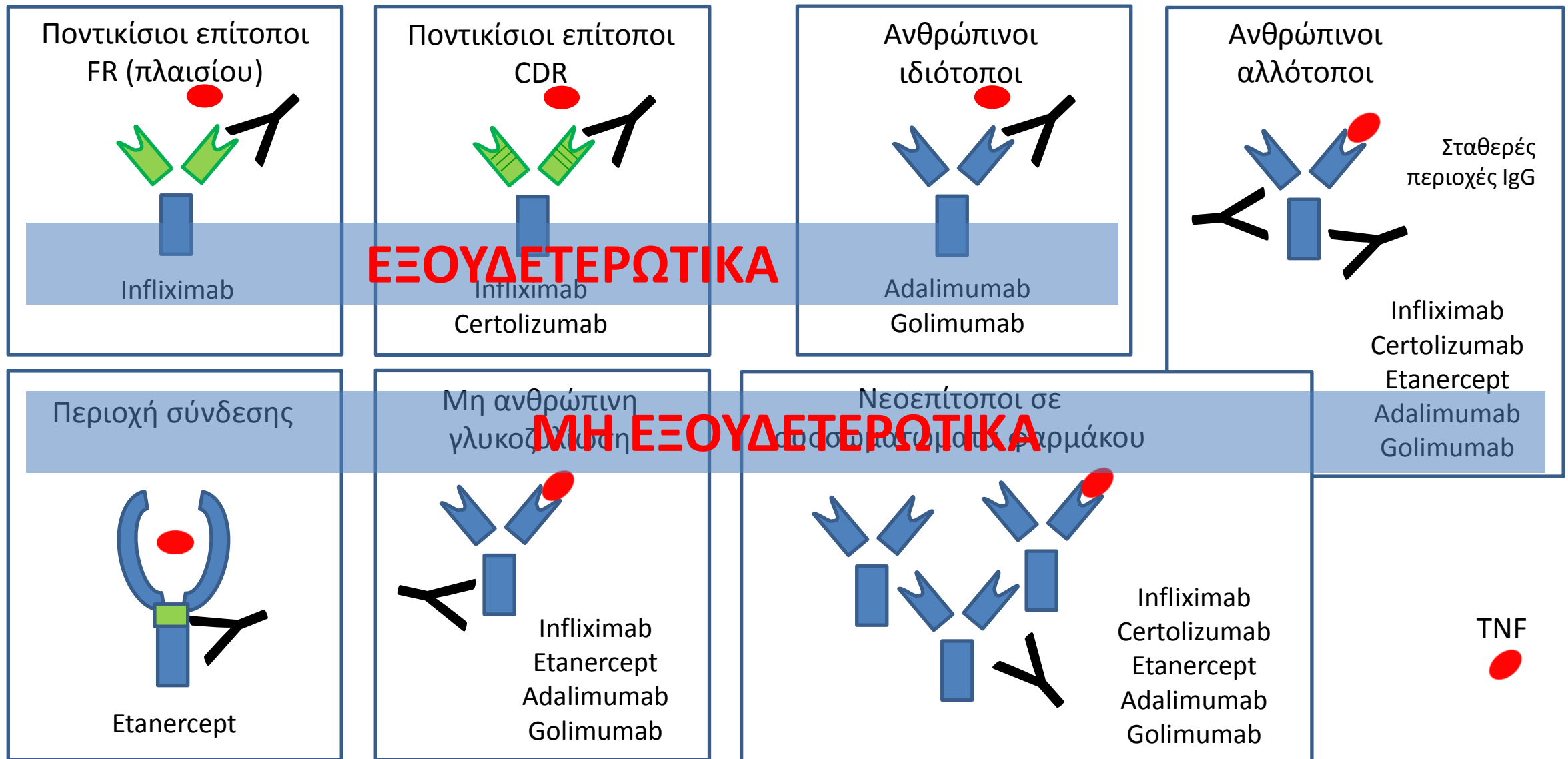
Δομή Ανοσοσφαιρίνης G



- **V:** variable
 - **CDR**, complementarity–determining region (or HVR, hypervariable region) (x3)
 - **Framework** regions
- **D:** diversity
- **J:** joining
- **C:** constant

- **H:** heavy chain (x2)
- **L:** light chain (x2)
- **Fab:** antigen-binding fragment (x2)
- **Fc:** crystallizable fragment (x1)

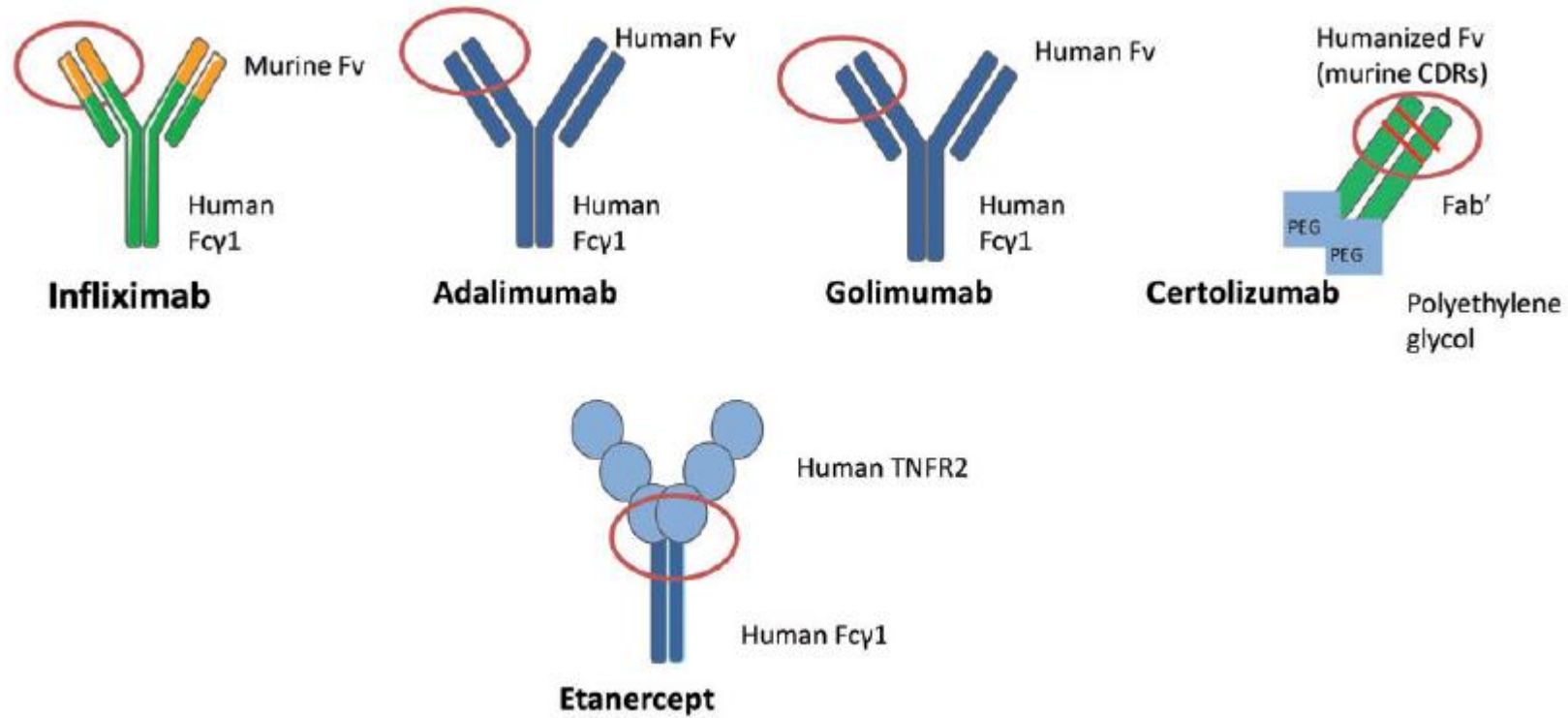
Πιθανές ανοσογόνες περιοχές στους αναστολείς TNF



1^η ερώτηση

Ποια είναι η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά των βιολογικών παραγόντων και από τι επηρεάζεται;

Μοριακή δομή των anti-TNF και πιθανές περιοχές ανοσογονικότητας



ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟΥΣ ΒΠ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ SmPC

Etanercept:¹	2–9.7%
Infliximab:²	3.3–28%
Adalimumab:³	0.6–25.6%
Golimumab:⁴	3–8%
Certolizumab pegol:⁵	4,4-11,7%
Abatacept:⁶	4,8-5,5%
Tocilizumab:⁷	1.6%
Rituximab:⁸	12,7% HACA
Anakinra:⁹	3%
Ustekinumab :¹⁰	8%

1. Enbrel EU SmPC; 2. Remicade EU SmPC; 3. Humira EU SmPC; 4. Simponi EU SmPC.
5. Cimzia SmPC; 6. Orencia EU SmPC.
7. Acemtra EU SmPC; 8. MabThera EU SmPC.; 9. Anakinra EU SmPC; 10. Ustekinumab EU SmPC

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟΥΣ anti- TNF

	ETN	ADA	IFX	CZP	GLM
RA	0-5,6%	10-50%	12-28%	5-8,1%	0-7%
AS	0%	18-29%	31%	Nd	1,4-4,1%
PsA	0%	15%	18%	Nd	4,6-4,9%
SpA	Nd	15-26%	Nd	Nd	Nd

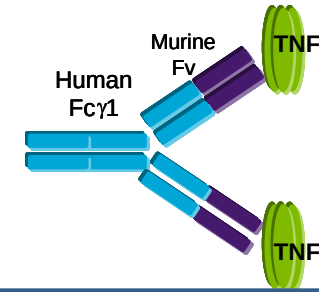
Adapted from Vincent FB, *et al. Ann Rheum Dis* 2013;72:165–178.

Ανοσογονικότητα

Τύποι αντισωμάτων κατά του φαρμάκου

Φάρμακο

(anti-TNF αντίσωμα)

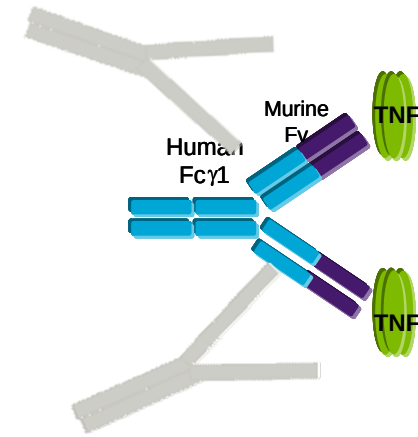


Μη-εξουδετερωτικά αντισώματα

(δεν παρεμποδίζουν τη σύνδεση του φαρμάκου με τον TNF)

Μπορούν να δημιουργήσουν ανοσοσυμπλέγματα τα οποία

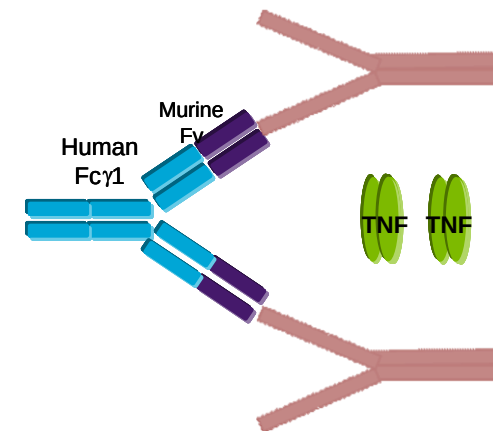
1. Απομακρύνονται γρήγορα μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου
2. Μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. Αντιδράσεις κατά την έγχυση



Εξουδετερωτικά αντισώματα

(παρεμποδίζουν τη σύνδεση του φαρμάκου με τον TNF)

1. Άμεση παρεμπόδιση της δράσης του φαρμάκου
2. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων



ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ ADAbs

Εξουδετερωτικά ADAbs που ανιχνεύθηκαν/αναφέρθηκαν	
ΝΑΙ*	ΟΧΙ
Abatacept ¹	Etanercept ⁴
Adalimumab ^{2,3}	
Certolizumab pegol ⁴	
Golimumab ⁴	
Infliximab ^{3,5}	
Tocilizumab ⁶	

