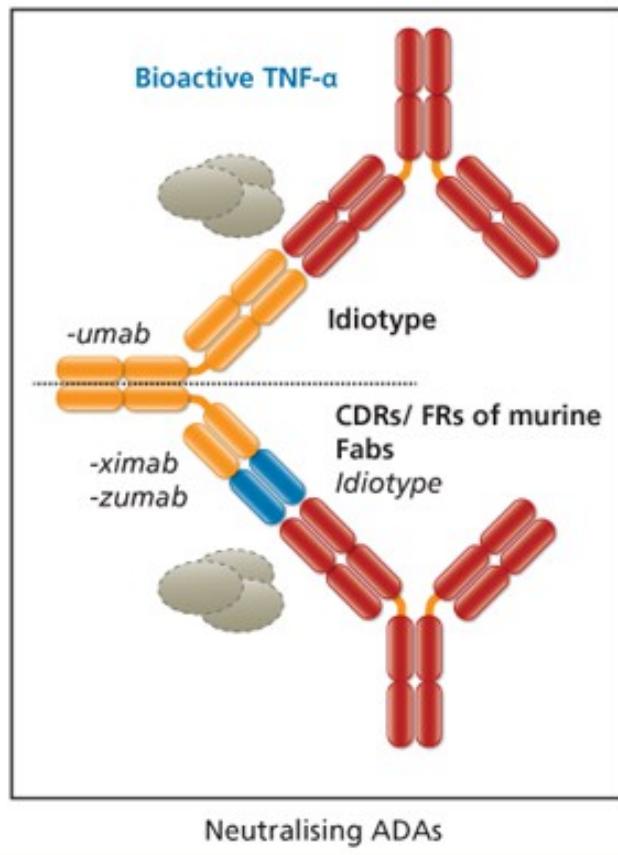
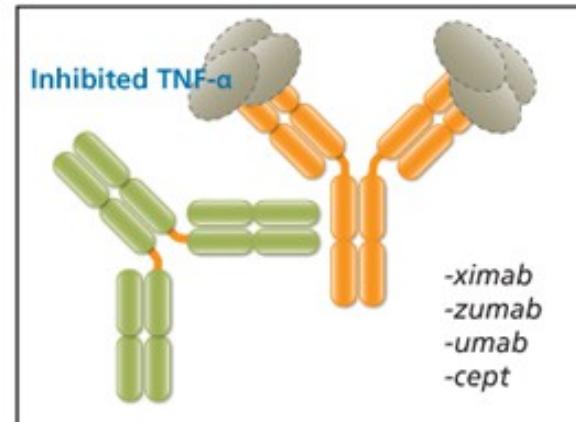


**Ο σχηματισμός των αντισωμάτων
κατά των βιολογικών παραγόντων
σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα
των φαρμάκων αυτών στο αίμα;**

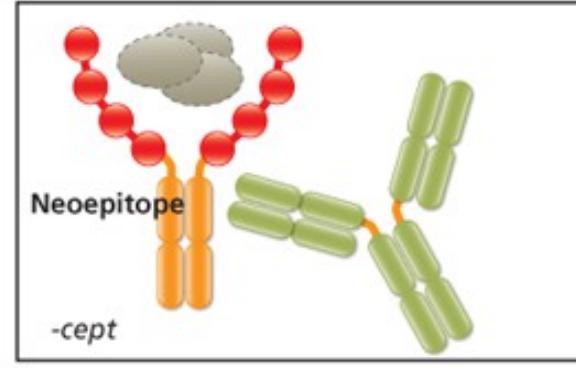
Neutralising and Non-Neutralising ADAs^{1,2}



Neutralising ADAs



-ximab
-zumab
-umab
-cept



Non-neutralising ADAs

- **Neutralising ADAs:** Bind to the active site of the protein¹
 - Directly impact drug activity
 - Increase clearance

- **Non-neutralising ADAs:** Bind to a portion of the drug molecule that is not essential to its therapeutic activity^{1,2}

ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ ADAbs

Εξουδετερωτικά ADAbs που ανιχνεύθηκαν/αναφέρθηκαν

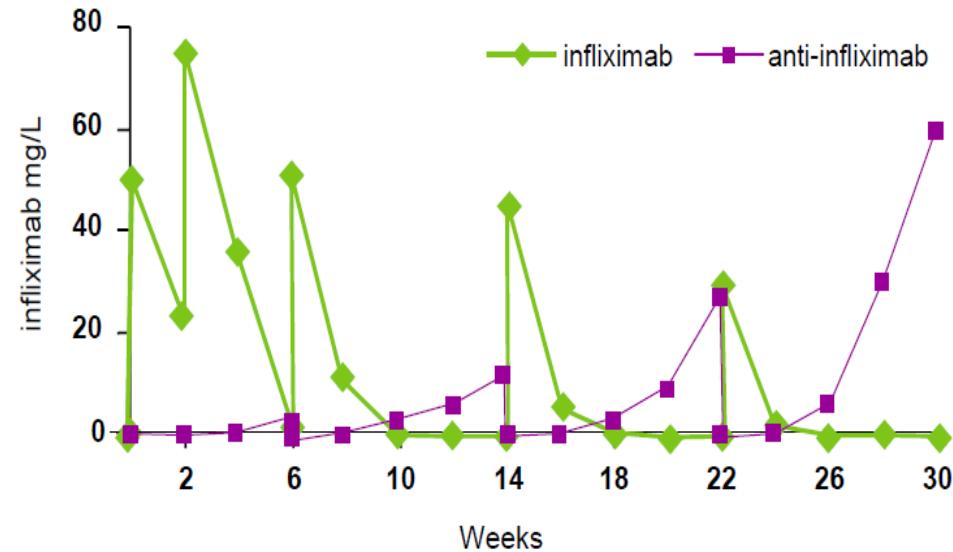
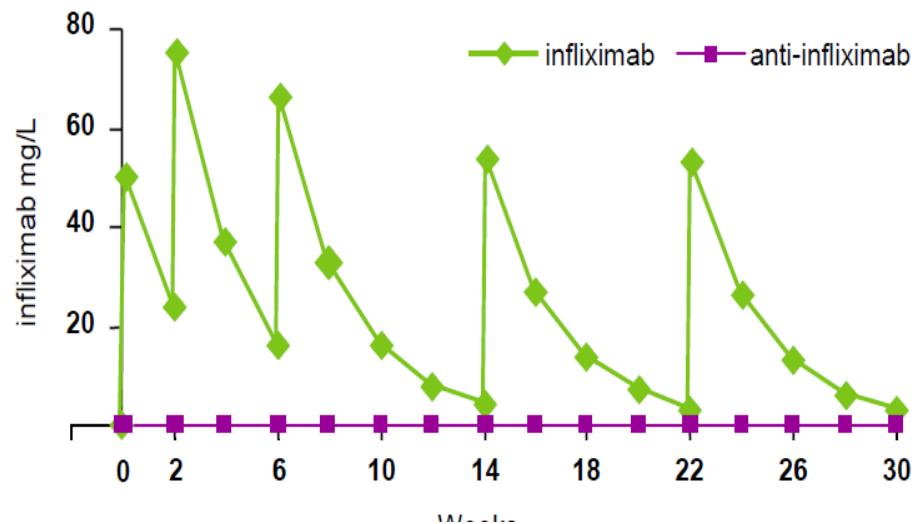
ΝΑΙ*	ΟΧΙ
Abatacept ¹	Etanercept ⁴
Adalimumab ^{2,3}	
Certolizumab pegol ⁴	
Golimumab ⁴	
Infliximab ^{3,5}	
Tocilizumab ⁶	

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

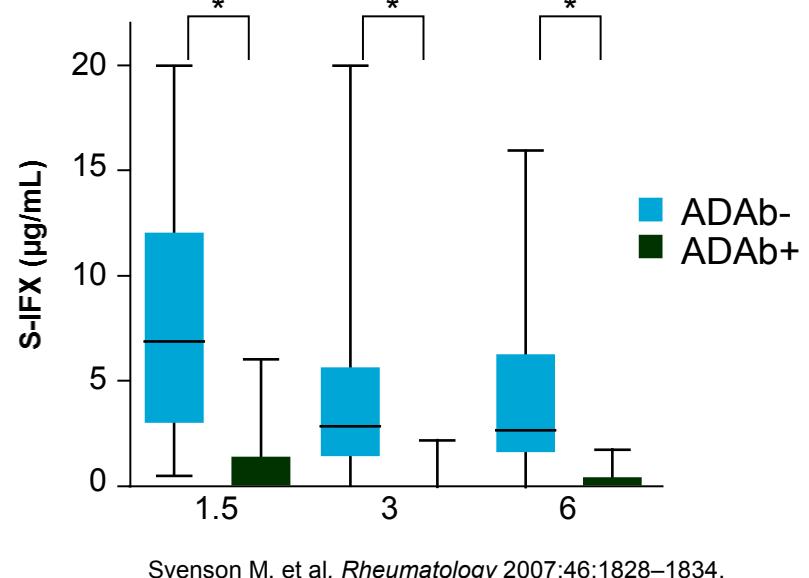
ADAbs, anti-drug antibodies

1. Orencia 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.

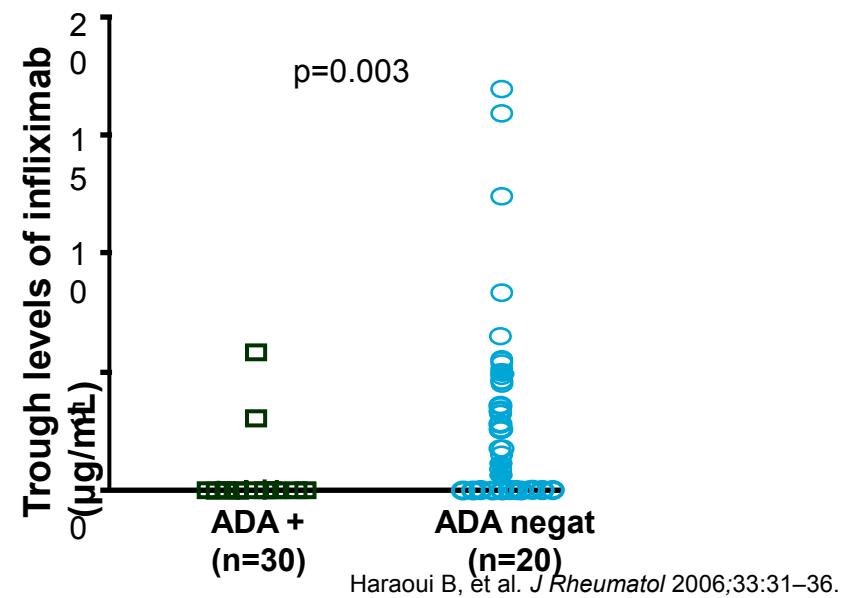
Επίτεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με PA



1. Wolbink, GJ. Data on file; 2. Wolbink GJ, et al, *Curr Opin Rheumtol* 2009;21:211–215.
3. Bartelds GM, et al. *JAMA* 2011;305:1460–1468.

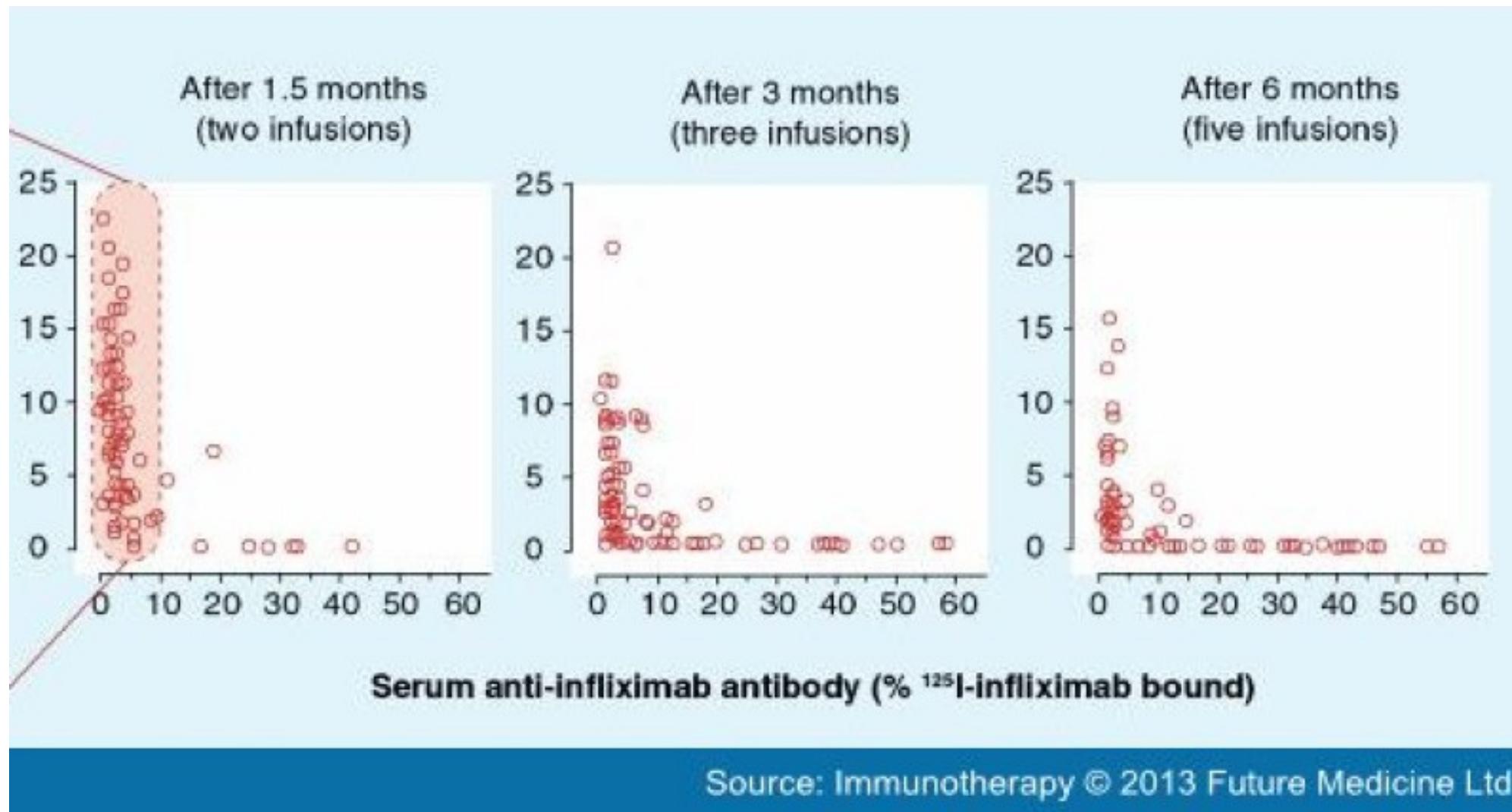


Svenson M, et al. *Rheumatology* 2007;46:1828–1834.