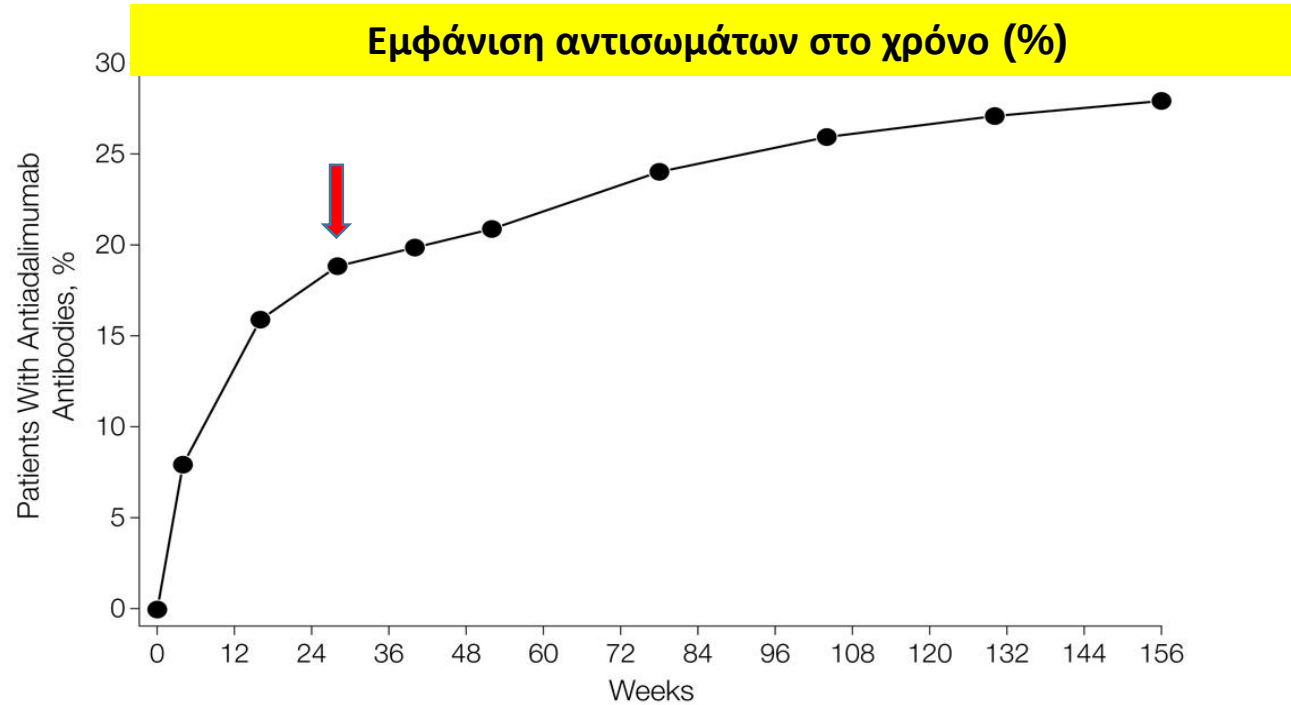
*It is not clear whether ADAbs to rituximab are neutralising in nature

ADAbs, anti-drug antibodies

1. Oencia EU SmPC; 2. Van Schouwenburg PA, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;72:104–109; 3. Lallemand C, et al. *J Immunol Methods*. 2011;373:229–239; 4. Vincent FB, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165–178; 5. Pascual-Salcedo D, et al. *Rheumatology* 2011;50:1445–1452; 6. Acemtra EU SmPC.

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

(προοπτική μελέτη κοορτής για το ADA)



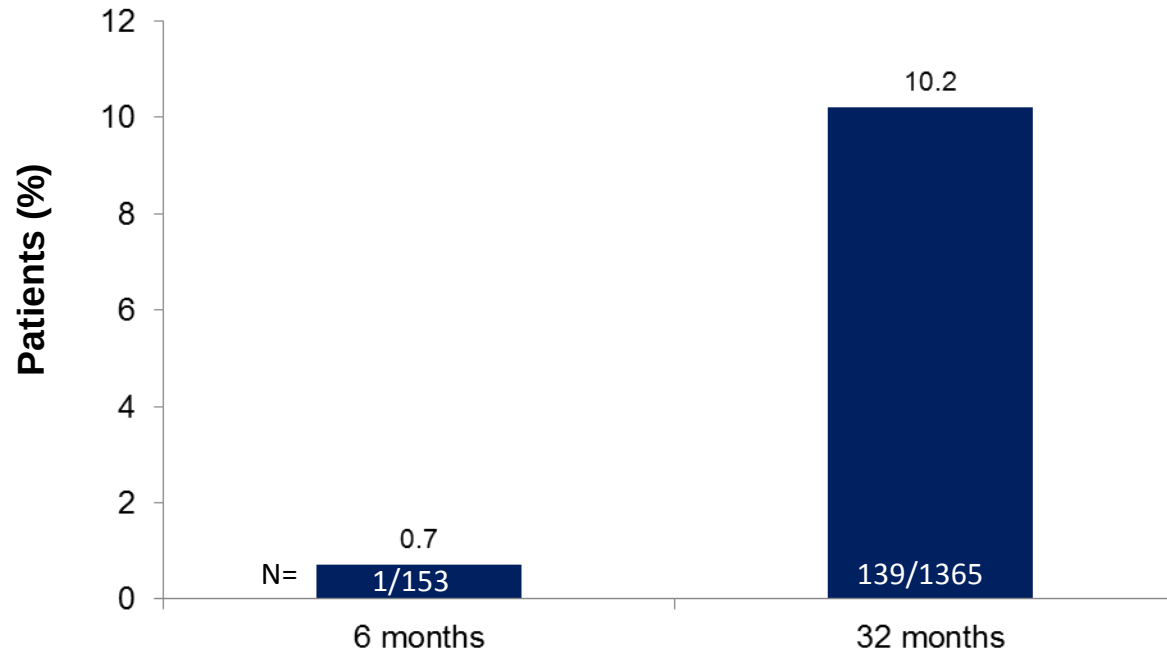
Μέθοδος: RIA

Week	0	4	16	28	40	52	78	104	130	156
No. of patients	272	261	247	228	201	192	175	156	137	118

Τα **2/3** σχηματίζονται στις **28 εβδομάδες**, η δημιουργία τους συνεχίζεται με βραδύτερο ρυθμό στη συνέχεια

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

(μελέτη ACQUIRE για το scABA)



Μέθοδος: ηλεκτροχημειοφωταύγεια

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

- **Ανίχνευση των αντισωμάτων:**

- το είδος της μεθόδου
- η χρονική στιγμή της αιμοληψίας
- η διάρκεια της θεραπείας

- **Σχετιζόμενοι με το φάρμακο:**

- προσμίξεις κατά την παρασκευή
- στερεοχημικές ιδιότητες
- παρουσία μη ανθρώπινων αλληλουχιών
- ικανότητα σύνδεσης με το στόχο
- επίτοποι των T κυττάρων

- **Ατομικά χαρακτηριστικά:**

- ανοσοανοχή
- γενετική προδιάθεση
- άγνωστοι παράγοντες

- **Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία:**

- δοσολογία και συχνότητα χορήγησης
- τρόπος χορήγησης
- συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ADAbs ENANTI ΒΠ

- Παρουσία του φαρμάκου στον ορό
- Σύνδεση του φαρμάκου με τα αντισώματα
- Αναλογία φαρμάκου / αντισώματος
 - μεταβάλλεται ανάλογα με τη χρονική απόσταση της μέτρησης από την έγχυση
- Παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα
 - μπορεί να παρεμβαίνει στη ακρίβεια της μέτρησης-κυρίως σε παλαιότερες ELISA και σταθερής φάσης RIA, όχι σε υγρής φάσης RIA

ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ADAbs ENANTI ΒΠ

- **Two site (bridging) ELISA**

Πλεονεκτήματα

- Εύχρηστη
- Ευαίσθητη

Μειονεκτήματα

- Δεν ανιχνεύει IgG4 abs
- Συχνά ψευδώς θετικά
- Θετικότητα σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ΒΠ

- **Antigen Binding Test (RIA)**

Πλεονεκτήματα

- Ευαίσθητη
- Χωρίς ψευδώς θετικά

Μειονεκτήματα

- Ραδιενέργεια

✓ **Η παρουσία αντισωμάτων πρέπει πάντα να αξιολογείται σε συνδυασμό με τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό!**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα ADAbs **δεν εμφανίζονται σε όλους** τους ασθενείς υπό ΒΠ:
 - σε διαφορετικές μελέτες χρησιμοποιούνται **διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης**
 - **το «κατώφλι» ποικίλλει** κάνοντας επισφαλή τη σύγκριση των μελετών
 - η εισαγωγή στη θεραπεία των “**βιοϊσοδύναμων**”, πιθανώς περισσότερο ανοσογονικών παραγόντων, καθιστά *απαραίτητο τον ποιοτικό έλεγχο και την τυποποίηση των μεθόδων ανίχνευσης (ABIRISK 2012)*
 - υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα ρευματικά νοσήματα
 - **λόγω γενετικής προδιάθεσης** (π.χ. ποικιλομορφία στο γονίδιο της IL-10)
 - **αυξημένη ενεργότητα της νόσου** πιθανώς συνδέεται με παραγωγή αντισωμάτων

2^η ερώτηση

Ο σχηματισμός των αντισωμάτων κατά των βιολογικών παραγόντων σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στο αίμα;

3^η ερώτηση

Η μειωμένη συγκέντρωση του βιολογικού παράγοντα σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας;

4^η ερώτηση

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ή όχι αντισωμάτων κατά των βιολογικών παραγόντων και της κλινικής ανταπόκρισης;

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ETN)

- Σε 5ετή, πολυκεντρική, ανοικτή επέκταση μελέτης του **ETN**, με χορήγηση 25 mg biw ως μονοθεραπεία σε 549 ασθενείς με PA, που δε λάμβαναν DMARDs:
 - το ETN ήταν αποτελεσματικό και καλώς ανεκτό
 - ADAbs ανιχνεύθηκαν σε **<5%** των ασθενών, **όλα ήταν παροδικά** και όχι εξουδετερωτικά
 - δεν επηρέασαν το DAS28

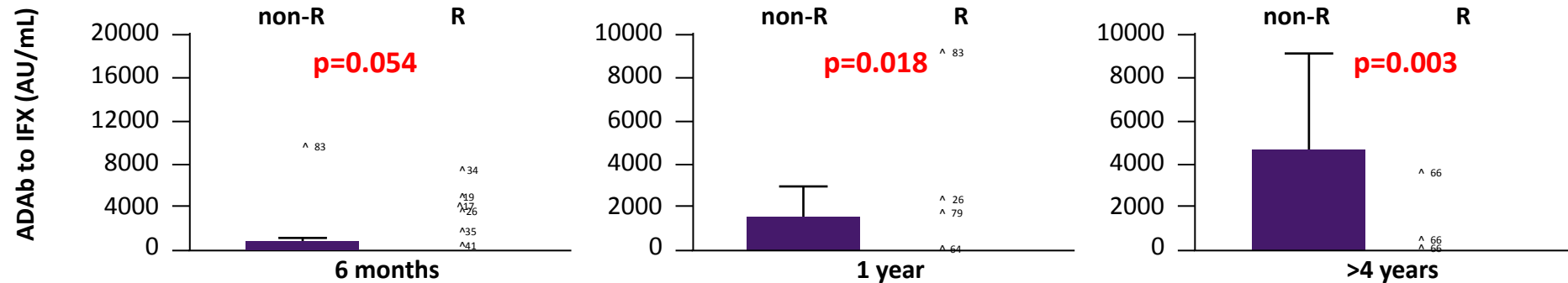
Klareskog L, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:238–247.

- Σε 5ετή, πολυκεντρική, ανοικτή επέκταση μελέτης του **ETN**, με χορήγηση 50 mg/w ως μονοθεραπεία σε 222 ασθενείς με ενεργό PA, για 24 εβδομάδες:
 - το ETN ήταν αποτελεσματικό και καλώς ανεκτό
 - ADAbs ανιχνεύθηκαν σε **12** ασθενείς(από 214), σε **9 ήταν παροδικά** και σε κανένα εξουδετερωτικά

Dore R, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:40–46.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (IFX)

Επίπεδα ADAb στον ορό ασθενών με RA με ανταπόκριση (R)*
και χωρίς ανταπόκριση (non-R)[†] στο IFX



*Good and moderate by EULAR criteria (n=38 at 6 months, n=27 at 1 year and n=39 at >4 years)

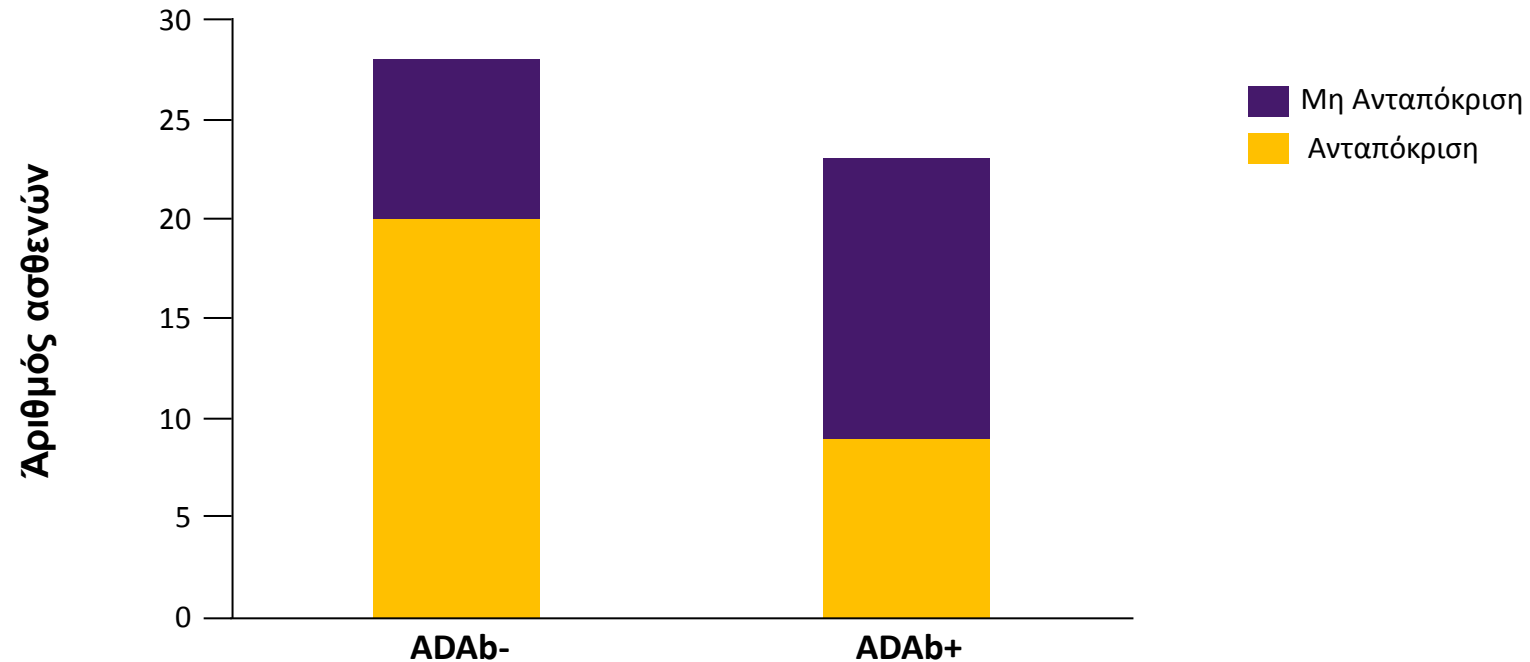
[†]By EULAR criteria (n=11 at 6 months, n=4 at 1 year and n=8 at >4 years)

ADAbs to IFX were detected by a two-site (bridging) ELISA

Η συγκέντρωση των ADAb στον ορό ήταν μεγαλύτερη στους non-R vs στους R σε 6 μήνες (208 AU/mL vs. 0 AU/mL, $p=0.054$), 1 έτος (60 AU/mL vs. 0 AU/mL, $p=0.018$) και >4 έτη (791 AU/mL vs. 0 AU/mL $p=0.003$), αντίστοιχα

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (IFX)

Παρουσία ή απουσία ανιχνεύσιμων ADAbs σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία* με IFX



*According to EULAR response criteria

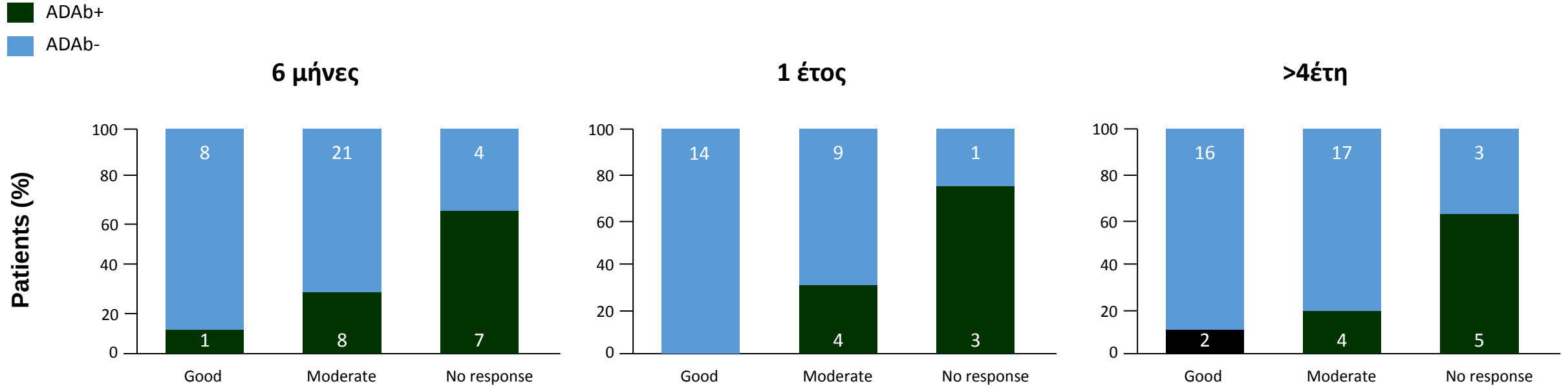
❖ Ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμα ADAbs είχαν όντως σε σημαντικό βαθμό ανταπόκριση (69%) σε σχέση με όσους εμφάνισαν ADAbs (36%) ($p=0.04$)

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody-negative; ADAb+, anti-drug antibody-positive; EULAR, European league against rheumatism; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis

Wolbink GJ, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:711–715.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (IFX)

Σχέση μεταξύ παρουσίας ADAbs και EULAR απάντησης



Good: DAS28 decrease >1.2 with an attained DAS28 <3.2 .

Moderate: DAS28 decrease ≤ 1.2 and ≥ 0.6 with an attained DAS28 ≥ 3.2 and ≤ 5.1 .

No response: DAS28 decrease <0.6 with an attained DAS28 >5.1

Serum IFX levels were determined by a sandwich ELISA; ADAbs were detected by a two-site (bridging) ELISA

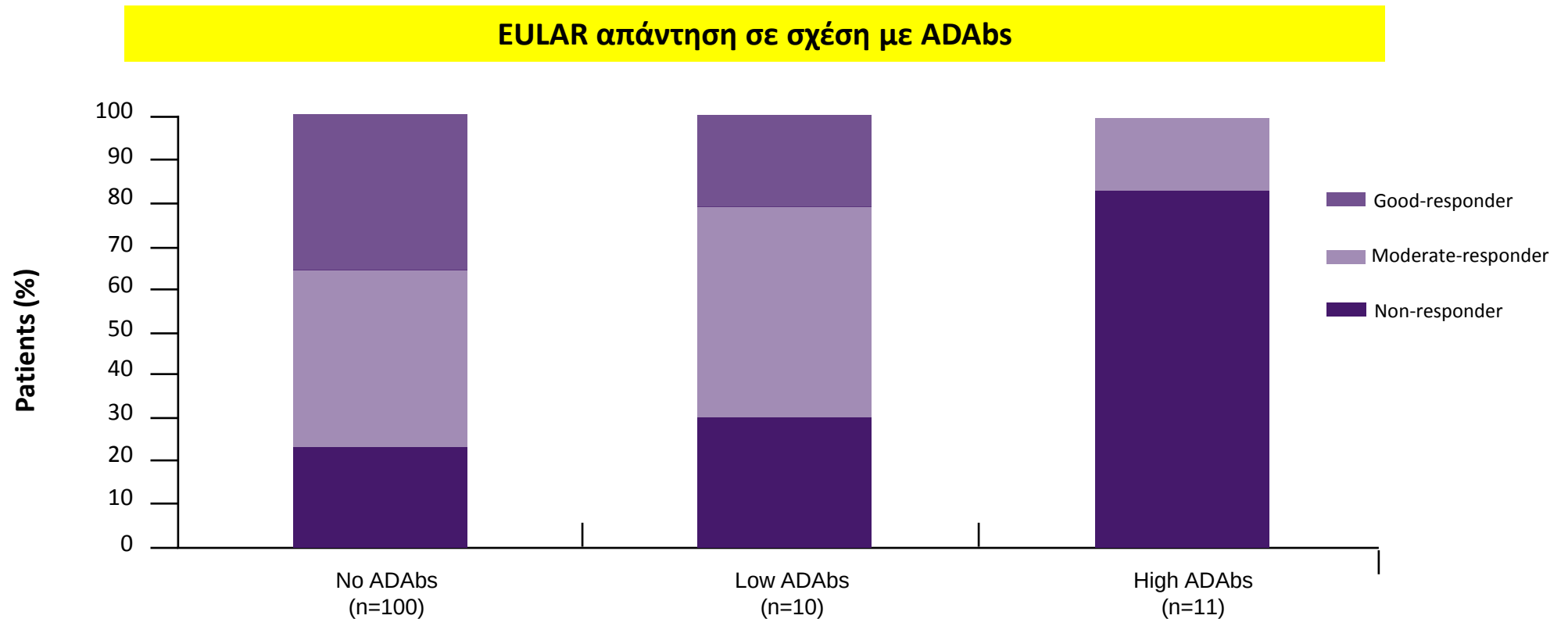


Υπάρχει **συσχέτιση** μεταξύ ύπαρξης ADAb και EULAR απάντησης σε **6 μήνες, 1 έτος και >4 έτη**

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody-negative; ADAb+, anti-drug antibody-positive; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; DAS28, disease activity score in 28 joints; EULAR, European League Against Rheumatism; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis

Pascual-Salcedo D, et al. *Rheumatology* 2011;50:1445–1452.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΑΔΑ)



Trough serum ADA concentrations were measured by ELISA; RIA was used to measure ADAbs

■ Ασθενείς με ADAbs **έχουν μικρότερη ανταπόκριση** στη θεραπεία σε σημαντικό βαθμό [mean Δ DAS28 0.65 (SD 1.35)], σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ADAbs [mean Δ DAS28 1.70 (SD 1.35) (**p=0.001**)]

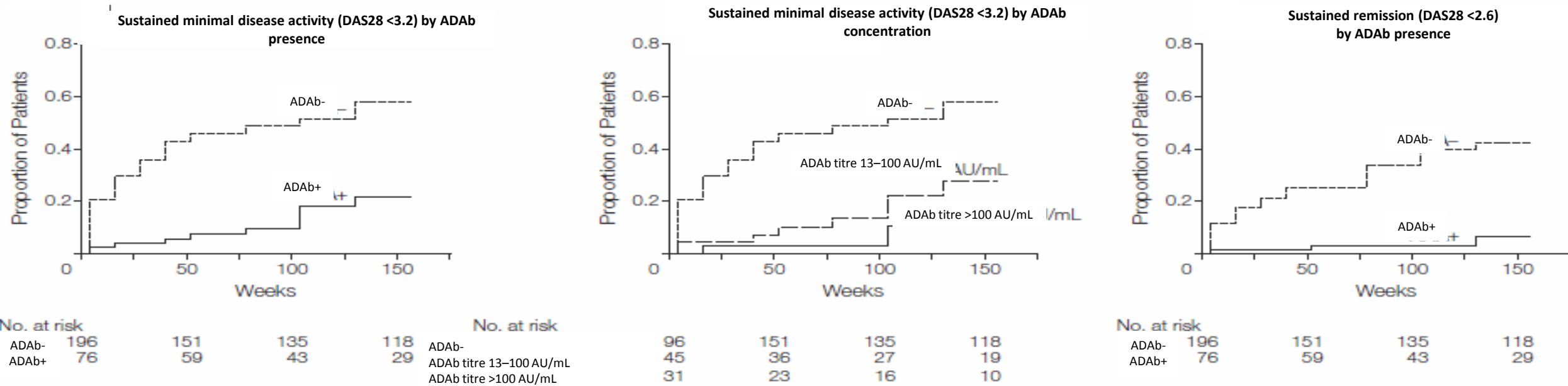
■ Ασθενείς χωρίς EULAR ανταπόκριση είχαν ADAbs σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με ασθενείς με καλή ανταπόκριση (**p=0.006**)

ADA, adalimumab, ADAbs, anti-drug antibodies; DAS28, disease activity score in 28 joints; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EULAR, European League Against Rheumatism; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radioimmunoassay; SD, standard deviation.