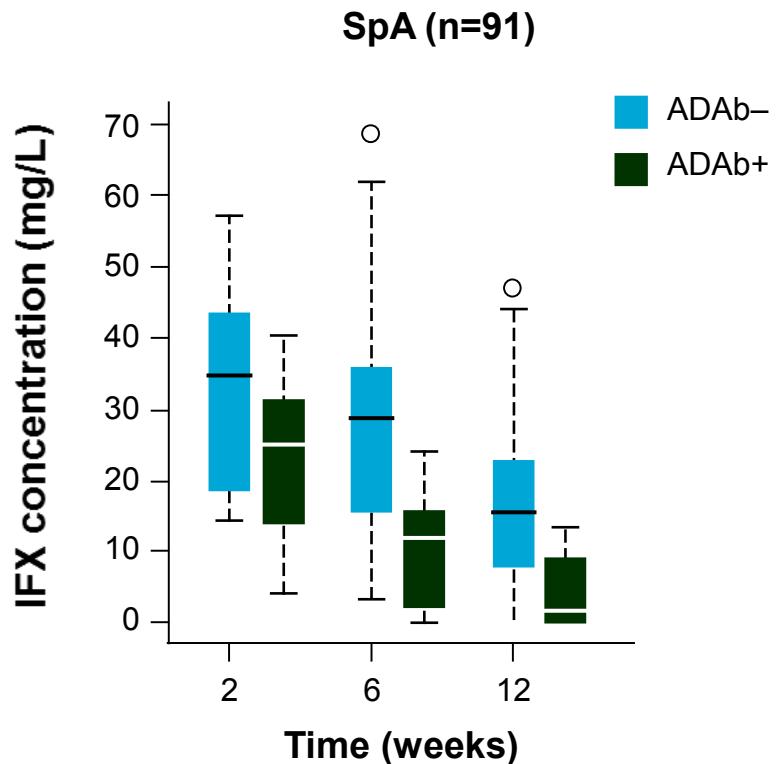
Haraoui B, et al. *J Rheumatol* 2006;33:31–36.

Επίτεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με PA



Επίπεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με SpA

The effect of ADAbs on IFX levels



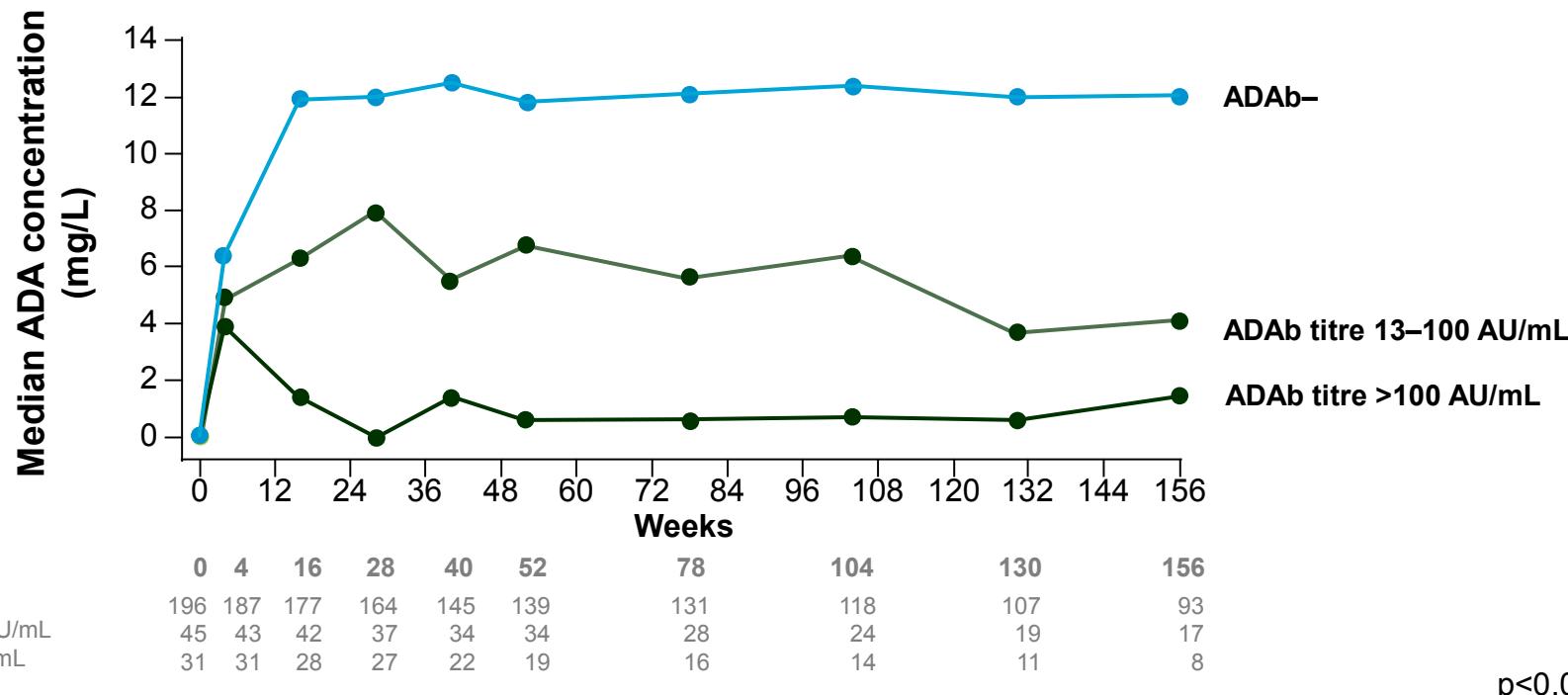
IFX concentrations were measured by ELISA; serum concentration of ATI was measured by double-antigen ELISA

- Η παρουσία ADAbs σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα φαρμάκου στον ορό
- Παρόμοια επίδραση σε ασθενείς με PA και ΣπΑ

ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb+, anti-drug antibody positive; ADAb-, anti-drug antibody negative;
ATI, antibodies to infliximab; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IFX, infliximab; SpA, spondyloarthritis

Ducourau E, et al. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.

Επίπεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με PA

Median ADA concentrations over time¹

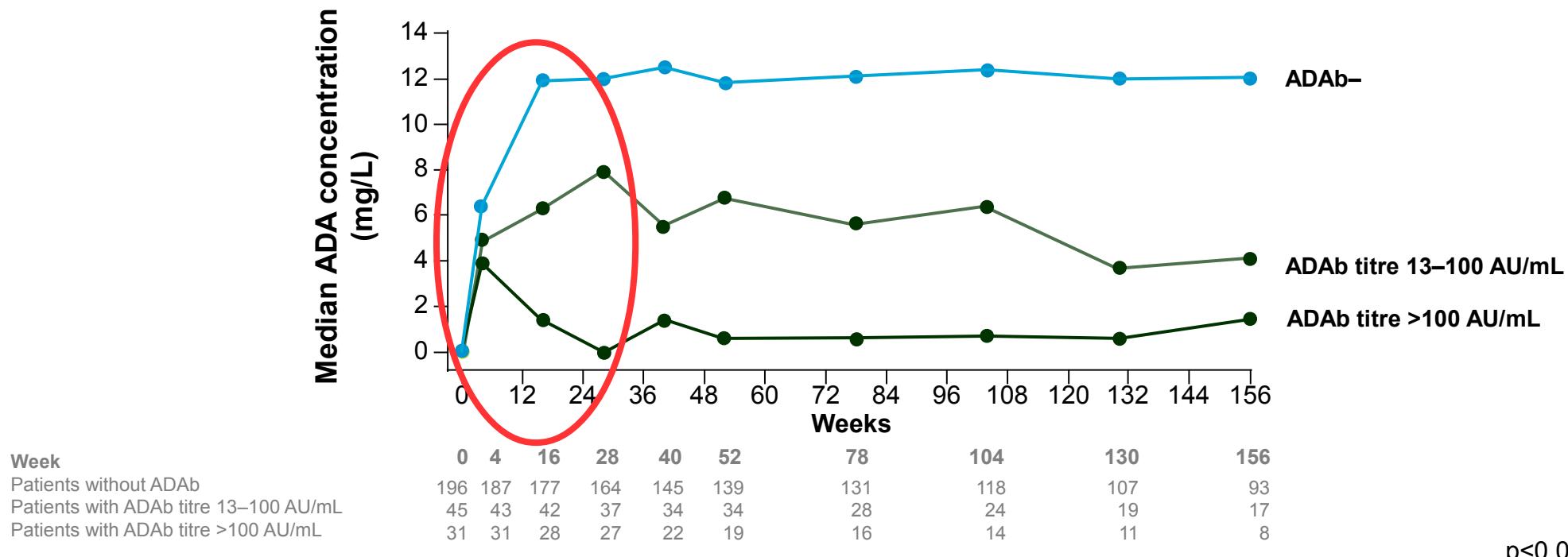
Trough serum ADA concentrations were measured by ELISA; RIA was used to detect the presence of ADA ADAbs

- ADAbs μειώνουν τα επίπεδα φαρμάκου στον ορό^{1,2}
- Υψηλότερα επίπεδα ADA σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα φαρμάκου¹

Abs, antibodies; ADA, adalimumab, ADAbs, anti-drug antibodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radio immunoassay