Bartelds GM, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–926.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ADA)

Παρατεταμένη ελάχιστη ενεργότητα νόσου και ύφεση σε ασθενείς με ή χωρίς ADAb



Trough serum adalimumab concentrations were measured by ELISA; RIA was used to measure ADAbs

■ Ασθενείς με ADAbs ήταν **λιγότερο πιθανό** να επιτύχουν παρατεταμένη ελάχιστη ενεργότητα νόσου ($p < 0.001$) και παρατεταμένη ύφεση ($p < 0.001$) σε σχέση με ασθενείς χωρίς ADAbs

■ **Μόνο 4%** των ασθενών με ADAb πέτυχαν ύφεση σε 152 εβδομάδες

ADA, adalimumab, ADAb, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative;

ADAb+, anti-drug antibody positive; DAS28, disease activity score in 28 joints;

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radioimmunoassay

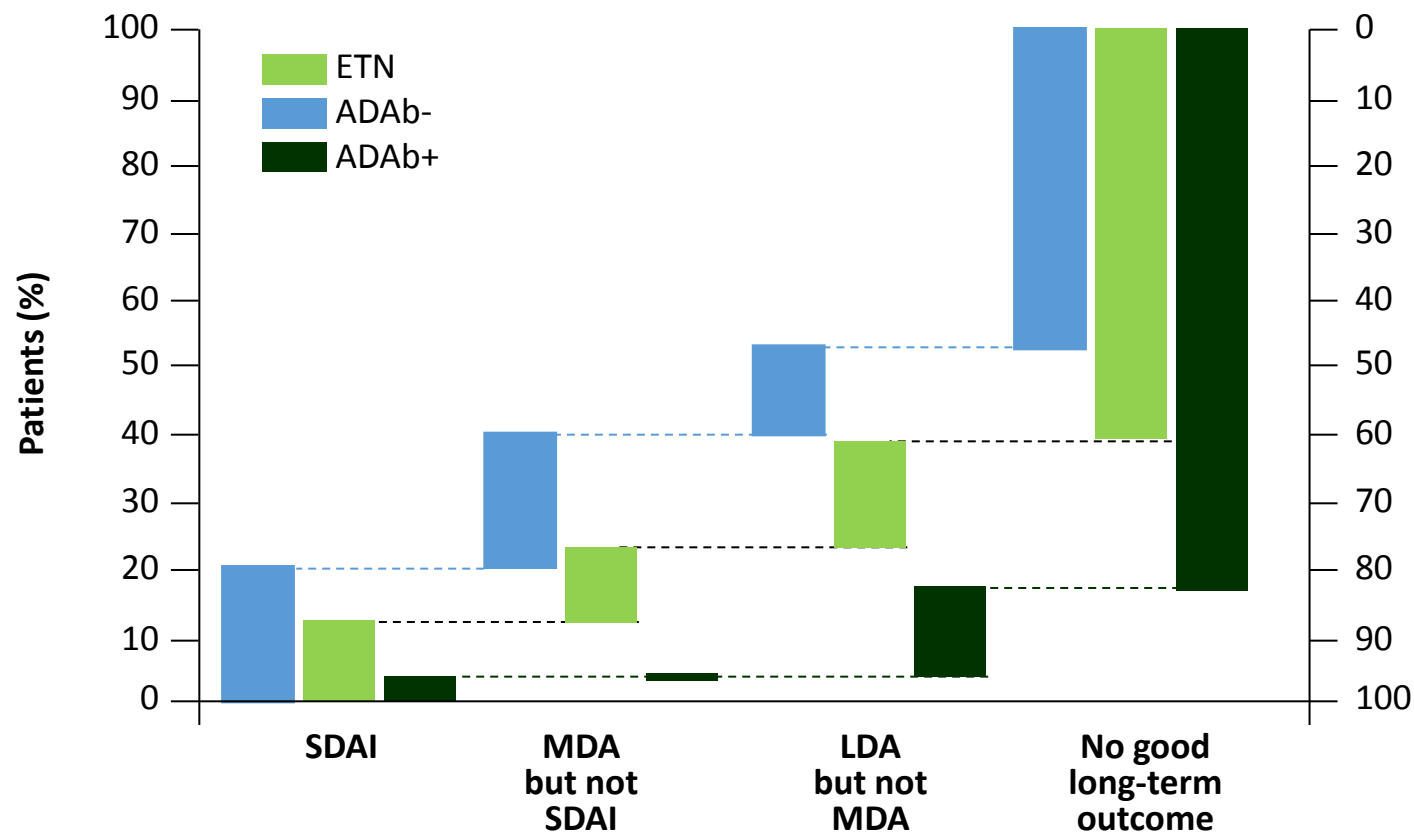
Bartelds GM, et al. *JAMA* 2011;305:1460–1468.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΑΒΑ)

- Εξετάσθηκαν **3985 ασθενείς** που λάμβαναν το φάρμακο **έως 8 έτη**
- **6,3%** εμφάνισαν ADAabs
 - οι τίτλοι ήταν χαμηλοί και δεν αυξήθηκαν κατά τη θεραπεία
 - στο **2,4%** παρέμειναν
 - σε παράλειψη δόσεων ήταν **3,8%** για **1** και **4,6%** για **>2** δόσεις
- Δεν υπήρχε συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα (κατά ACR20)

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ETN vs ADA)

Μη επικαλυπτόμενα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με ETN και με ADA



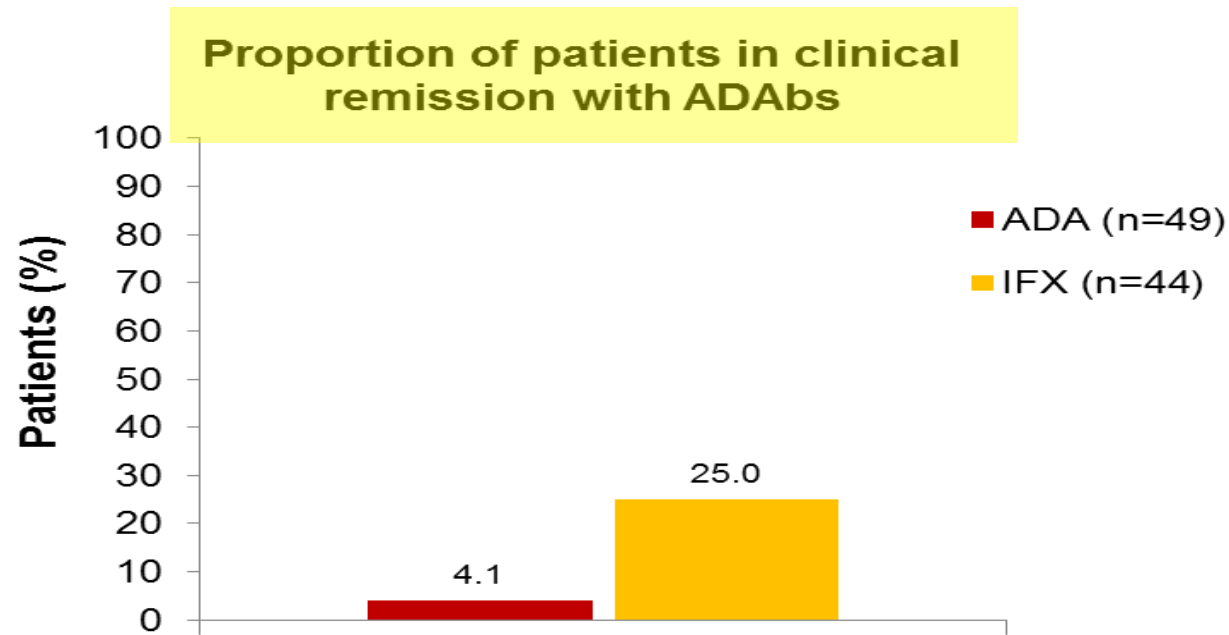
Serum drugs levels were determined by ELISA; ADABs were detected by RIA

ADA, adalimumab; ADAB, anti-drug antibodies; ADA-, anti-drug antibody-negative, anti-drug antibody-positive ; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ETN, etanercept; LDA, low disease activity; MDA, minimal disease activity; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radioimmunoassay; SDAI, simple disease activity index

- 407 naïve ασθενείς μελετήθηκαν για 3 έτη
- 203 έλαβαν ETN και 204 ADA
- Ελέγχθηκε η κλινική ανταπόκριση το ελάχιστο για 12 συνεχόμενους μήνες
- DAS28< 2.6, DAS28<3.2 , ύφεση ACR/EULAR

- Η παρουσία ή η απουσία ADAB σε ασθενείς υπό ADA επηρέαζε σημαντικά την απάντηση
 - Το ADA φαίνεται να είναι λιγότερο δραστικό σε ασθενείς με ADABs vs όσων δεν είχαν
 - Κανένας** από τους ασθενείς με ETN δεν ανέπτυξε ADABs στη διάρκεια της μελέτης
- SOS: η μελέτη δε σχεδιάστηκε ως «head to head»

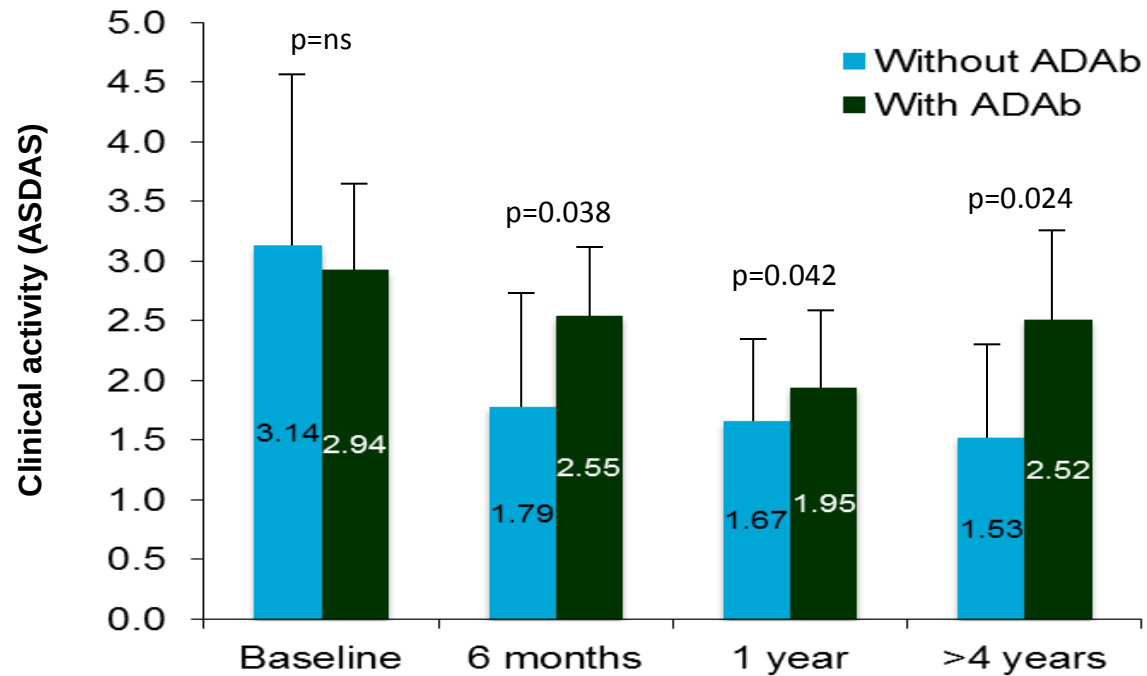
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (IFX vs ADA)



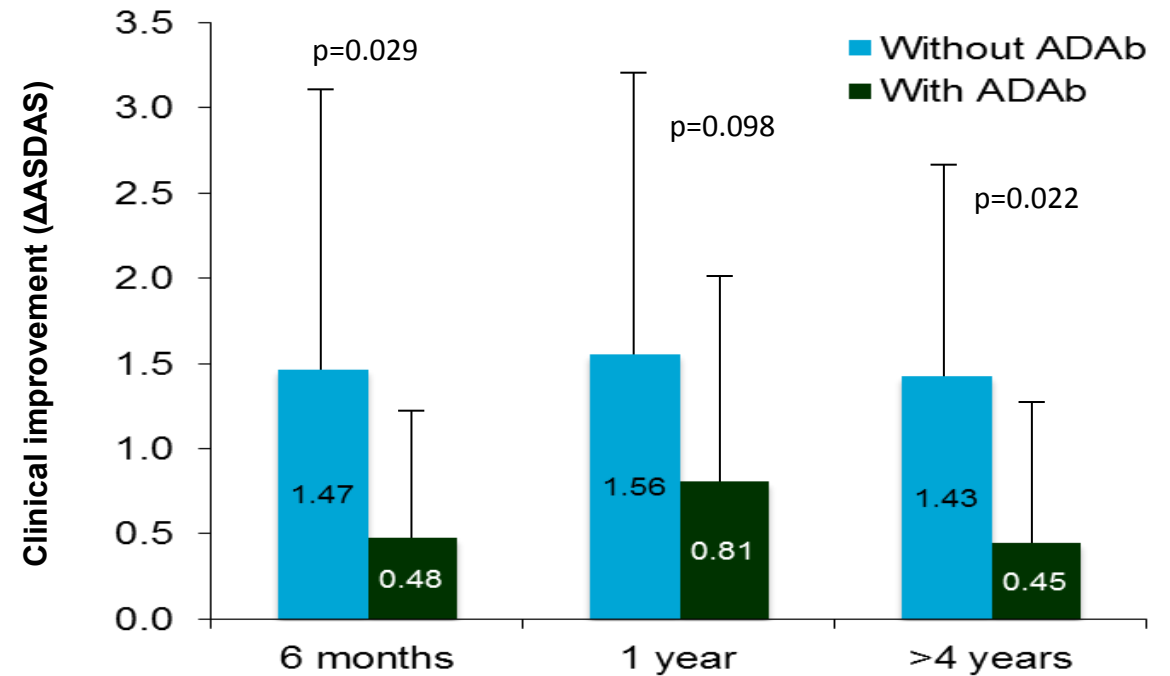
- Ασθενείς από 6 Ε.Ι. στη Δανία, υπό θεραπεία με ADA ή IFX και σε ύφεση (DAS28-CRP<2.6) μελετήθηκαν και μετρήθηκαν ADAbs
- **14%** των ασθενών σε ύφεση **ανέπτυξαν ADAbs υπό θεραπεία**

SpA/AS (IFX)

Συσχέτιση μεταξύ ενεργότητας νόσου και εμφάνισης ADAbs



Συσχέτιση μεταξύ ενεργότητας νόσου και παρουσίας/απουσίας των ADAbs



n=94 (50 AS, 12 undifferentiated SpA, 22 PsA and 10 SpA associated with IBD)
Serum IFX levels were measured by a sandwich ELISA; ADAbs were measured by two-site (bridging) ELISA

■ **Η πλειοψηφία των ADAbs σχηματίστηκαν 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί και αργότερα**

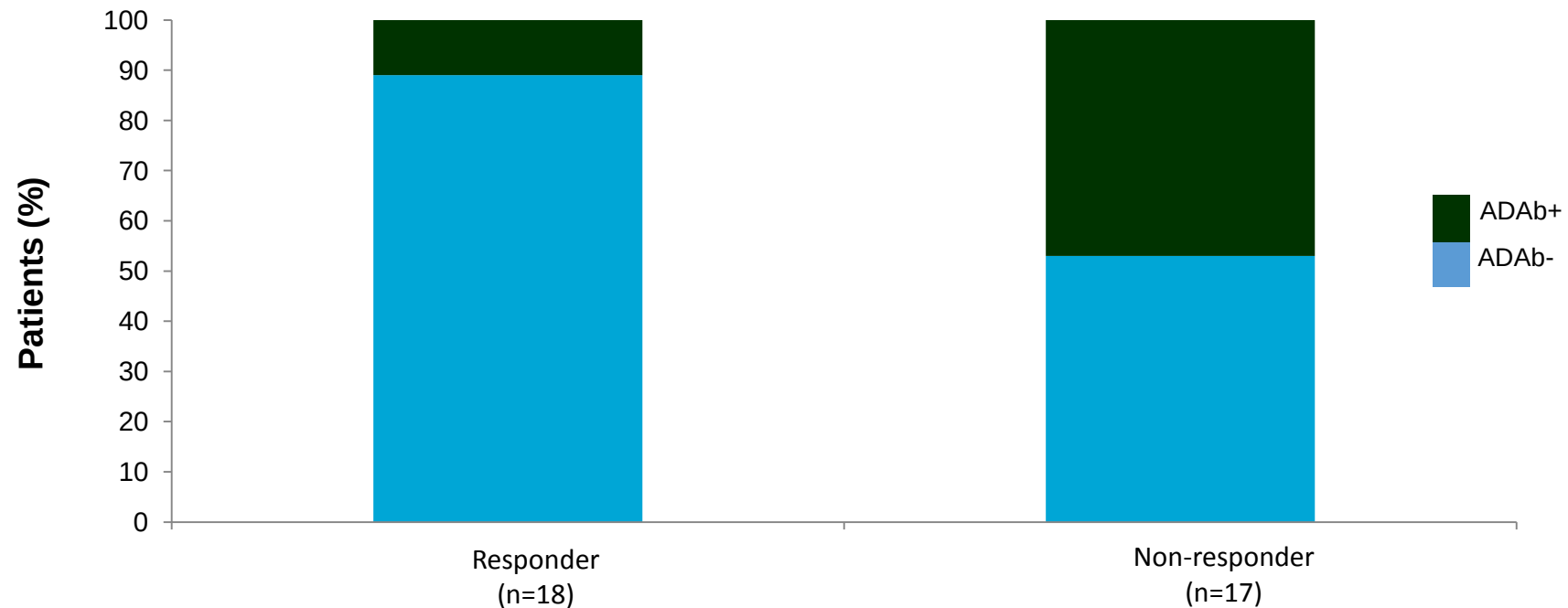
■ **Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς με ADAbs είχαν μειωμένη κλινική βελτίωση**

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative; ADAb+, anti-drug antibody positive;
ASDAS, AS disease activity score; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab;
PsA, psoriatic arthritis; SpA, spondyloarthritis

Plasencia C, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1955–1960.

SpA/AS (ADA)

Συσχέτιση μεταξύ παρουσίας ADAAb και απάντησης στη θεραπεία στις 26 εβδομάδες



Serum ADA levels were measured by ELISA; AAA were measured by a validated antigen-binding test

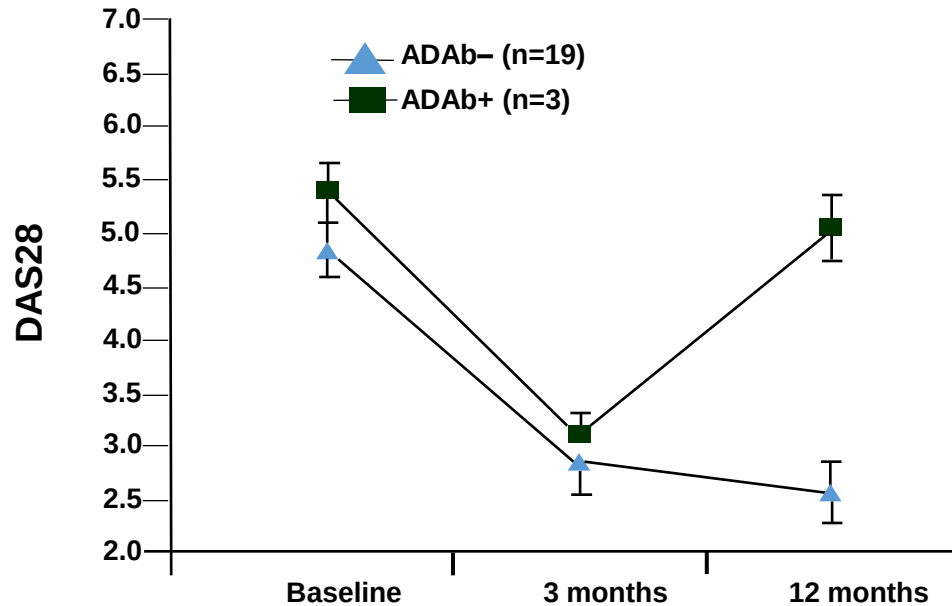
ADAAb+ ασθενείς αποτέλεσαν το **53%** των χωρίς ανταπόκριση σε σχέση με το **11%** των ασθενών με ανταπόκριση ($p=0.012$)

AAA, antibodies to adalimumab; ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; ADAAb-, anti-drug antibody negative; ADAAb+, anti-drug antibody positive; AS; ankylosing spondylitis

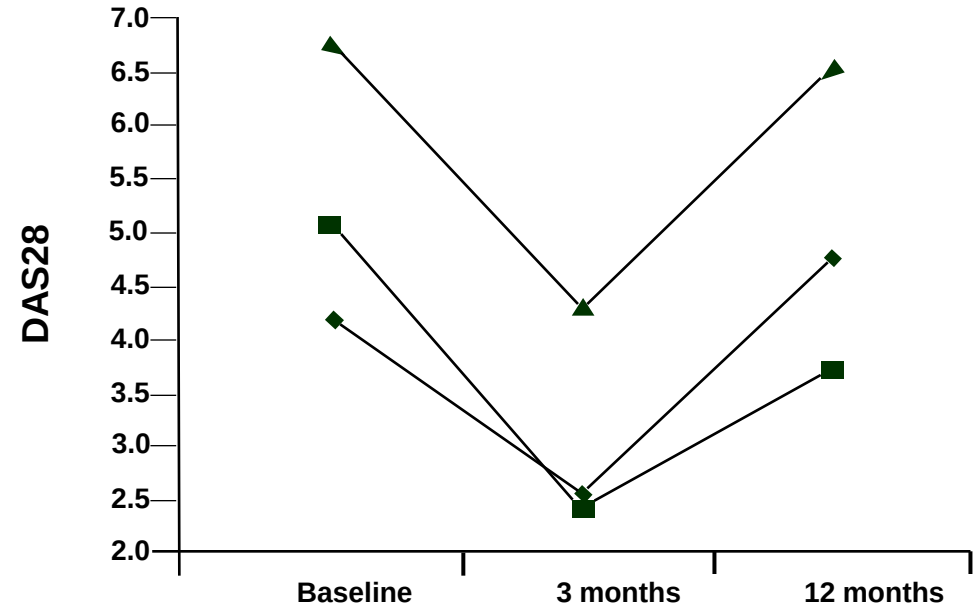
de Vries MK, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1787–1788.