1. Bartelds GM, et al. JAMA 2011;305:1460–1468.
2. Wolbink GJ, et al, Curr Opin Rheumatol 2009;21:211–215.

Επίπεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με PA

Median ADA concentrations over time¹

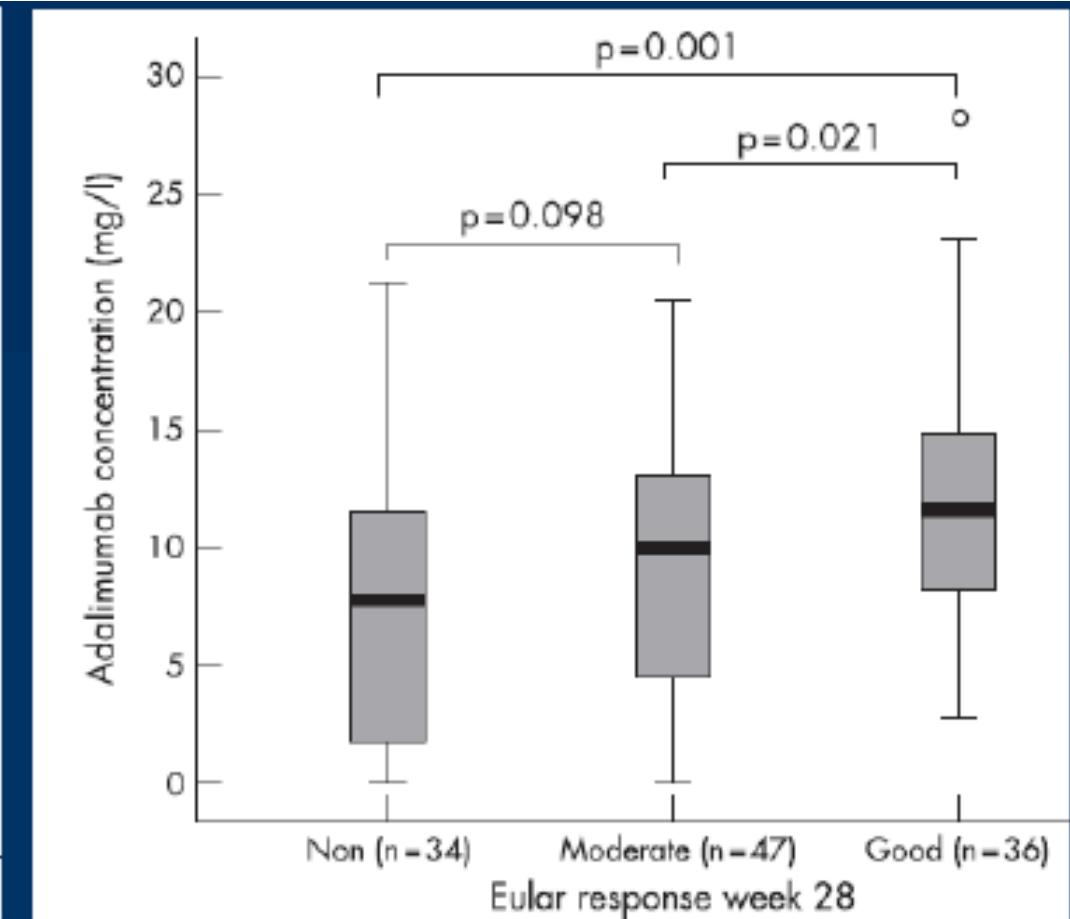
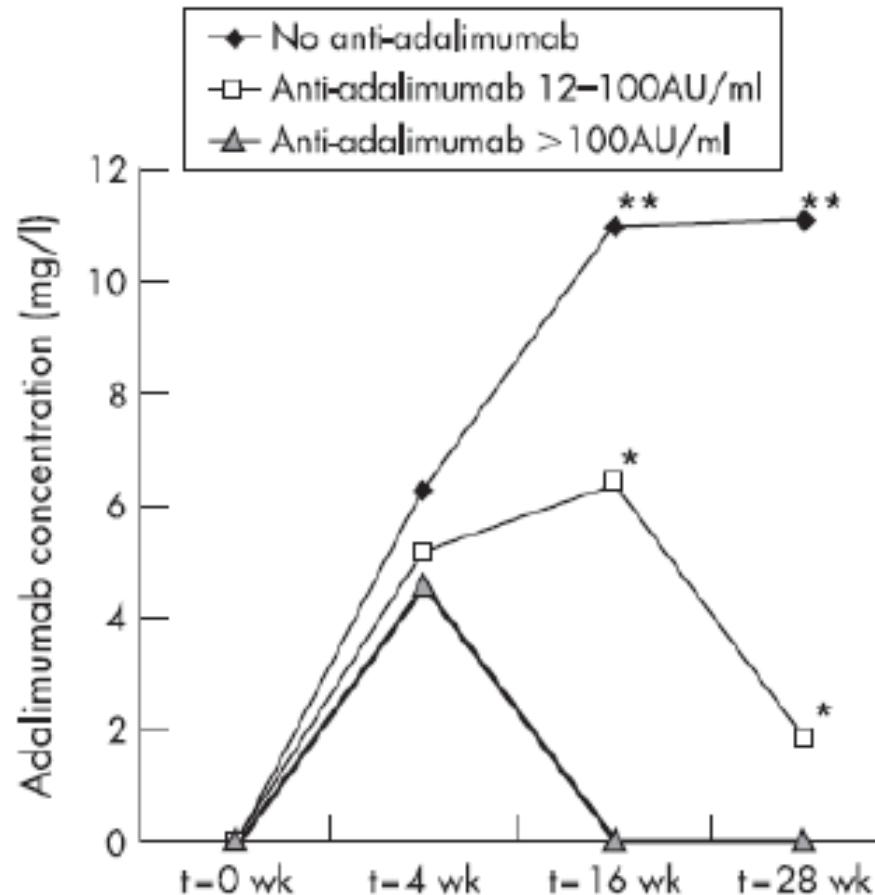
Trough serum ADA concentrations were measured by ELISA; RIA was used to detect the presence of ADA ADAbs

- ADAbs μειώνουν τα επίπεδα φαρμάκου στον ορό^{1,2}
- Υψηλότερα επίπεδα ADA σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα φαρμάκου¹

Abs, antibodies; ADA, adalimumab, ADAbs, anti-drug antibodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radio immunoassay

1. Bartelds GM, et al. JAMA 2011;305:1460–1468.
2. Wolbink GJ, et al, Curr Opin Rheumatol 2009;21:211–215.

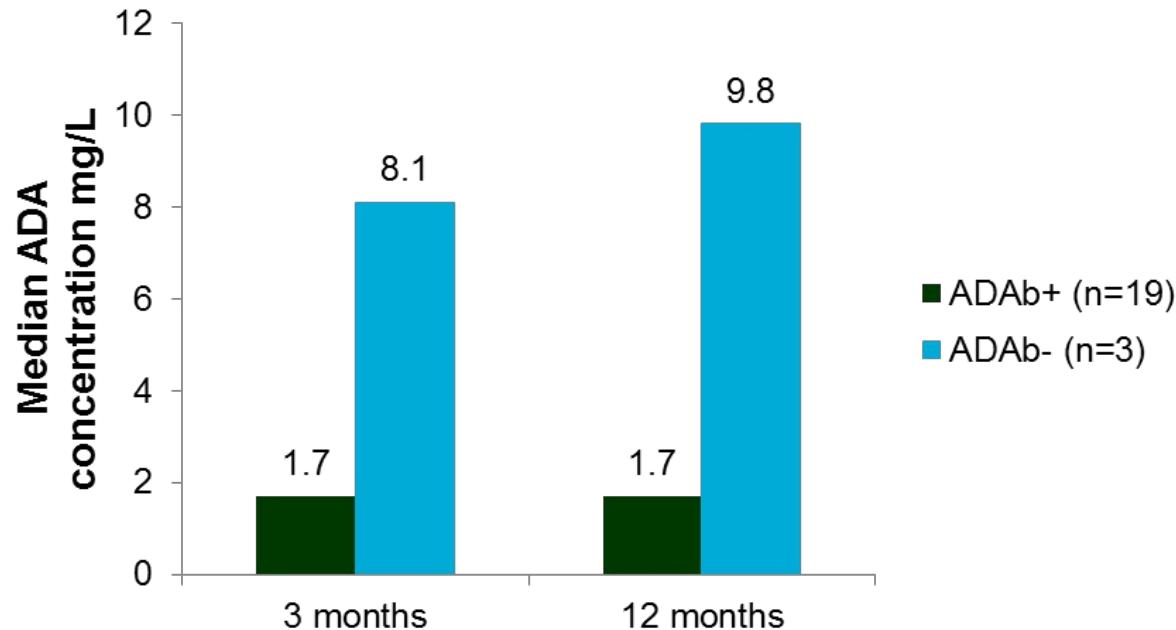
Επίπτεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με PA



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

Επίπεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με ΨΑ

ADA serum concentrations



■ Η παρουσία ADAbs σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα φαρμάκου στον ορό

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

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

Επίπεδα φαρμάκου και παρουσία αντισωμάτων σε ασθενείς με PA/ ΑΣ

Τα αντισώματα κατά του Etanercept είτε ήταν μη ανιχνεύσιμα είτε ήταν σε πολύ χαμηλούς τίτλους και παροδικά σε ~ 5% των ασθενών χωρίς να σχετίζονται με τα επίπεδα του φαρμάκου

Table 5 Incidence, clinical and biological associations of anti-ETN antibodies

Disease	Detection method	Patients (n)	ETN dosage	Period (weeks)	ADAb (%)	Association with serum trough ETN level	Association with clinical response	Association with AEs	Association with MTX	Reference
Rheumatoid arthritis	ELISA	549	25 mg ×2/w	193	5	NR	No	No	NR	Klareskog et al ¹¹⁷
	RIA, bridging ELISA and IgG4-ABT	292	50 mg s.c./w or 25 mg ×2/w	26	0	NR	NR	NR	NR	Jamnitski et al ⁶³
	RIA	40	25 mg s.c. ×2/w	32	0	NR	NR	NR	NR	Hoshino et al ⁷⁰
	ELISA	420	50 mg s.c./w	16	3	NR	No	NR	NR	Keystone et al ⁸
Ankylosing spondylitis	ELISA	214	50 mg s.c./w	28	5.6	NR	No	No	NR	Dore et al ¹¹⁸
	RIA	53	25 mg ×2/w	26	0	NR	NR	NR	NR	de Vries et al ¹¹⁹
Psoriatic arthritis	NR	205	25 mg ×2/w	24	0	NR	NR	NR	NR	Mease et al ¹⁵
Psoriasis	ELISA	618	50 mg ×2/w	12	1.5	NR	No	No	NR	Tyring et al ¹²⁰
	ELISA	583	25 or 50 mg ×2/w and then 25 mg ×2/w	12	1.1	NR	No	No	NR	Papp et al ¹⁹
	ELISA	652	25 mg ×1 or 2/w, or 50 mg ×2/w	24	1.6	NR	No	No	NR	Leonardi et al ¹²¹
	ELISA	591	50 mg ×2/w	12	18.3	NR	No	No	NR	Tyring et al ¹²²

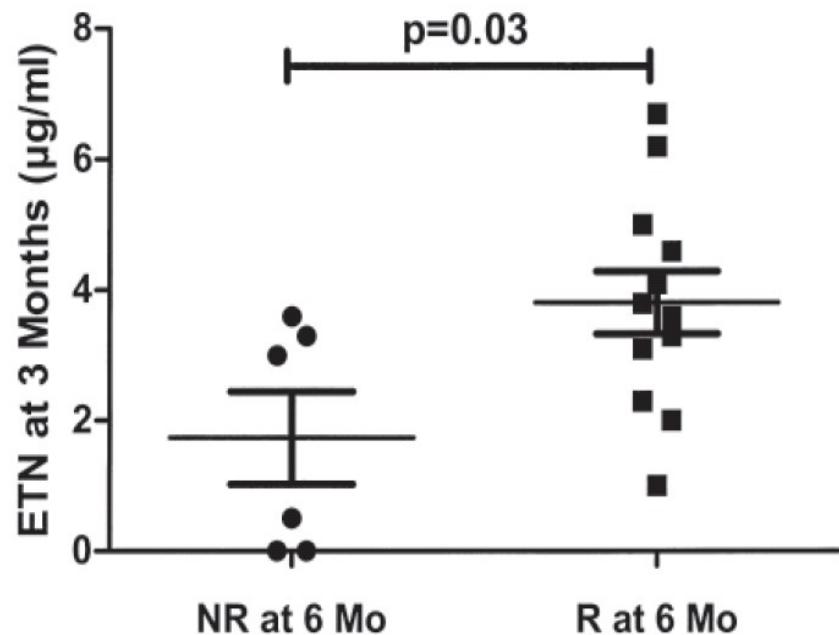
ADAb, antidrug antibodies; AEs, adverse events; ETN, etanercept; IgG4-ABT, immunoglobulin G4-antigen binding test; MTX, methotrexate; NR, not reported; RIA, radioimmunoassay; s.c., subcutaneous; w, week.

- Klareskog L et al. Clin Exp Rheumatol 2011; 29:238-47 (**ETN in RA**)
- Hoshino M et al. Mod Rheumatol 2011; DOI 10.1007/s10165-011-0567-8 (**ETN in RA**)
- de Vries MK, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:531-535 (**ETN in AS**)
- Arends et al. Clin Exp Rheumatol 2010; 28:661-668 (**ETN in AS**)
- Dore R, et al. Clin Exp Rheumatology 2007;25:40-46 (**ETN in RA**)
- Keystone EC et al., Arthritis Rheum 2004; 50:353 (**ETN in RA**)
- Moreland LW et al., NEJM 1997;337:141 (**ETN in RA**)

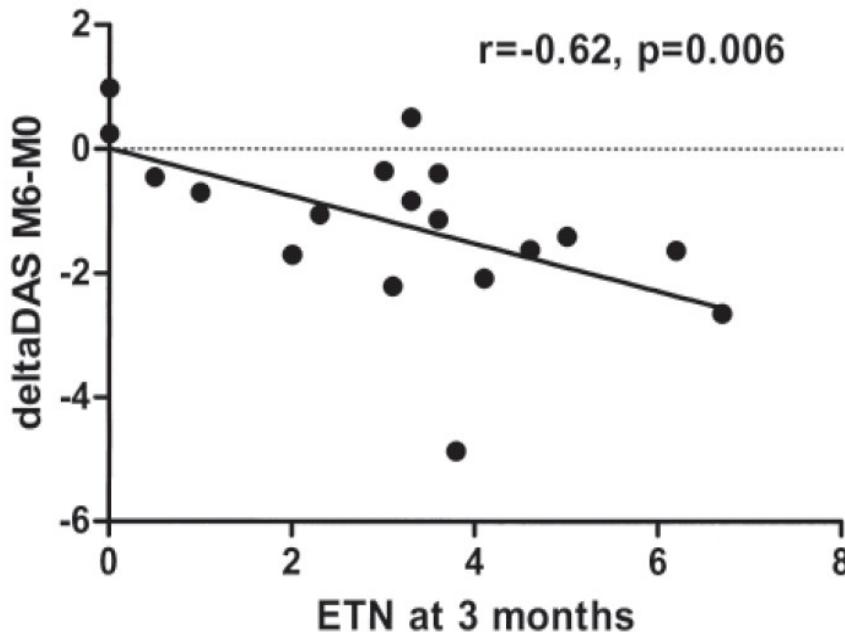
**Η μειωμένη συγκέντρωση
του βιολογικού παράγοντα
σχετίζεται
με μειωμένη αποτελεσματικότητα
της θεραπείας;**

Επίπεδα ETN ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA

Comparison of 3-month ETN concentrations in non-responders and responders according to EULAR criteria at 6 months



Correlations between 3-month serum concentrations of ETN and change in DAS28 between baseline and 6 months