PsA (ADA)

DAS28 συνολικά



DAS28 σε 3 συγκεκριμένους ασθενείς με ADAb



n=22. After 3 months, three patients had low concentrations of ADAb (<100 AE/mL), two of those developed high concentrations (>100 AE/mL) at 12 months (in the third patient the antibodies had disappeared at 12 months). A fourth patient demonstrated a low concentration of antibodies at 12 months. Trough serum ADA levels were determined by ELISA; ADABs were detected by RIA

■ Ασθενείς με ADAb έχουν **χειρότερη ανταπόκριση** στη θεραπεία

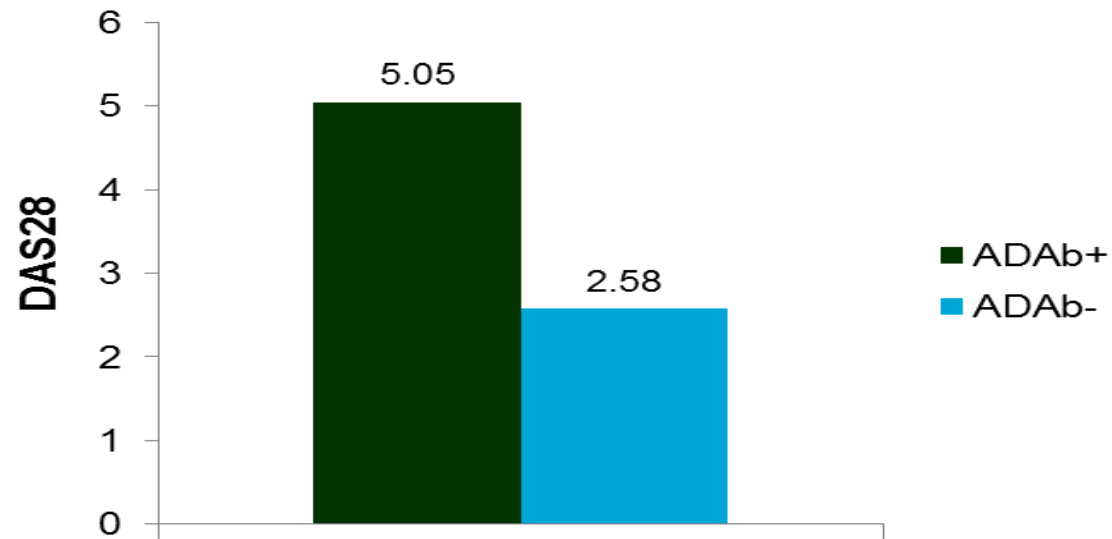
■ Η καλή ανταπόκριση μπορεί να χαθεί εξαιτίας της δημιουργίας ADAb

ADA, adalimumab; ADABs, anti-drug antibodies; DAS, disease activity score;
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PsA, psoriatic arthritis; RIA, radioimmunoassay

van Kuijk AW, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:624–625.

PsA (ADA)

DAS28 score σε 12 μήνες



■ Η παρουσία ADAbs συνδέεται με μειωμένη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία

ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative; ADAb+, anti-drug antibody positive; DAS, disease activity score; PsA, psoriatic arthritis

van Kuijk AWR, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:624–625.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Παρόλα τα προηγούμενα δεδομένα η αποτυχία της θεραπείας στα anti-TNF είναι κλινική
- Υπάρχουν ασθενείς χωρίς ανταπόκριση, που δεν έχουν αναπτύξει ADAbs
- **Η συνήθης πρακτική στην πρωτοπαθή αποτυχία είναι η αλλαγή σε άλλο anti-TNF**
(δεν είναι συνήθης κλινική πρακτική η ανίχνευση των ADAbs)
- **Στη δευτεροπαθή αποτυχία αυξάνεται η δόση του φαρμάκου ή γίνεται αλλαγή σε άλλο anti-TNF ή σε ΒΠ με άλλο μηχανισμό δράσης**
(δεν είναι συνήθης κλινική πρακτική η ανίχνευση των ADAbs)

5^η ερώτηση

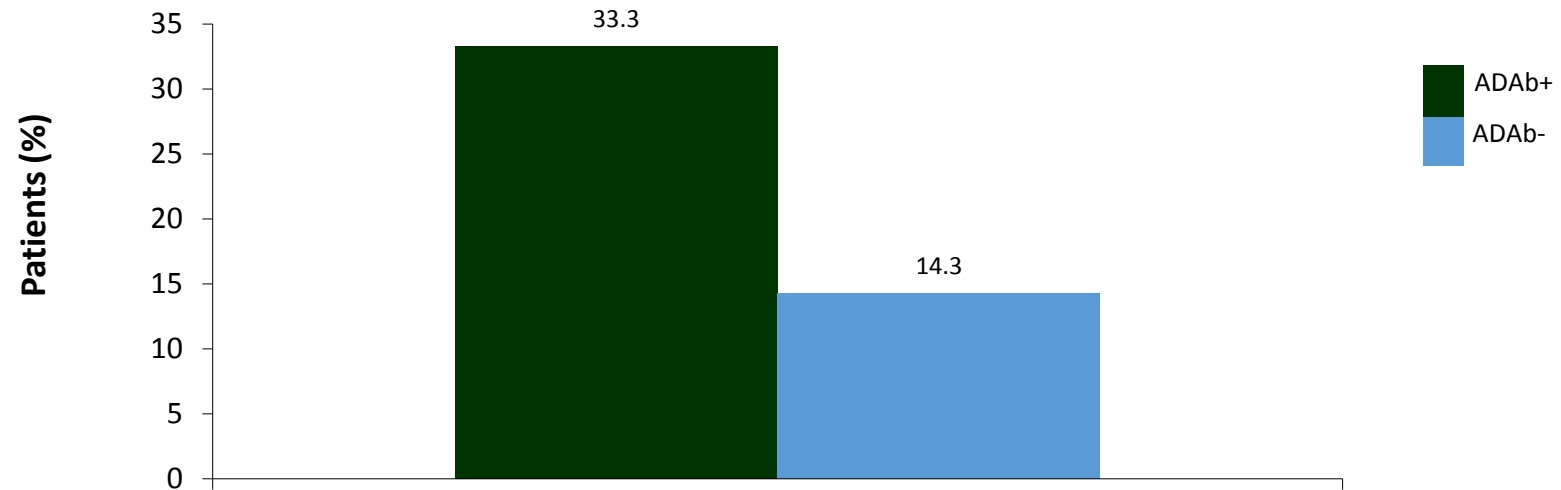
Τα αντισώματα κατά των βιολογικών παραγόντων σχετίζονται με τη διακοπή των θεραπειών;

6^η ερώτηση

Πως επηρεάζεται η ανοσογονικότητα των βιολογικών παραγόντων από την αύξηση της δόσης των βιολογικών και από τη συγχορήγηση MTX ή άλλων DMARDS;

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ IFX ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ADAbs

Ποσοστό των ασθενών που χρειάζονται αύξηση δόσης
ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ADAb



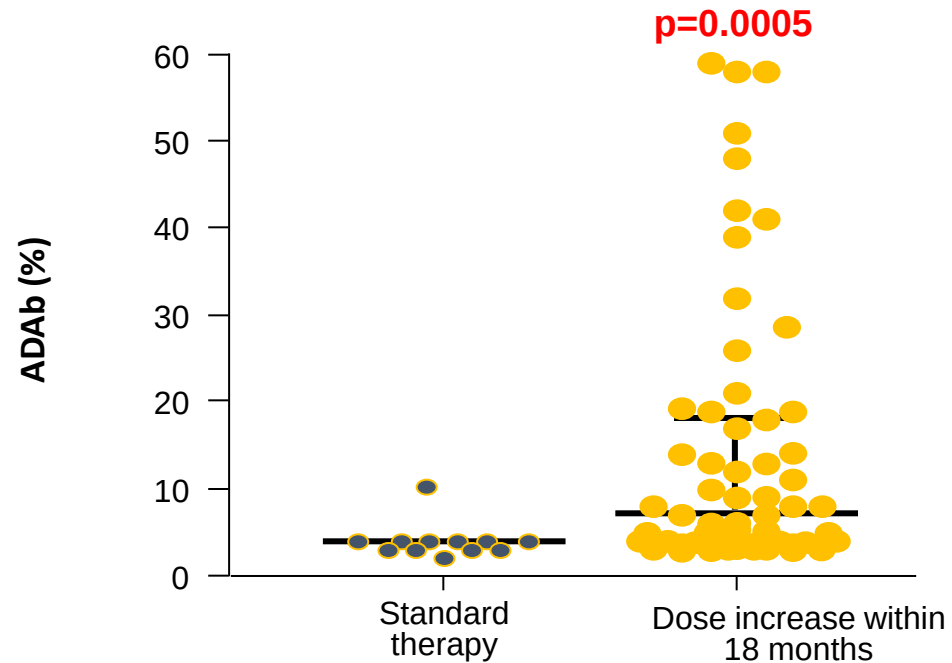
■ Η παρουσία ADAbs συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν **πιο συχνές εγχύσεις**

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative;
ADAb+, anti-drug antibody positive; IFX, infliximab

Plasencia C, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1955–1960.

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ IFX ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ADAbs

Συγκέντρωση των ADAbs (% bound cpm) στον ορό πριν από την 4 έγχυση (μετά 3 μήνες)



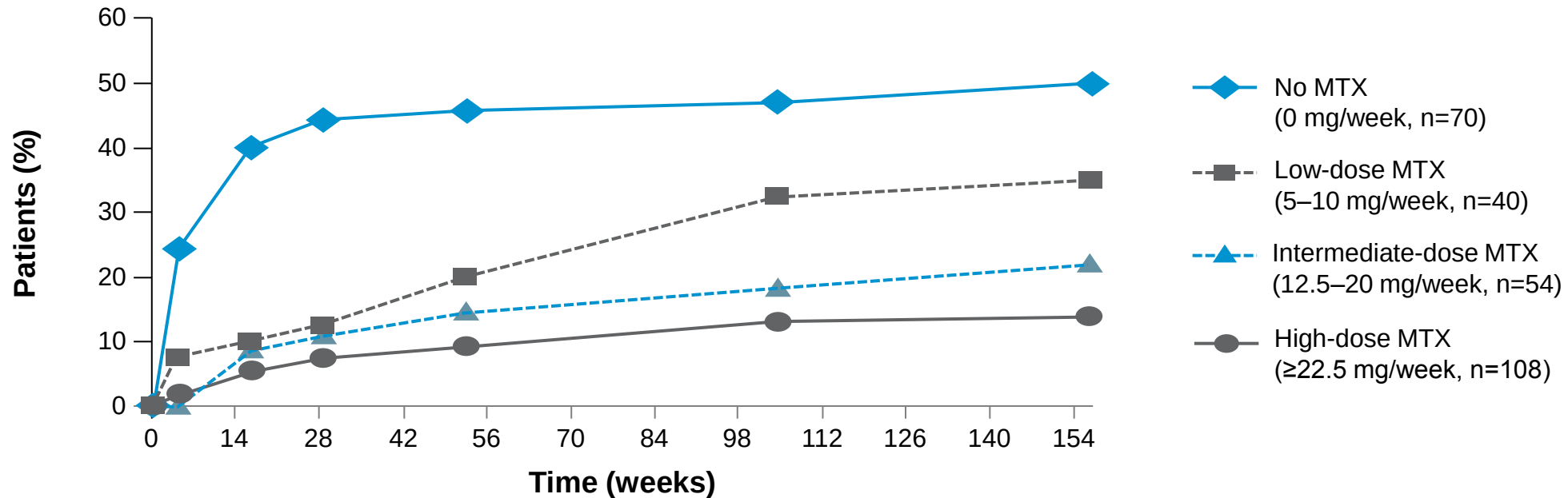
- Αυξημένη συγκέντρωση ADAb οδηγεί σε σταδιακή αύξηση της δόσης εξαιτίας μικρής κλινικής ανταπόκρισης
- Η παρουσία ADABs σε 3 μήνες μπορεί να σημαίνει αύξηση της δόσης στο μέλλον

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΡΑ (IFX)

- **Maini et al.** (*Arthritis Rheum*, 1998) : η πρώτη μελέτη με συγχορήγηση MTX
 - βρέθηκε ότι σε δόση >7.5 mg/w ελάττωνε τα ADAbs για κάθε δόση IFX
(**53% σε 10%** για **1mg/kg**, **21% σε 7%** για **3mg/kg** και από **7% σε 0%** για **10 mg/kg**)
 - ακόμα και σε χαμηλές δόσεις συνέβαλλε στην κλινική ανταπόκριση
(**>60%** σε 16.5 εβδ., **p=0.006**, **50%** σε 12 εβδ., **p=0.002**)
- **Bendtzen et al.** (*Arthritis Rheum*, 2006):
 - σε 6 μήνες χαμηλότερα επίπεδα ADAbs (**11% vs 5%**, **p=0.037**)
 - η χορήγηση άλλων DMARDs (SSZ, AZA, CS, HCQ, CP) δεν επηρέασε τα επίπεδα των ADAbs
- **Pascual-Salcedo et al.** (*Rheumatology*, 2011):
 - παρατηρήθηκε αυξημένη παραμονή στη θεραπεία (**8.89 vs 4.15 έτη**, **p=0.015**)
 - τα ADAbs μειώθηκαν σε σχετικά μικρότερο βαθμό (**p=0.073**)