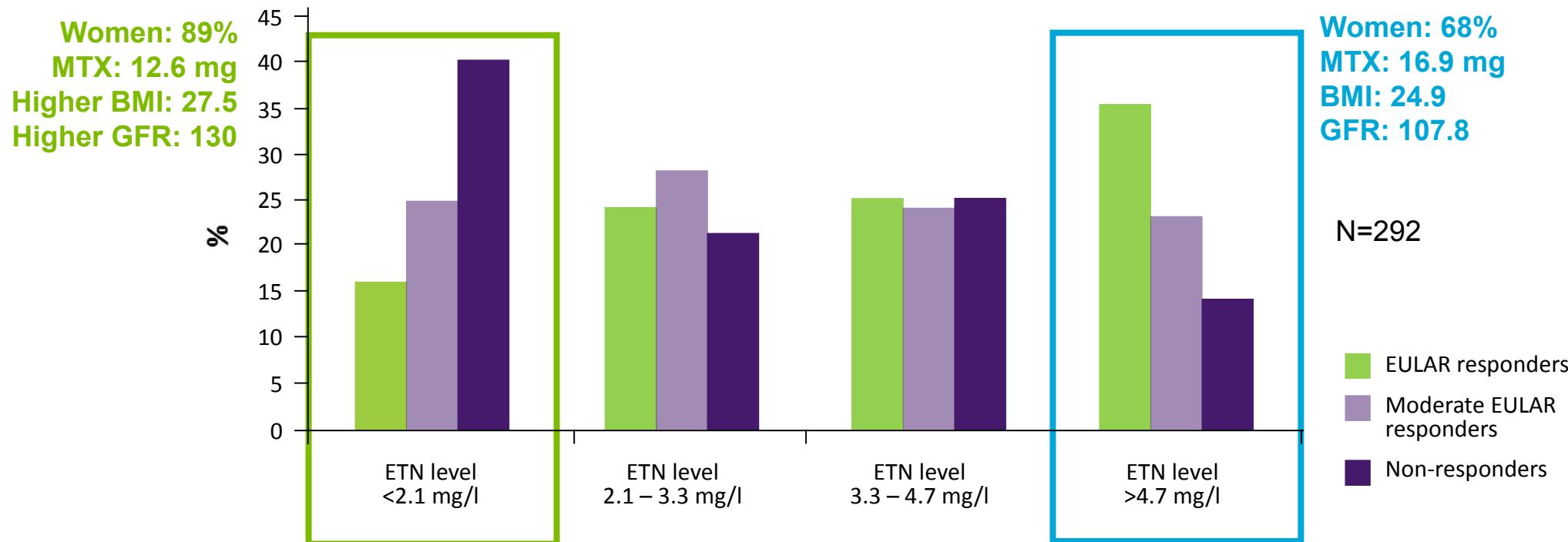
- ETN concentrations at 3 months predict response to ETN therapy at 6 months
- Low ETN concentrations could explain the absence of response to ETN, suggesting that patients with low ETN levels could benefit from increased ETN dose or earlier interruption of treatment

DAS, disease activity score; ETN, etanercept; EULAR, European League Against Rheumatism;
NR, non-responder; R, responder

Daien C, et al. *J Rheumatol* 2012;39:1533–1538.

Επίπεδα ΕΤΝ ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA

Response by quartiles of serum drug level



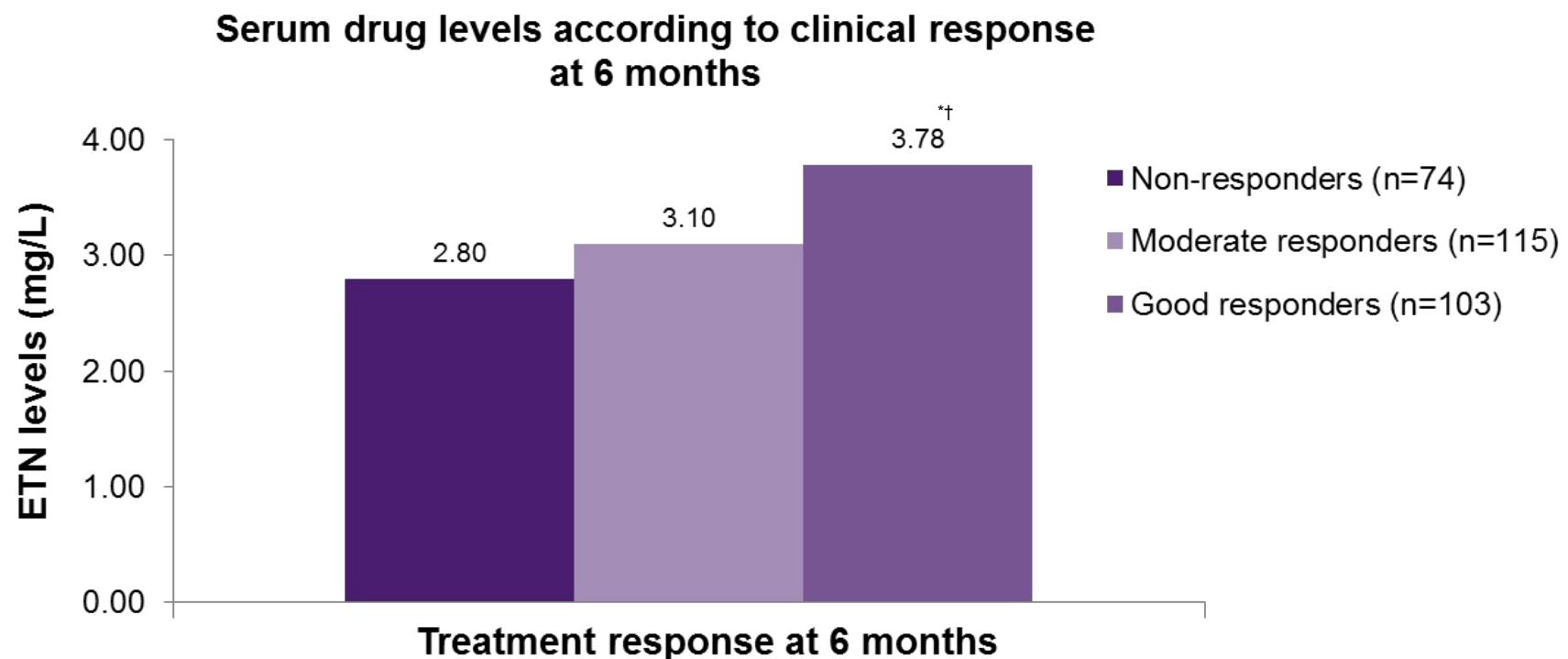
Serum ETN levels were measured by ELISA; antibodies against ETN were measured by two-site RIA, bridging ELISA and IgG4-ABT

- ADAbs were not detected in any of the sera
- The percentage of EULAR good responders was significantly different between the highest and the lowest serum drug levels quartiles ($p<0.001$)
- The same was true for EULAR non-responders ($p=0.001$)

ADA, anti-drug antibody; BMI, body mass index; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ETN, etanercept; EULAR, European league against rheumatism; GFR, glomerular filtration rate; MTX, methotrexate; RIA, radioimmunoassay

Jamnitski A, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:88–91.

Επίπεδα ΕΤΝ ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA

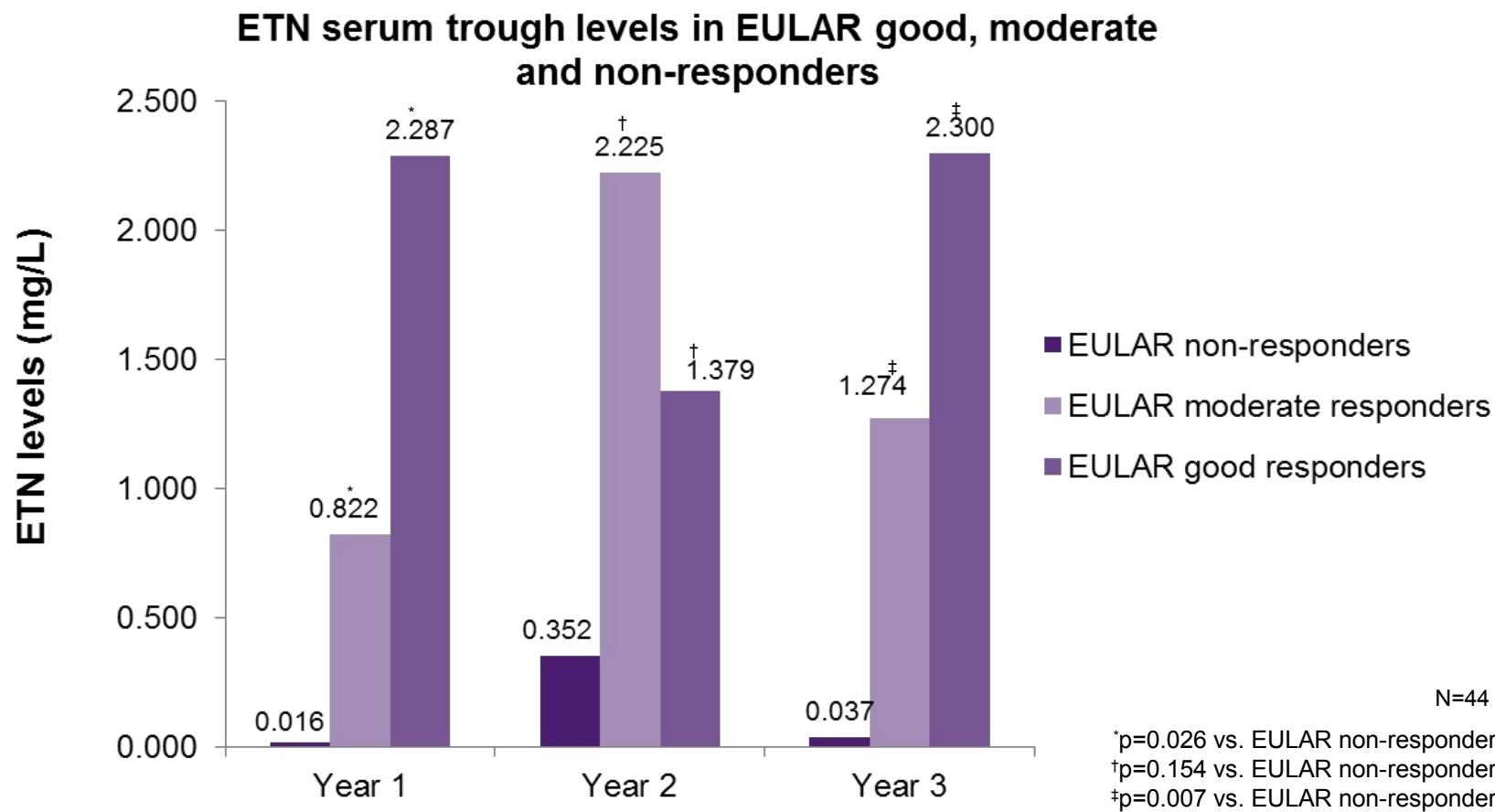


*p<0.001 vs. non-responders

†p=0.045 vs. moderate responders

- There was a significant difference between EULAR good and non-responders at month 6 ($p<0.001$)
- There was a significant difference between EULAR good and moderate responders at month 6 ($p=0.045$)
- There exists a correlation between ETN serum levels and response

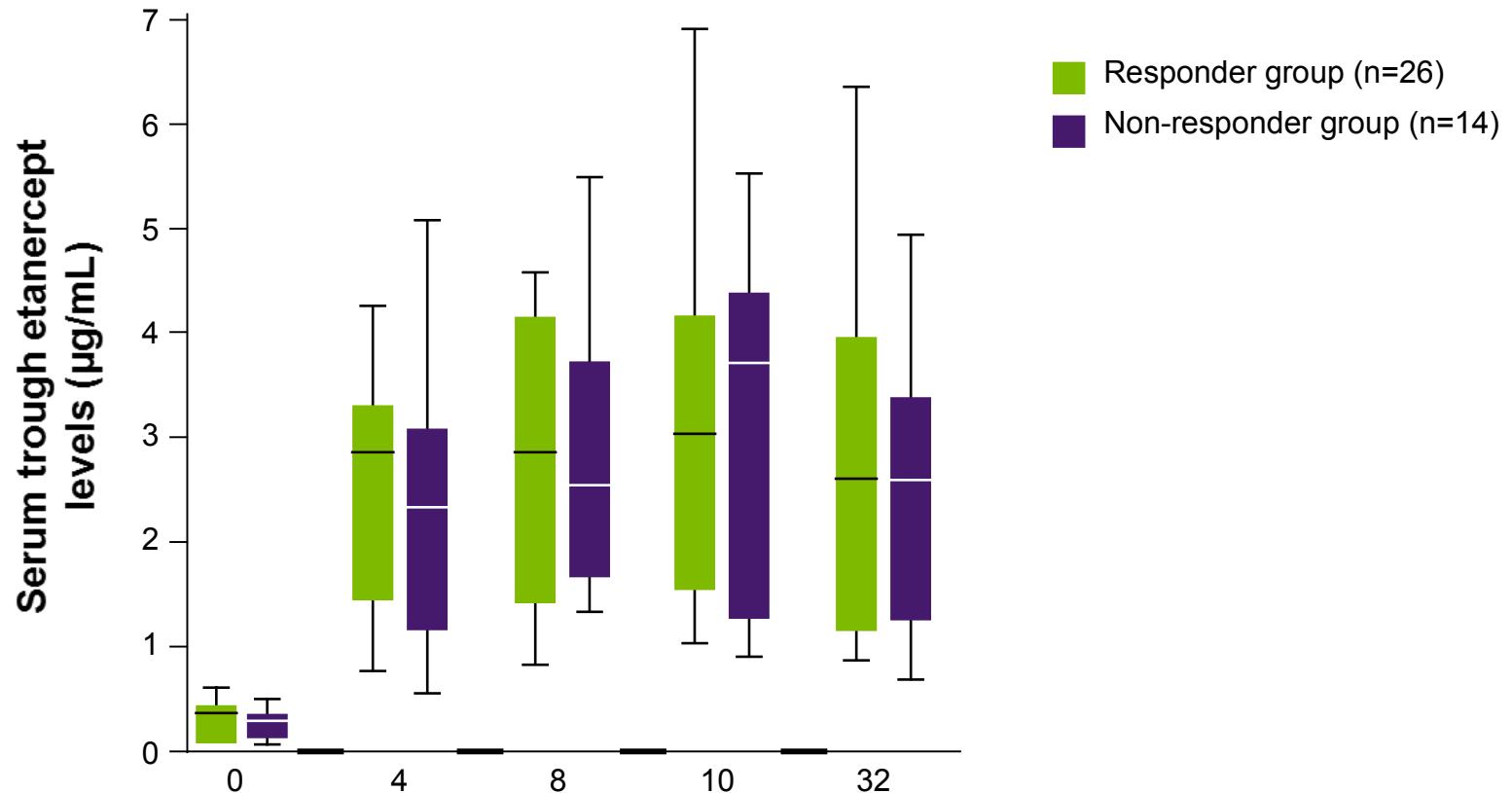
Επίπεδα ΕΤΝ ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA



- The presence of low ETN serum trough levels correlates with a poor clinical response
- Responders have higher ETN serum trough levels
- It was not reported whether these patients were tested for ADAbs to ETN

Επίπεδα ΕΤΝ ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA

Serum trough ETN levels in responders
and non-responders over 32 weeks

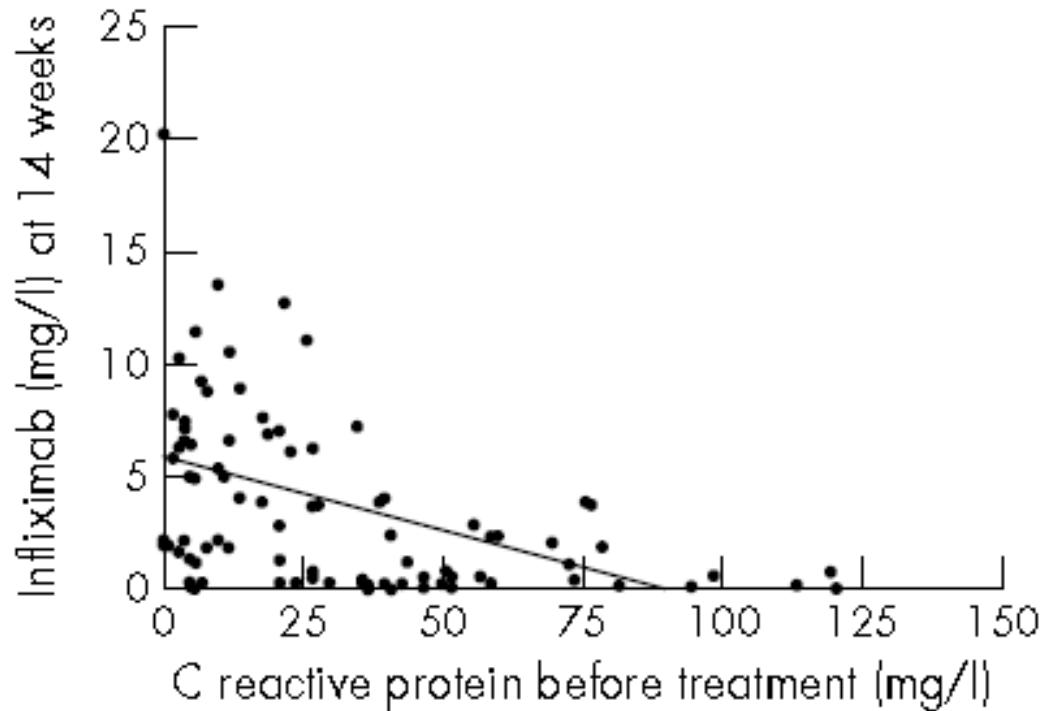


Serum trough levels were measured by radio immunoassay

- There were no significant differences in serum trough ETN levels between responder and non-responder groups at any time point
- The results of this study are therefore in contrast with the previous studies shown here

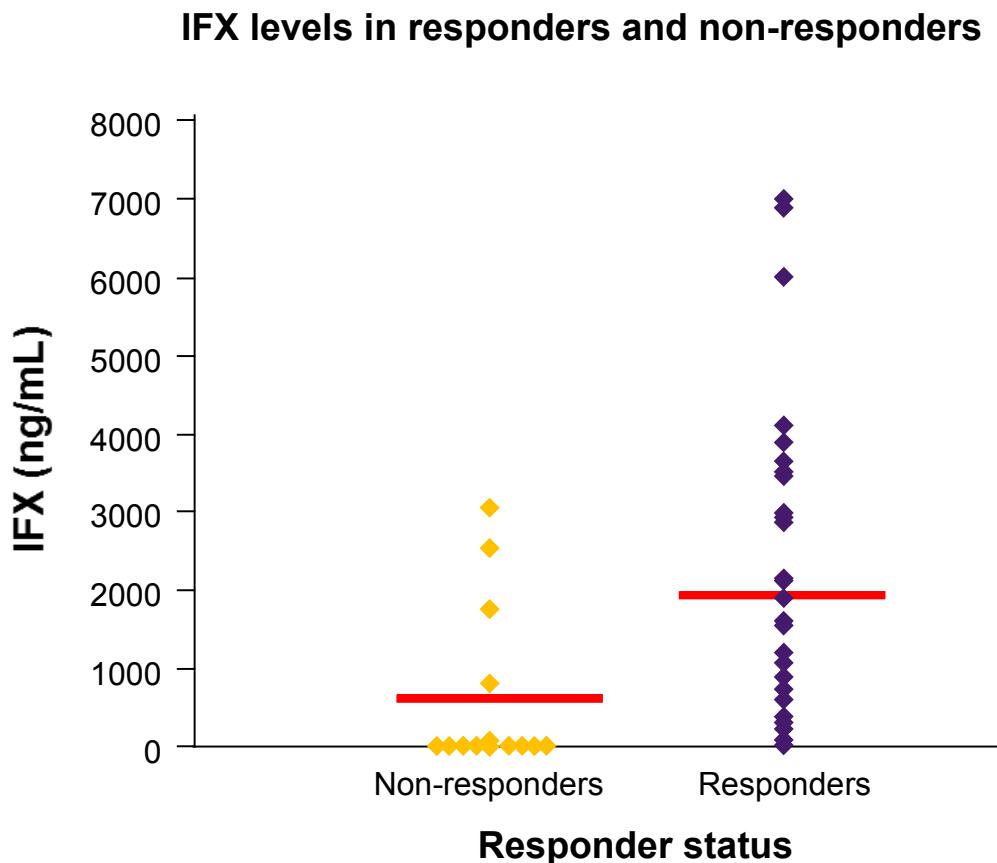
Επίπεδα IFX ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA

Correlation between IFX and CRP levels



- A correlation between pre-treatment CRP and serum IFX levels was observed
- Serum IFX was undetectable before IFX infusions that induce an allergic response

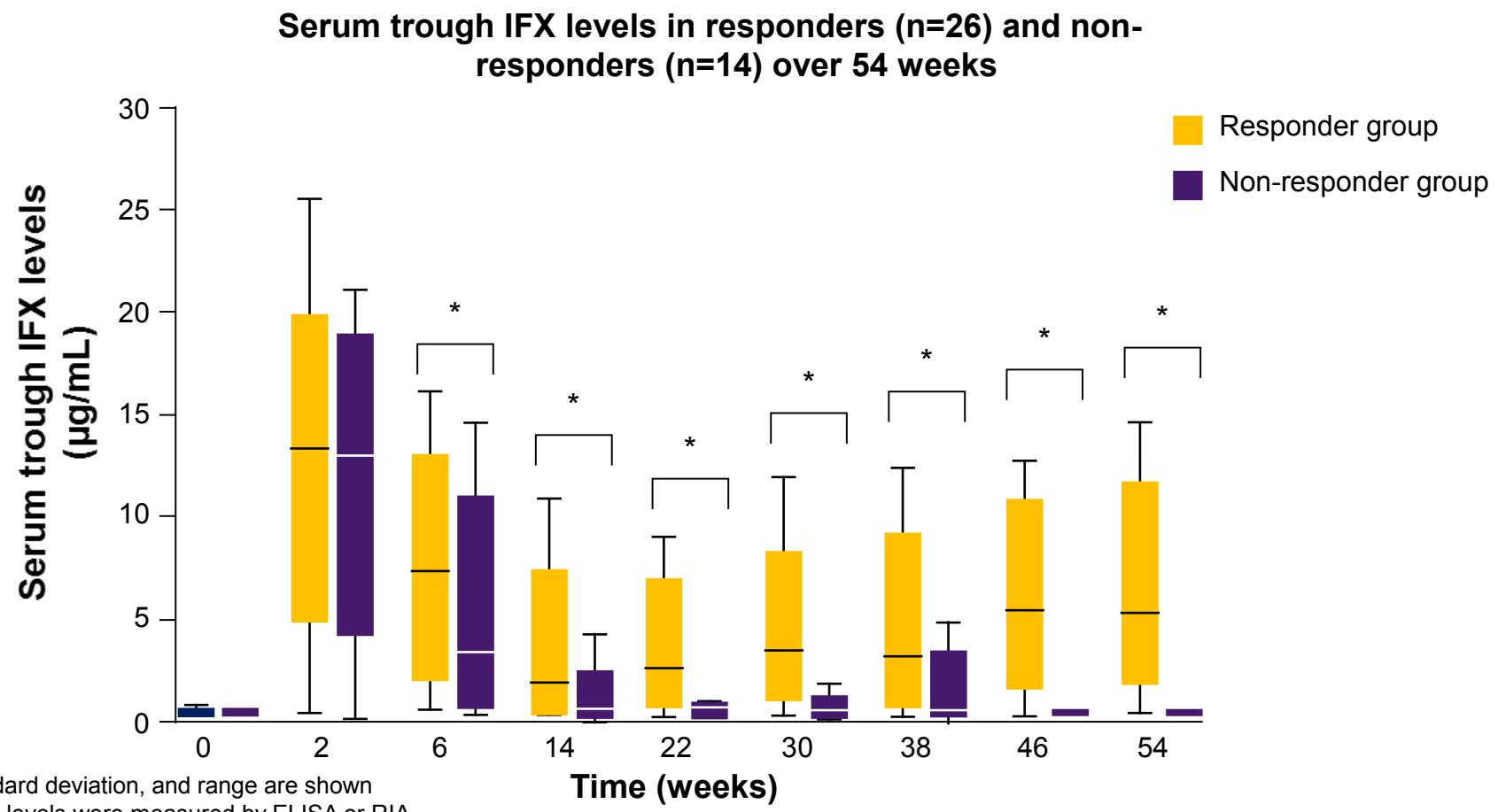
Επίπεδα IFX ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA



p=0.005

- Serum trough IFX levels were higher in EULAR responders than in EULAR non-responder patients

Επίπεδα IFX ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA



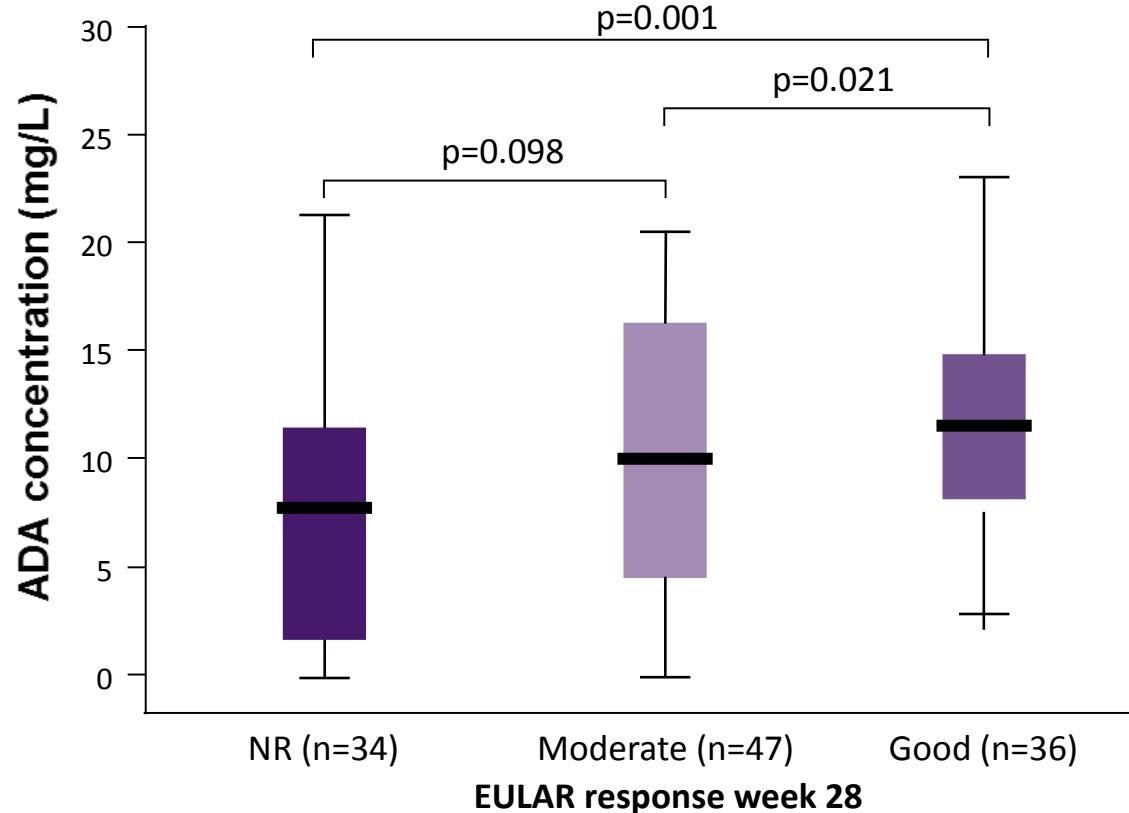
- Serum trough IFX levels were significantly lower in the non-responder group compared with the responder group between weeks 6 and 54 ($p<0.05$)

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

Hoshino M, et al. Mod Rheumatol 2012;22:532–540.

Επίπεδα ADA ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με PA

Serum ADA concentrations according to the EULAR response criteria at week 28



Trough serum adalimumab concentrations were measured by ELISA; ADAbs were detected with RIA

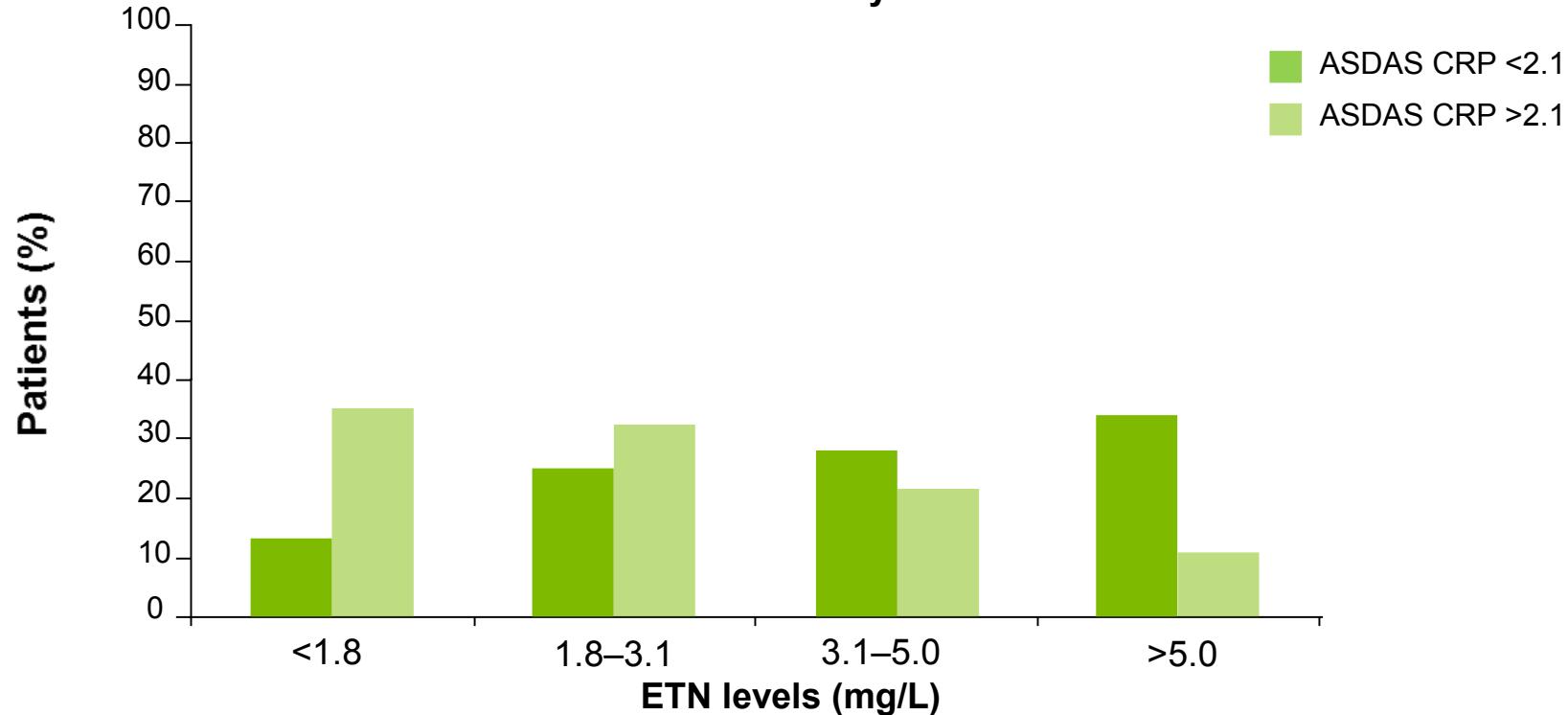
- EULAR good responders had significantly higher serum ADA concentrations than moderate responders ($p=0.021$) and than non-responders ($p=0.001$)

ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EULAR, European League Against Rheumatism; NR, non-responders; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radio immunoassay

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

Επίπεδα ΕΤΝ ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΑΣ

The relationship between serum drug levels and disease activity



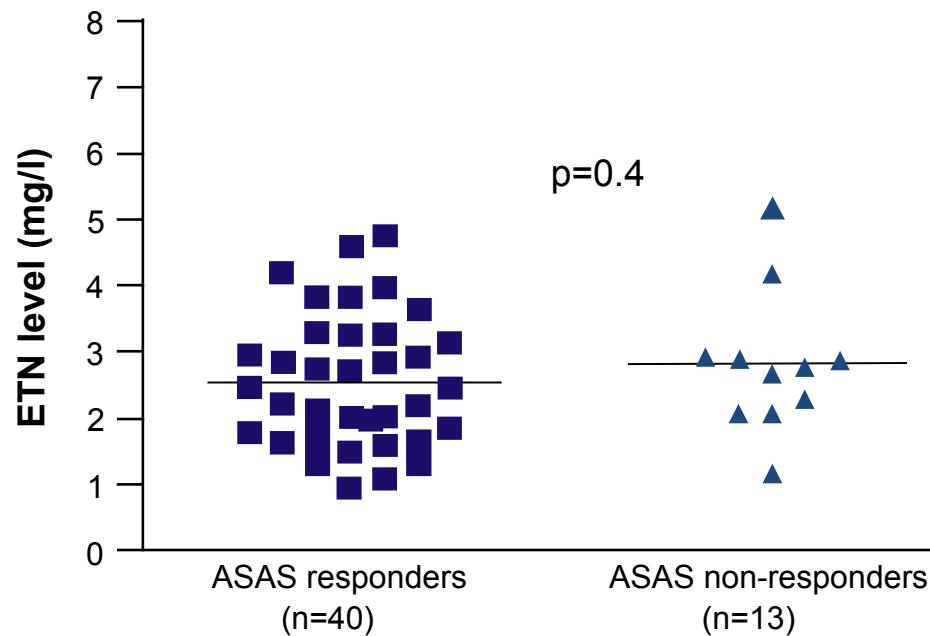
- ETN levels seem to correlate with clinical response in AS
- Lower ETN levels in AS are associated with high disease activity at 24 weeks of treatment, however, other study results have contradicted this
- This study demonstrates that serum levels also play a role in clinical response to ETN

AS, ankylosing spondylitis; ASDAS, ankylosing spondylitis disease activity score;
CRP, c-reactive protein; ETN, etanercept

Kneepkens E, et al. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):288.

Επίπεδα ΕΤΝ ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΑΣ

**ETN serum trough levels in ASAS responders*
and non-responders after 3 months of treatment**

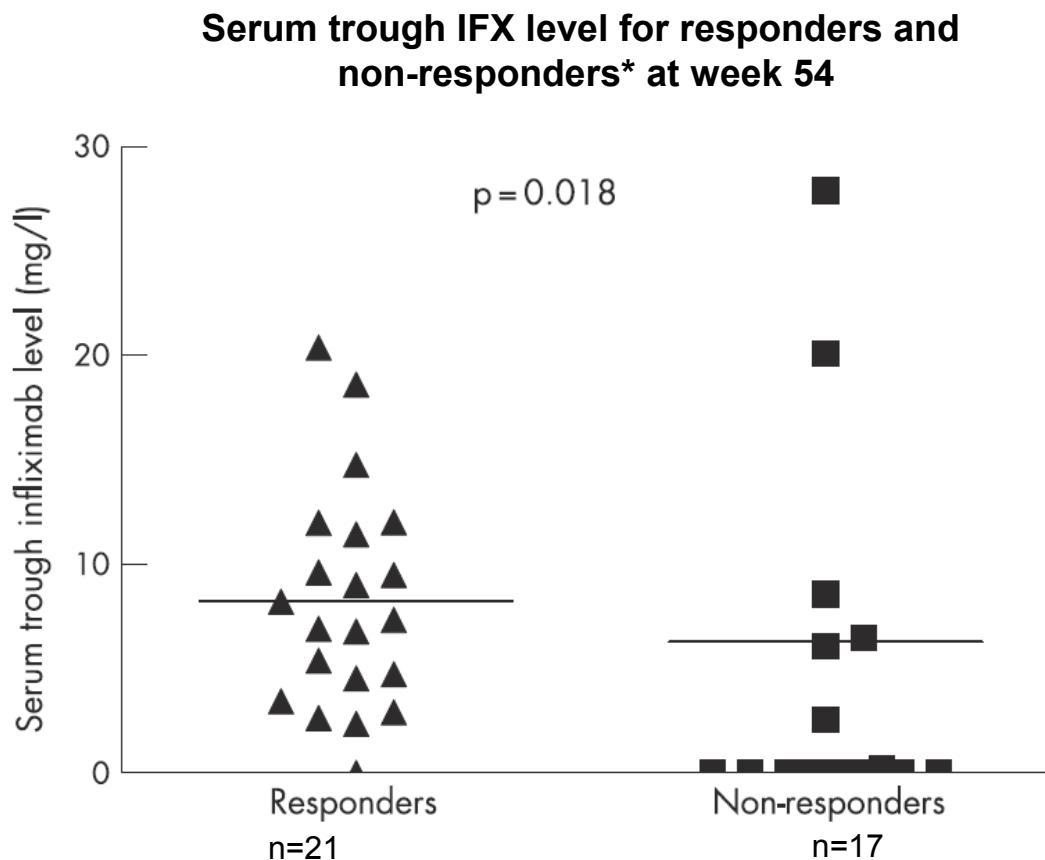


Functional serum ETN levels were measured by ELISA; anti-ETN levels were measured by two-site assay

*According to ASAS response criteria

- Mean ETN levels after 3 months of treatment were not different between ASAS responders and non-responders

Επίπεδα IFX ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΑΣ



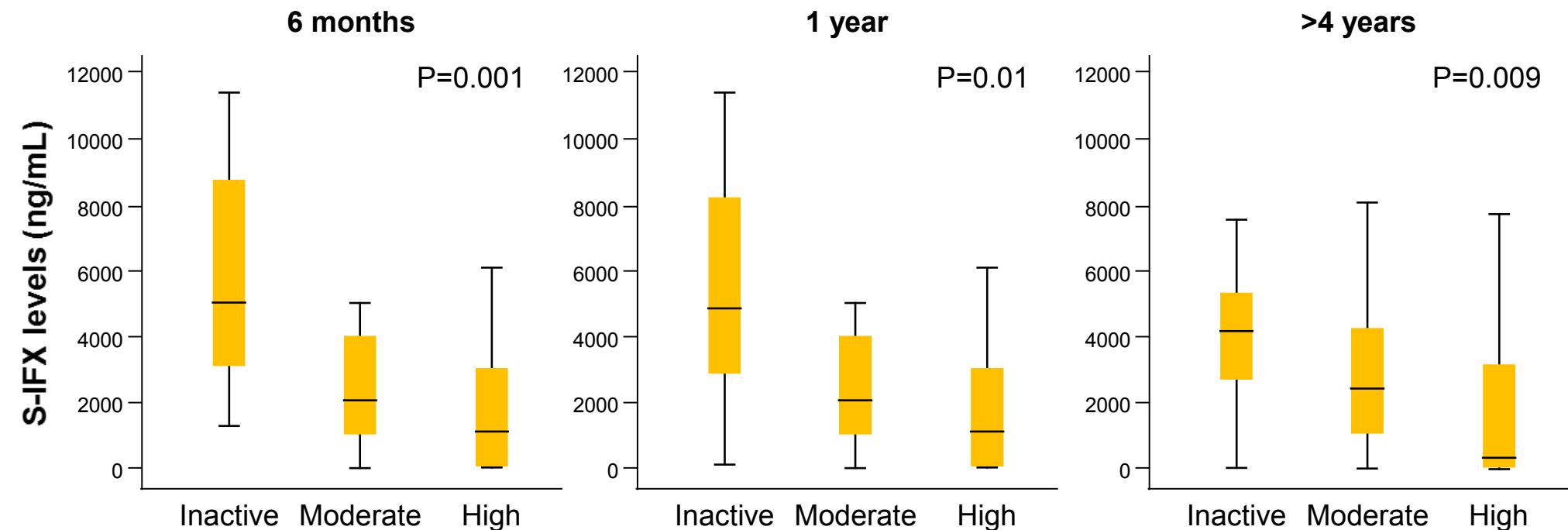
- The mean serum trough IFX level for responders was significantly higher than that of the non-responders (8.2 mg/l vs. 6.3 mg/l, p=0.018)

ADAbs, anti-drug antibodies; AS, ankylosing spondylitis;
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IFX, infliximab; RIA, radioimmunoassay

de Vries MK, et al. Ann Rheum Dis 2007;66:1252–1254.

Επίπεδα IFX ορού και κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με SpA

The association between clinical activity (ASDAS) and IFX levels



n=94 (50 AS, 12 undifferentiated spondyloarthritis, 22 PsA and 10 SpA associated with IBD)

Clinical activity and improvement were measured using ASDAS: inactive <1.3; moderate ≥1.3 and <2.1; high ≥2.1–≤3.5; and very high >3.5 at three time points (6 months, 12 months and >4 years)

Serum IFX levels were measured by a sandwich ELISA

- Patients with inactive disease had higher IFX levels than those with active disease

ADAbs, anti-drug antibodies; ASDAS, ankylosing spondylitis disease activity score; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; PsA, psoriatic arthritis; S-IFX, serum infliximab; SpA, spondyloarthritis

Plasencia C. Ann Rheum Dis 2012;71:1955–1960.

Ανοσογονικότητα IFX σε ασθενείς με PA και ΑΣ

Clinical and biological characteristics and
presence of ADAbs to IFX

	ADAb+ (n=7)	ADAb- (n=24)
Posology	4.29mg/kg	4.13mg/kg
Time between infliximab infusions	9.57 weeks	7.29 weeks
Infliximab concentration	0.18 µg/mL*	2.1 µg/mL

*p=0.0005

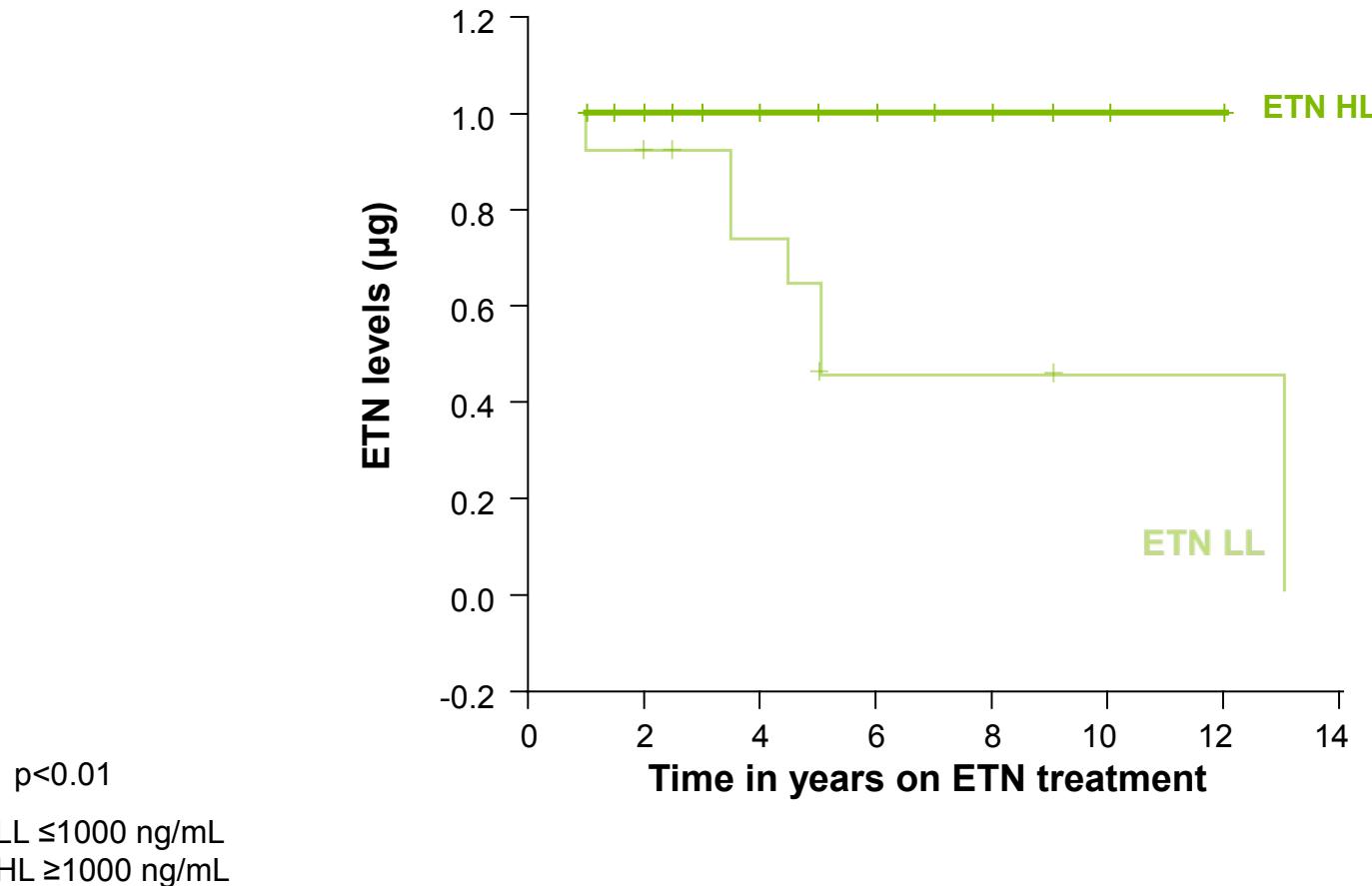
- Immunogenicity against IFX was associated with a longer interval between infusions

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative;
ADAb+, anti-drug antibody positive; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis

Verdet M, et al. *Arthritis Rheum* 2012;64(10Suppl):485.

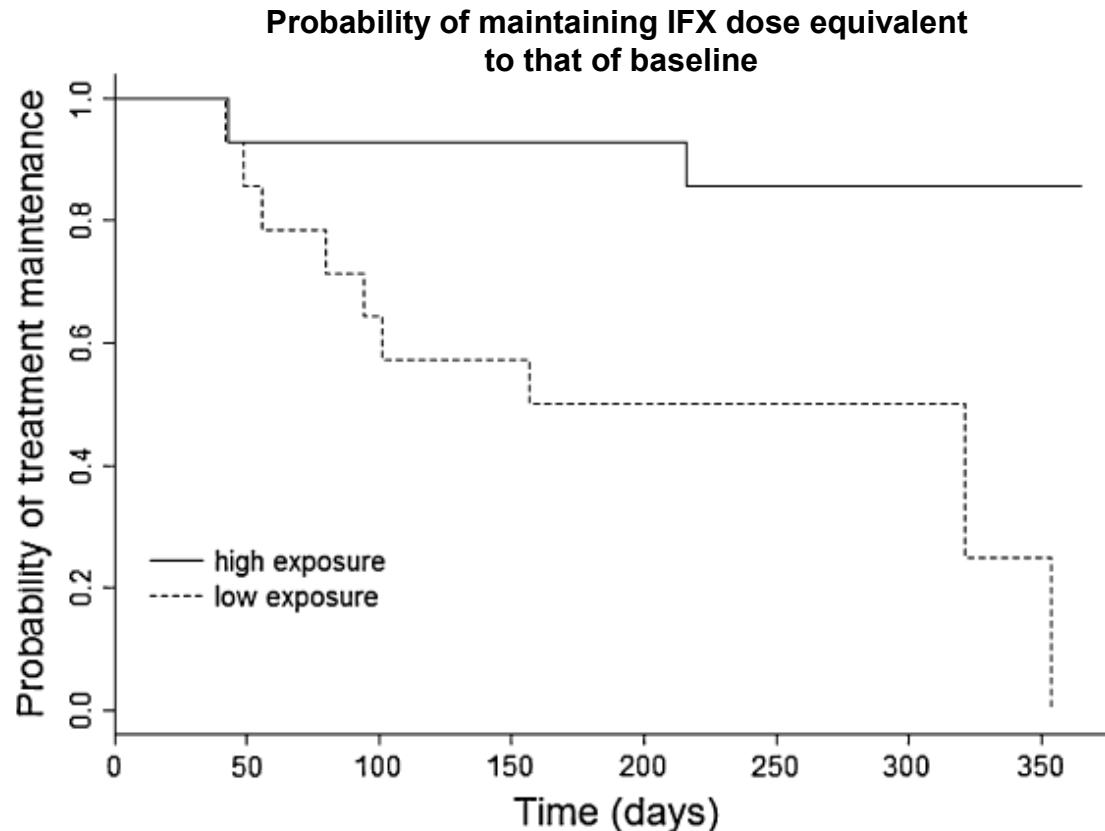
**Τα αντισώματα
κατά των βιολογικών παραγόντων
σχετίζονται με τη διακοπή των θεραπειών;**

Επίπεδα ορού ETN και παραμονή στην θεραπεία



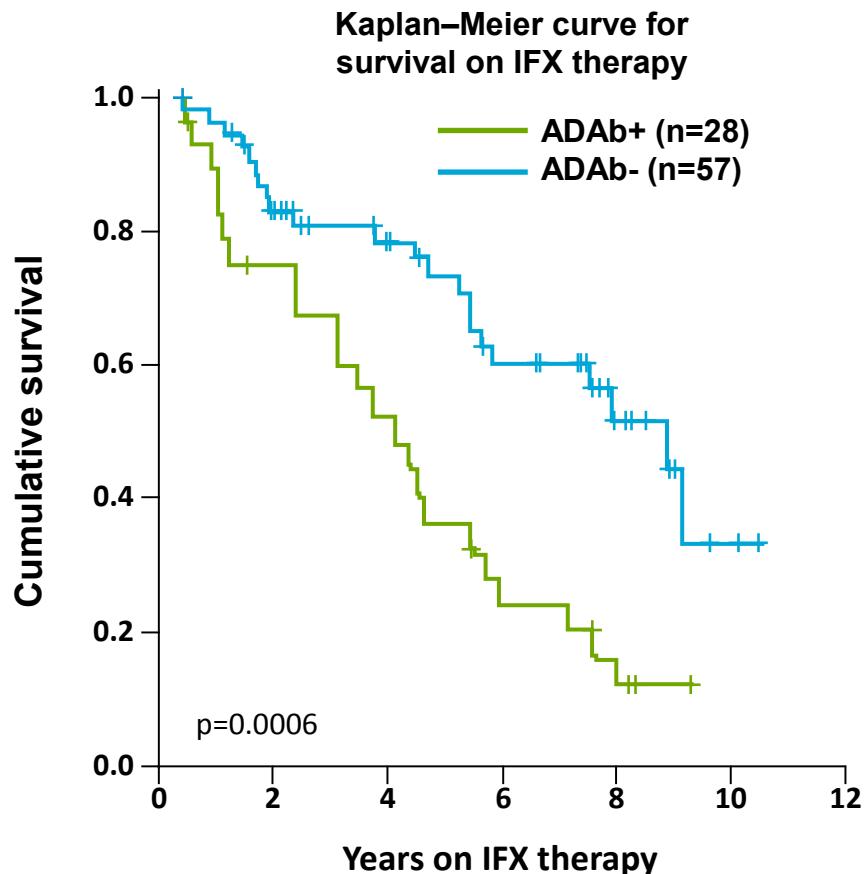
- The presence of low ETN serum trough levels correlates with a poor clinical response to ETN and a higher frequency of treatment discontinuation

Επίπεδα ορού IFX και παραμονή στην θεραπεία (PA)



- In RA, IFX concentration is predictive of sustained control of disease activity and should be considered on a routine basis

Παρουσία ADA-IFX και παραμονή στην θεραπεία (RA)



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

- The formation of ADAbs during treatment with IFX is associated with discontinuation of treatment

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody-negative; ADAb+, anti-drug antibody-positive;
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis

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

Παρουσία ADA και παραμονή στην θεραπεία (RA)

	ADAb+	ADAb-	p-value
Διακοπή θεραπείας	47/57 (82.5%)	49/108 (45.4%)	<0.0001
Διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας (n=39)	25/39 (64.1%)	14/39 (35.9%)	0.039
Παραμονή σε θεραπεία (έτη)	5.01 (4.09–5.94)	8.02 (7.03–9.02)	<0.0001

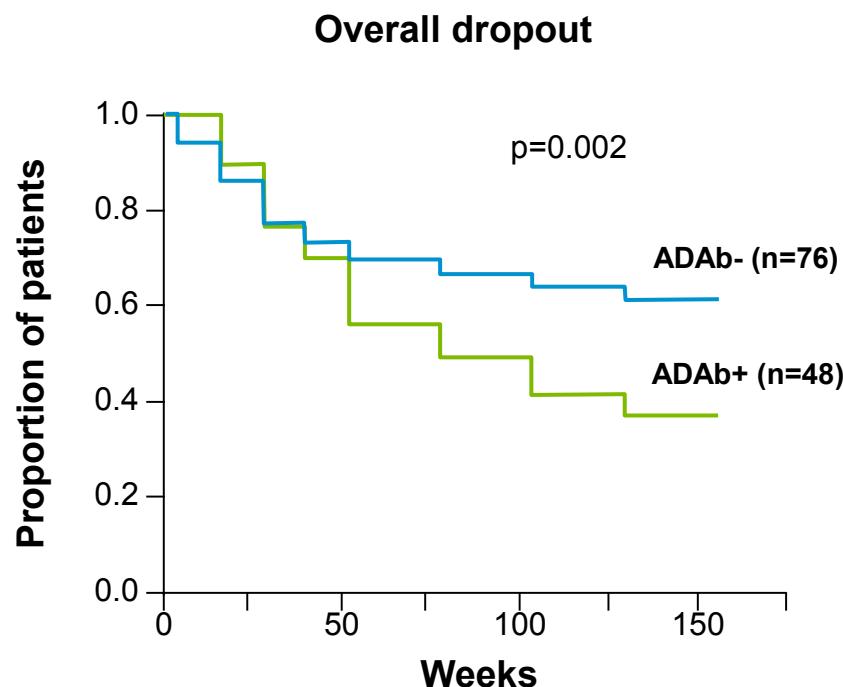
- ADAb development in RA patients treated with IFX or ADA is correlated with a clinical inefficacy and with the therapy survival, resulting in earlier therapy discontinuation

ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody-negative; ADAb+, anti-drug antibody-positive; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis

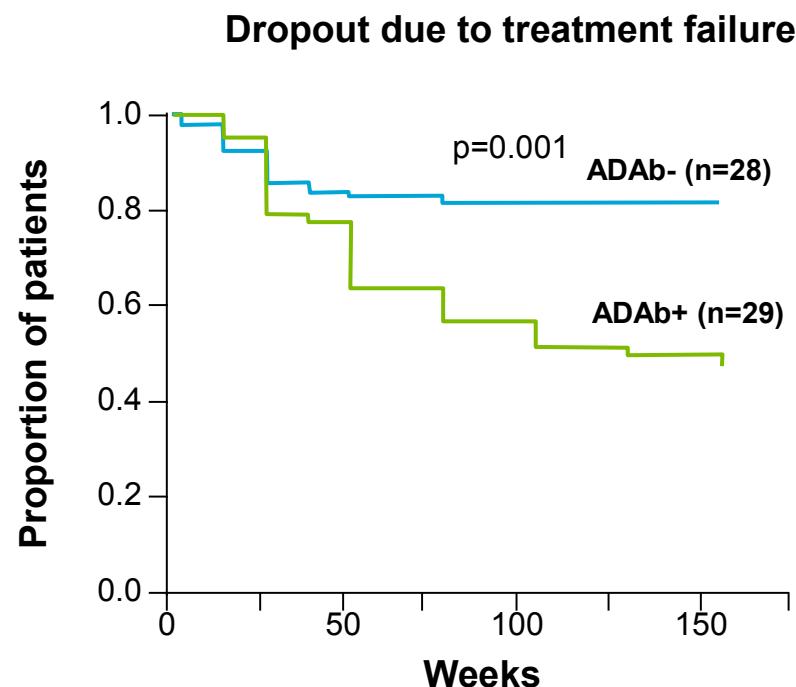
Villalba A, et al. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):221.

Παρουσία ADA και παραμονή στην θεραπεία (RA)

Overall patient dropout and dropout due to treatment failure¹



Difference in overall dropout was not significant when adjusted for confounders



Difference in dropout due to treatment failure was significant even when adjusted for confounders (methotrexate dosage, baseline DAS28, CRP)

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

- Patients with ADAbs discontinued treatment more often due to inefficacy compared with patients without ADAbs¹
- Regardless of the indication, ADAbs reduce adherence to therapy¹⁻³

ADA, adalimumab; ADAb, anti-drug antibody; ADAb-, anti-drug antibody-negative;
ADAb+, anti-drug antibody-positive; CRP, C-reactive protein; DAS, disease activity score;
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay

1. Bartelds GM, et al. *JAMA* 2011;305:1460–1468.
2. Pascual-Salcedo D, et al. *Rheumatology* 2011;50:1445–1452.
3. Ducourau E, et al. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.

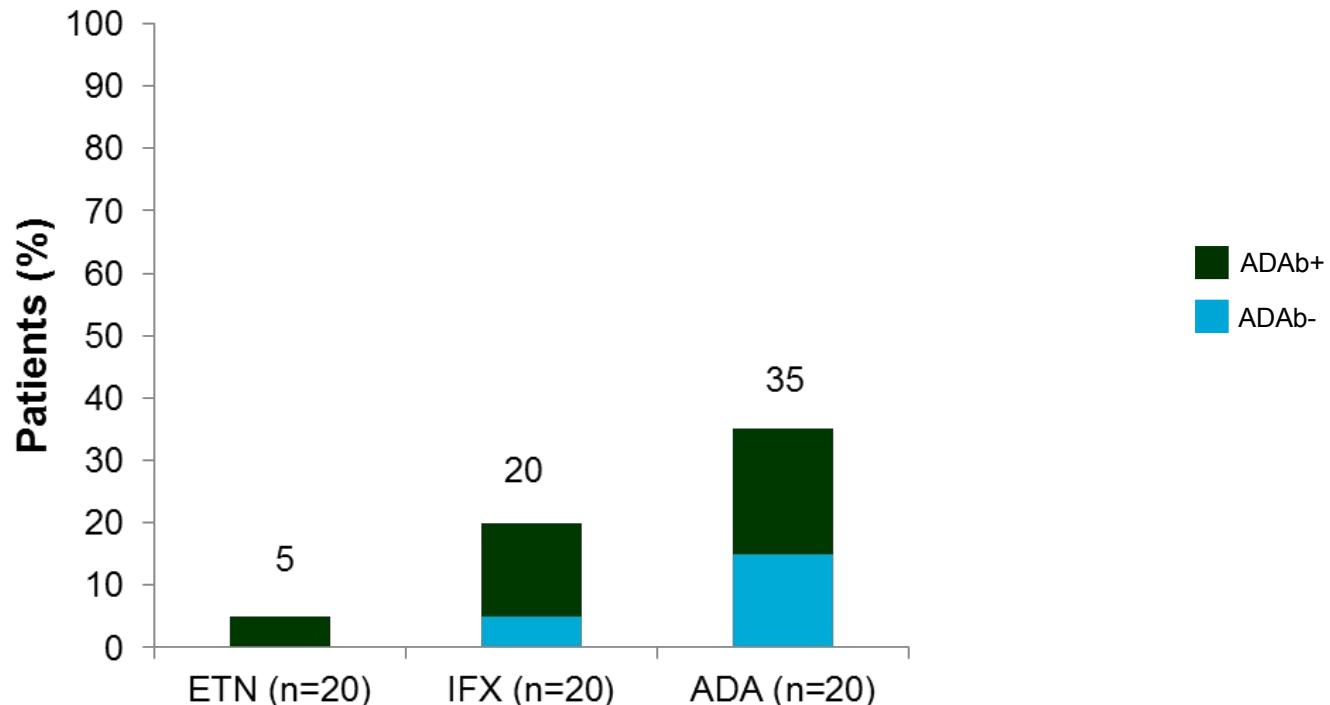
ETANERCEPT

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB

Παρουσία ADA και παραμονή στην θεραπεία (SpA)

Percentage of patients discontinuing treatment due to lack of efficacy¹



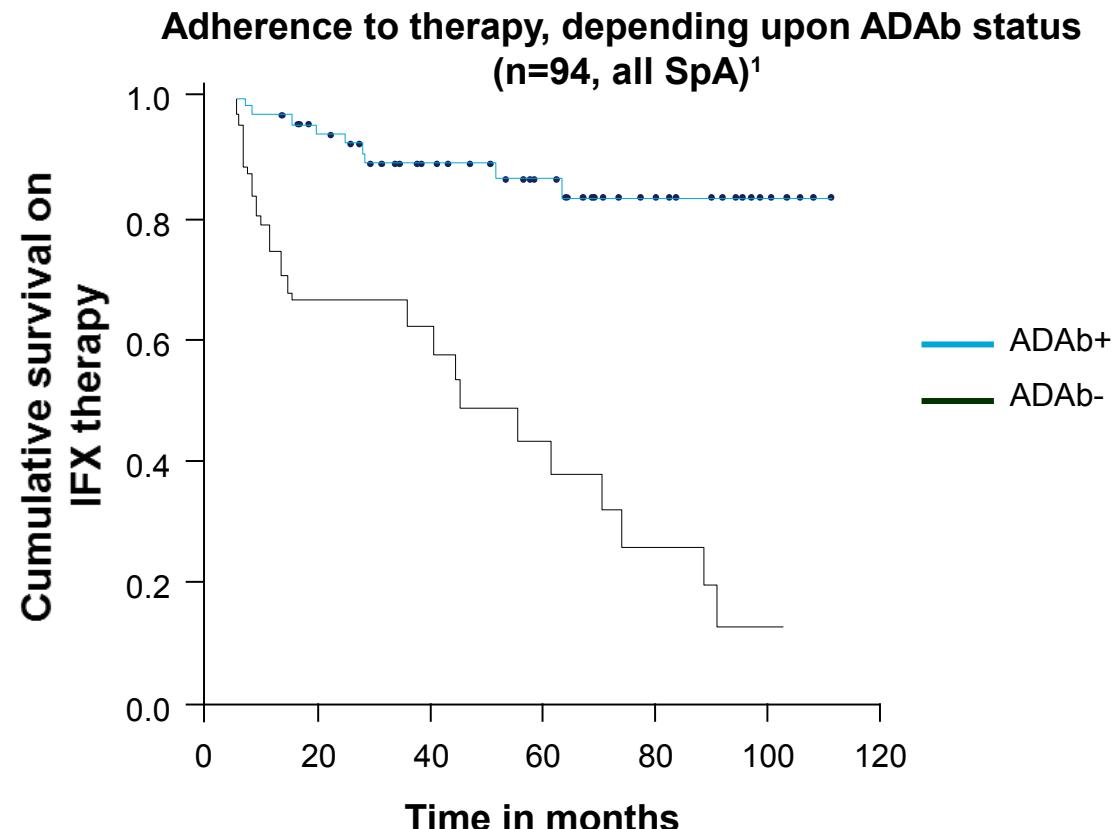
Serum drug levels were tested by ELISA. ADAbs to ADA and ADAbs to IFX were detected by RIA

- Regardless of the underlying disease (RA/AS/PsA), ADAbs reduce drug adherence¹⁻⁴

ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; AS, ankylosing spondylitis; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ETN, etanercept, IFX, infliximab; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RIA, radioimmunoassay

1. Arends S, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5):661–668; 2. Bartelds, GM, et al. *JAMA* 2011;305:1460–1468; 3. Ducourau E, et al. *Arth Res Ther* 2011, 13;R105; 4. Plasencia C, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1955–1960.

Παρουσία ADA και παραμονή στην θεραπεία (AS-IFX)



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

p=0.001

- Mean drug survival was shorter in patients with ADAbs compared to those without ADAbs
- The appearance of ADAbs is associated with a diminished clinical response
- 75% of patients with ADAbs to IFX discontinued treatment over time

ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative; ADAb+, anti-drug antibody positive;
AS, ankylosing spondylitis; IFX, infliximab; SpA, spondyloarthritis

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

**Ποια είναι
η κλινική σημασία της ανοσογονικότητας;**

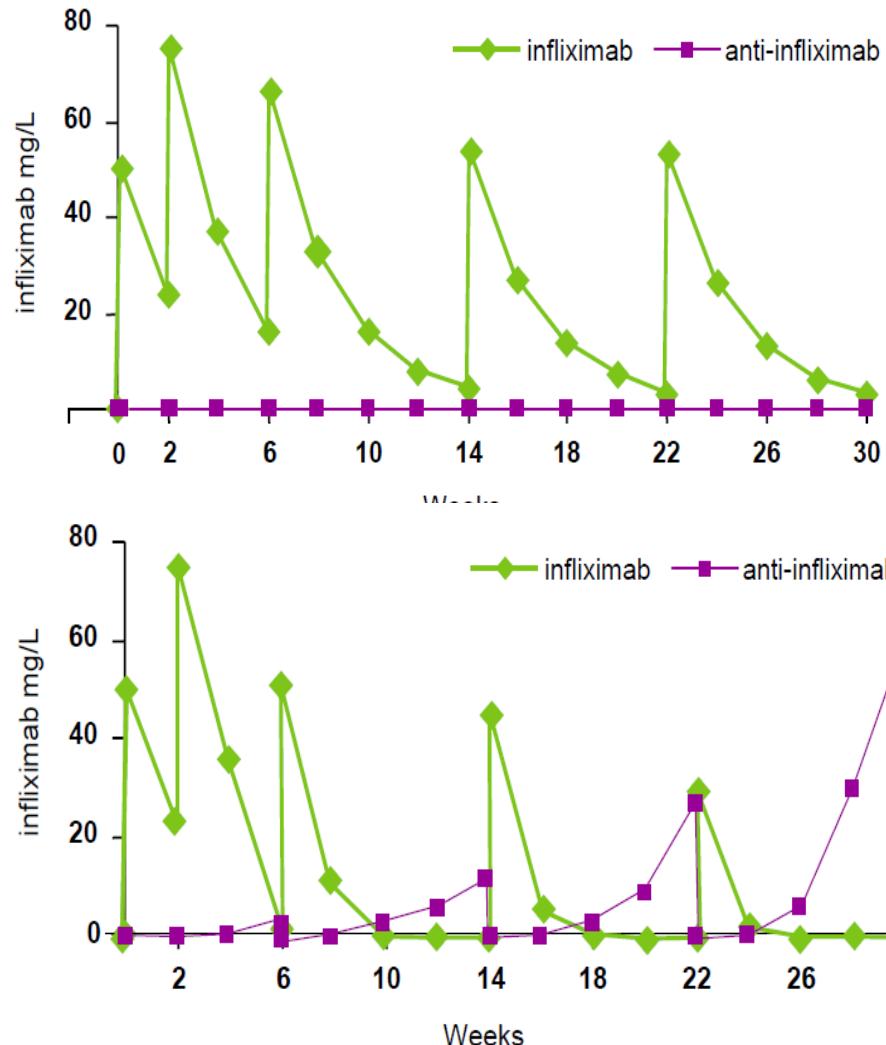
**Υπάρχουν πιθανές συνέπειες
για τη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής;**

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**



1. Wolbink, GJ. Data on file; 2. Wolbink GJ, et al, *Curr Opin Rheumtol* 2009;21:211–215.

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