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΡΑ (ADA)

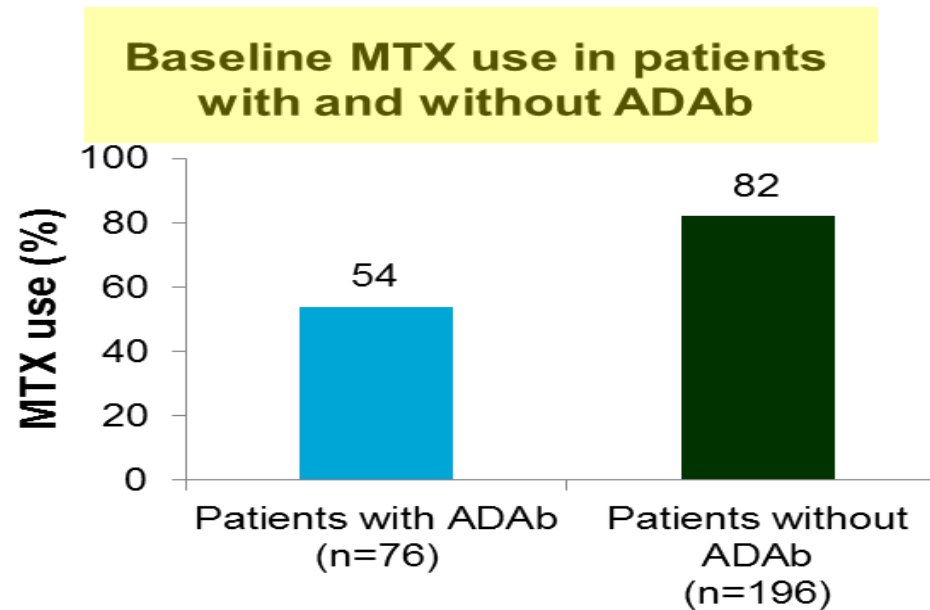
Ποσοστό των ασθενών με RA που αναπτύσσουν ADAbs σύμφωνα με τη δόση MTX στη έναρξη της θεραπείας



■ Η MTX ελαττώνει την παραγωγή ADAb με δοσοεξαρτώμενο τρόπο

■ 50% των ασθενών σε μονοθεραπεία με ADA αναπτύσσει ADAb

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΡΑ (ADA)



Trough serum adalimumab concentrations were measured by ELISA; radio immunoassay was used to measure ADAbs to ADA¹

- **Η μέση δόση στη έναρξη** της MTX σε ασθενείς με και χωρίς ADAbs ήταν **18.0 και 25.0 mg/week**, αντίστοιχα
- Σημαντική διαφορά σε ασθενείς με και χωρίς ADAbs σε χορήγηση MTX (**P<0.001**) και ανάλογα της δόσης της MTX (**P=0.005**)
- Ασθενείς που αργότερα ανέπτυξαν ADAbs:
 - **Λιγότερο συχνά** λάμβαναν MTX στην έναρξη
 - Λάμβαναν MTX σε **χαμηλότερη δόση** στη έναρξη

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΡΑ

- **Golimumab:**

μικρός αριθμός μελετών

παρατηρήθηκε **ελάττωση** των ADAbs σε συνθεραπεία με MTX **(13,5% vs 1,9%)**

Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96

- **Certolizumab pegol:**

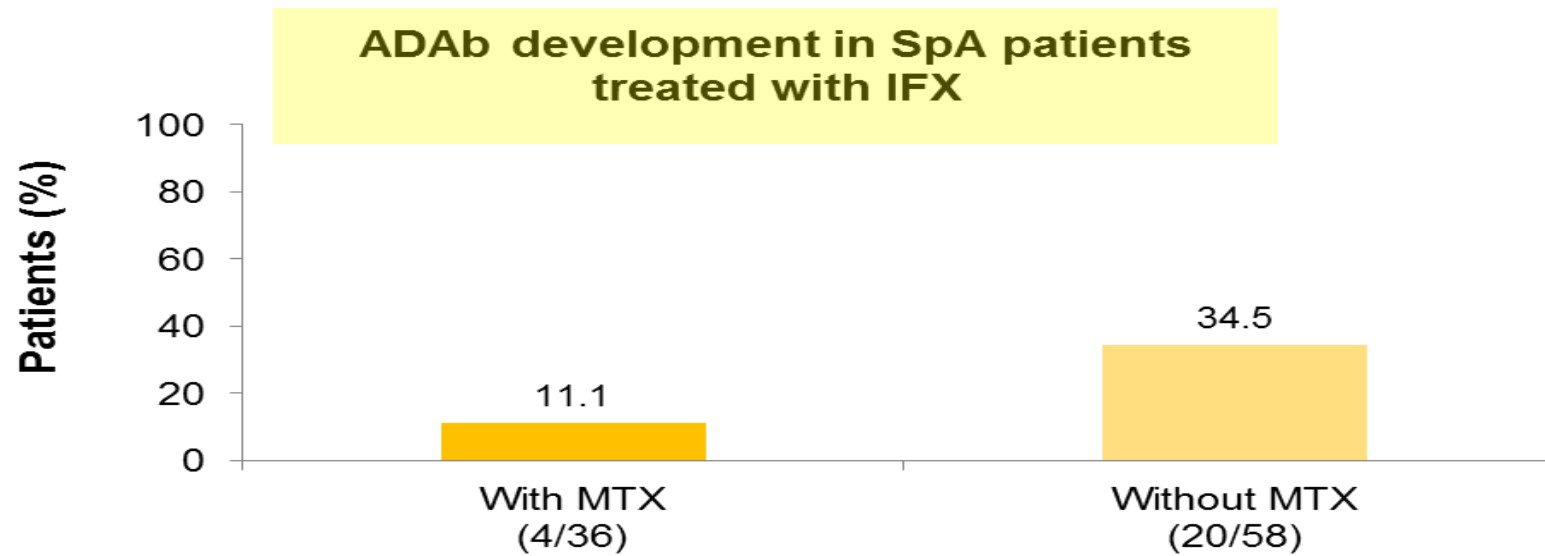
δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα από τις μελέτες

- **TCZ:**

σε μελέτη 52 εβδομάδων **δεν υπήρξε διαφορά** στην ανάπτυξη ADAbs σε ασθενείς που έλαβαν MTX **(10/272 vs 11/271)**

Dougados M, et al. *Arthritis Rheum* 2012;64(10Suppl):2550.
Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):185.

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ SpA (IFX)



ADAb αναπτύσσονται **πιο συχνά** σε ασθενείς που δε λαμβάνουν MTX ($p=0.011$)

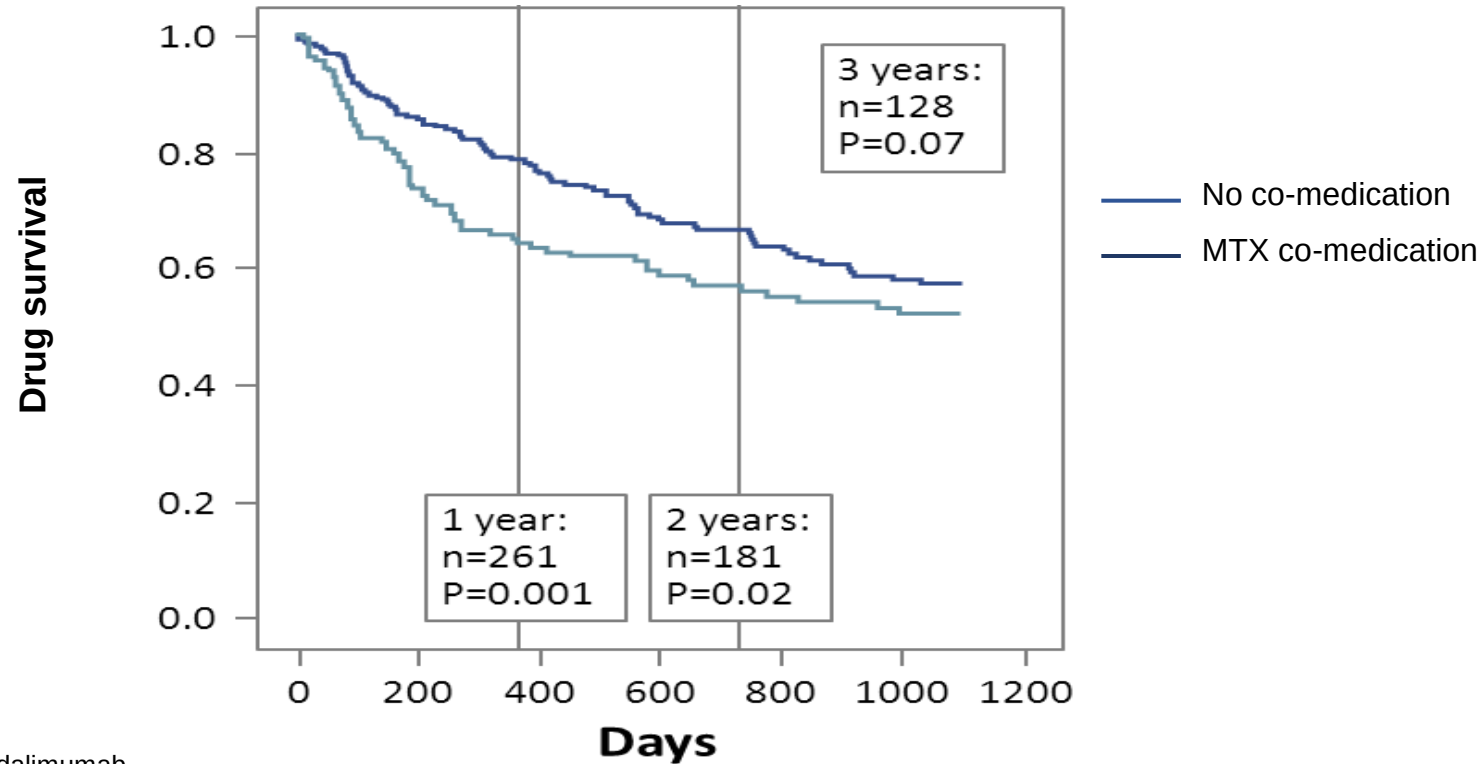
Η εμφάνιση ADAbs καθυστέρησε σε ασθενείς που λάμβαναν MTX

- **70.83** εβδομάδες σε ασθενείς υπό **IFX + MTX**
- **36.50** εβδομάδες σε ασθενείς υπό **IFX**

Τα μέγιστα επίπεδα του IFX είναι υψηλότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν και MTX ($p=0.147$)

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ PsA

Παραμονή στη θεραπεία σε σχέση με τη συνχορήγηση DMARDs για όλους τους ασθενείς υπό anti-TNF αγωγή* από τη NOR-DMARD registry



*Including etanercept, infliximab and adalimumab

■ **Μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας** με ένα ΒΠ στην ομάδα που λάμβανε MTX , στατιστικά σημαντική σε **1 (p=0.001)** και **2 (p=0.02)** έτη και οριακά σημαντική στα **3 έτη (p=0.07)**

MTX, methotrexate; NOR-DMARD, Norwegian disease-modifying anti-rheumatic drug register; PsA, psoriatic arthritis; TNF, tumour necrosis factor

Fagerli KM, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 [epub ahead of print].

DMARDs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ SpA

- **Golimumab:**

- στη μελέτη **GO-RAISE** σε ασθενείς με AS σε 6 μήνες:

- ADAbs **4,9% vs 0%** με MTX

- στη μελέτη **GO-REVEAL** σε ασθενείς με PsA:

- σε **6 μήνες 4,6% vs 0%** με MTX

- σε **12 μήνες 4,9%** (**19** ασθενείς) **vs 1/19** με MTX

MTX ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

- Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η MTX επηρεάζει την φαρμακοκινητική των ΒΠ δεν είναι πλήρως κατανοητός
- Υπάρχουν δεδομένα ότι:
 - **προλαμβάνει** τη δημιουργία των εξουδετερωτικών ADAbs
 - **επεμβαίνει** στην κάθαρση των ΒΠ
διαμέσου της έκφρασης των FcY υποδοχέων των μονοκυττάρων
τροποποίηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μονοκλωνικών αντισωμάτων
και των FcY υποδοχέων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

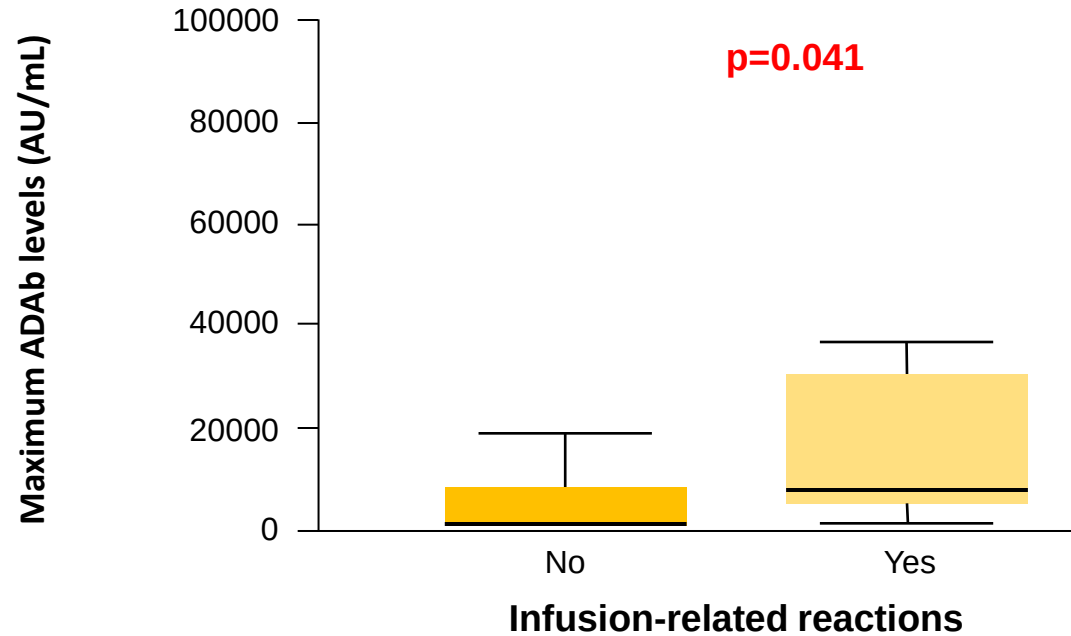
- Η **εντατικοποίηση** της χορήγησης του IFX δίνει **αντικρουόμενα κλινικά αποτελέσματα**
- Σε κάποιες μελέτες υπάρχει σημαντική ανταπόκριση και ελάττωση των ADAbs ενώ σε άλλες όχι
- Σε ασθενείς υπό ADA η **αύξηση της δόσης**, ενώ εξαφάνισε τα ADAbs, **δεν οδήγησε σε χαμηλή ενεργότητα νόσου**
- Η MTX **μειώνει την ανοσογονικότητα** στη PA, νόσο Crohn's και στη ΣΠ
- Η χορήγηση της κατάλληλης δόσης MTX σε ασθενείς με PA μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια της θεραπείας με anti-TNF
- Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την καθιέρωση της MTX στην ΑΣ και ΨΑ
- Η **AZA** έχει βρεθεί να μειώνει τα ADAbs στη νόσο Crohn's αλλά **όχι στις ρευματικές παθήσεις**. Δεν υπάρχουν μελέτες για τα άλλα DMARDs και τα κορτικοειδή

7^η ερώτηση

Τα αντισώματα κατά των βιολογικών παραγόντων σχετίζονται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών;

ADAbs ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (IFX)

Μαχ επίπεδα Ab σε ασθενείς με ADAb
που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση



Serum infliximab levels were determined by a sandwich ELISA; ADAbs were detected by a two-site (bridging) ELISA

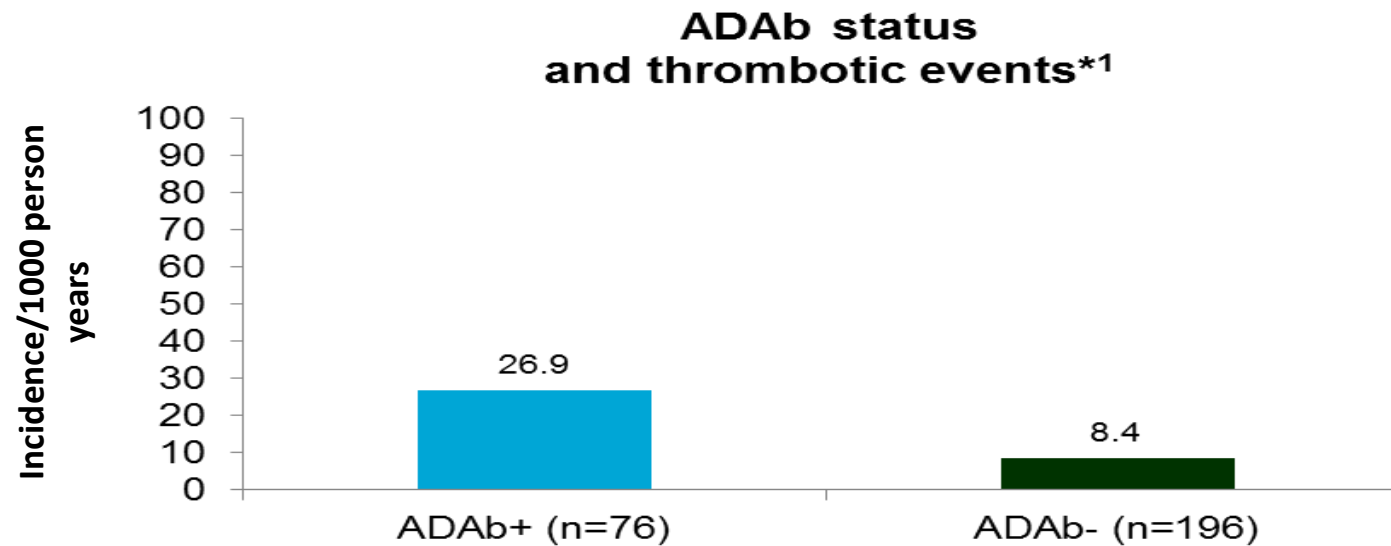
■ Τα ADAbs συνδέονται με αντιδράσεις κατά την έγχυση του IFX

■ **10.5% των ασθενών, όλοι με ADAbs, εμφανίζουν αντιδράσεις κατά τη έγχυση**

Ab, antibody; ADAbs, anti-drug antibodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay;
IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis

Pascual-Salcedo D, et al. *Rheumatology* 2011;50:1445–1452.

ADABs ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ADA)



*Thromboembolic events included: myocardial infarction, cerebrovascular accident, transient ischemic attack, peripheral arterial thrombosis, and small-vessel occlusion

Serum ADA levels were determined by ELISA; ADABs were detected by RIA

- Παρουσιάζεται αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης **θρομβοεμβολικών επεισοδίων** σε ADAb+ ασθενείς σε σύγκριση με ADAb- ασθενείς, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική (HR 3.8 [95% CI 0.9–15.3], $p=0.064$) σε μονοπαραγοντική ανάλυση¹
- Μετά από διόρθωση για τις άλλες μεταβλητές (διάρκεια παρακολούθησης, ηλικία, BMI, TKE και προηγθέντα θρομβοεμβολικά συμβάματα), **η τάση γίνεται σημαντική** (HR 7.6 [95% CI 1.3–45.1], $p=0.025$)¹
- Σύμφωνα με SmPC, δεν υπάρχει καμία εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των ADABs και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών

ADA, adalimumab; ADAb, anti-drug antibodies; ADAb+, anti-drug antibody-positive; ADAb-, anti-drug antibody-negative; BMI, body mass index; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HR, hazard ratio; RIA, radioimmunoassay

1. Korschwagen LA, et al. *Arthritis Rheum* 2011;63:877–883.

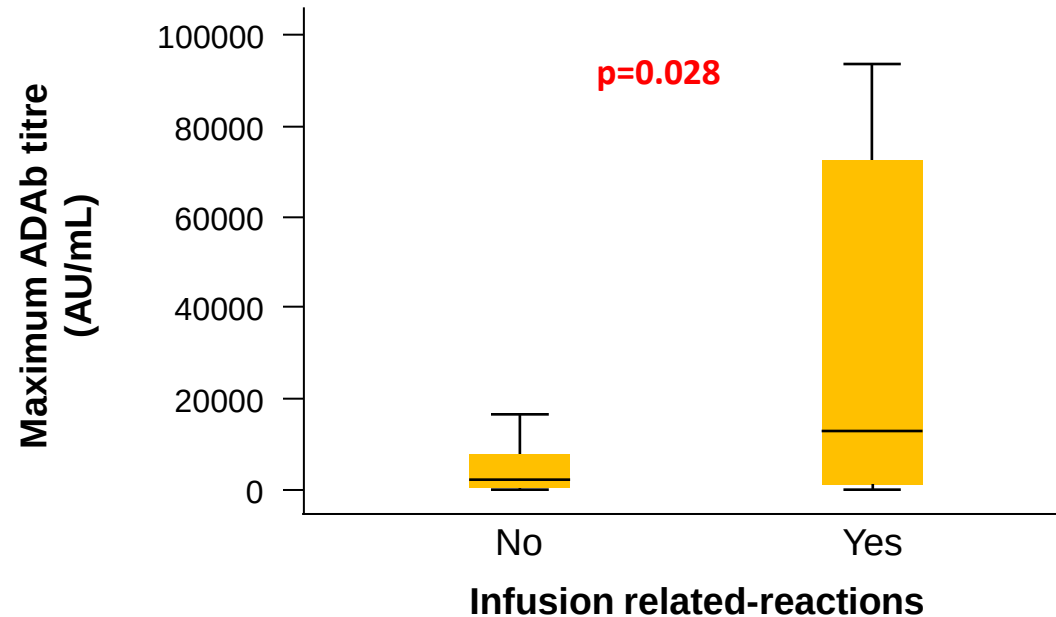
2. Humira EU SmPC.

ADAbs ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ABA)

- Εξετάσθηκαν **3985 ασθενείς** που λάμβαναν το φάρμακο **έως 8 έτη**
- **6,3%** εμφάνισαν ADAabs
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας του φαρμάκου (αναφυλακτική αντίδραση κατά την έγχυση, αντιδράσεις υπερευαισθησίας) αναφέρθηκαν σε **32/252** (12.7%) ασθενείς, που εμφάνισαν ADAbs

ADAbs ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (IFX)

Μαχ επίπεδα Ab σε ασθενείς με ADAb
που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (n=94)



Serum infliximab levels were determined by a sandwich ELISA; ADAbs were detected by a two-site (bridging) ELISA

Τα ADAbs σχετίζονται με αντιδράσεις κατά την έγχυση

72.7 % των ασθενών που εμφάνισαν αντίδραση κατά την έγχυση **είχαν αυξημένα ADAbs**

ADAbs, anti-drug antibodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay;
IFX, infliximab; SpA, spondyloarthritis

Plasencia C, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1955–1960.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας **έχουν τεκμηριωθεί** σε οροθετικούς ασθενείς **υπό IFX**
- Η αύξηση της δόσης, η χορήγηση σε πιο μικρά διαστήματα του IFX και η συγχορήγηση MTX μειώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- Πιθανολογείται συσχέτιση μεγαλύτερης επίπτωσης φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων σε οροθετικούς ασθενείς **υπό ADA**
- Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση ανεπιθύμητων ενεργειών και οροθετικότητας **στους άλλους anti-TNF**

8^η ερώτηση

Ποια είναι η κλινική σημασία της ανοσογονικότητας; Υπάρχουν πιθανές συνέπειες για τη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής;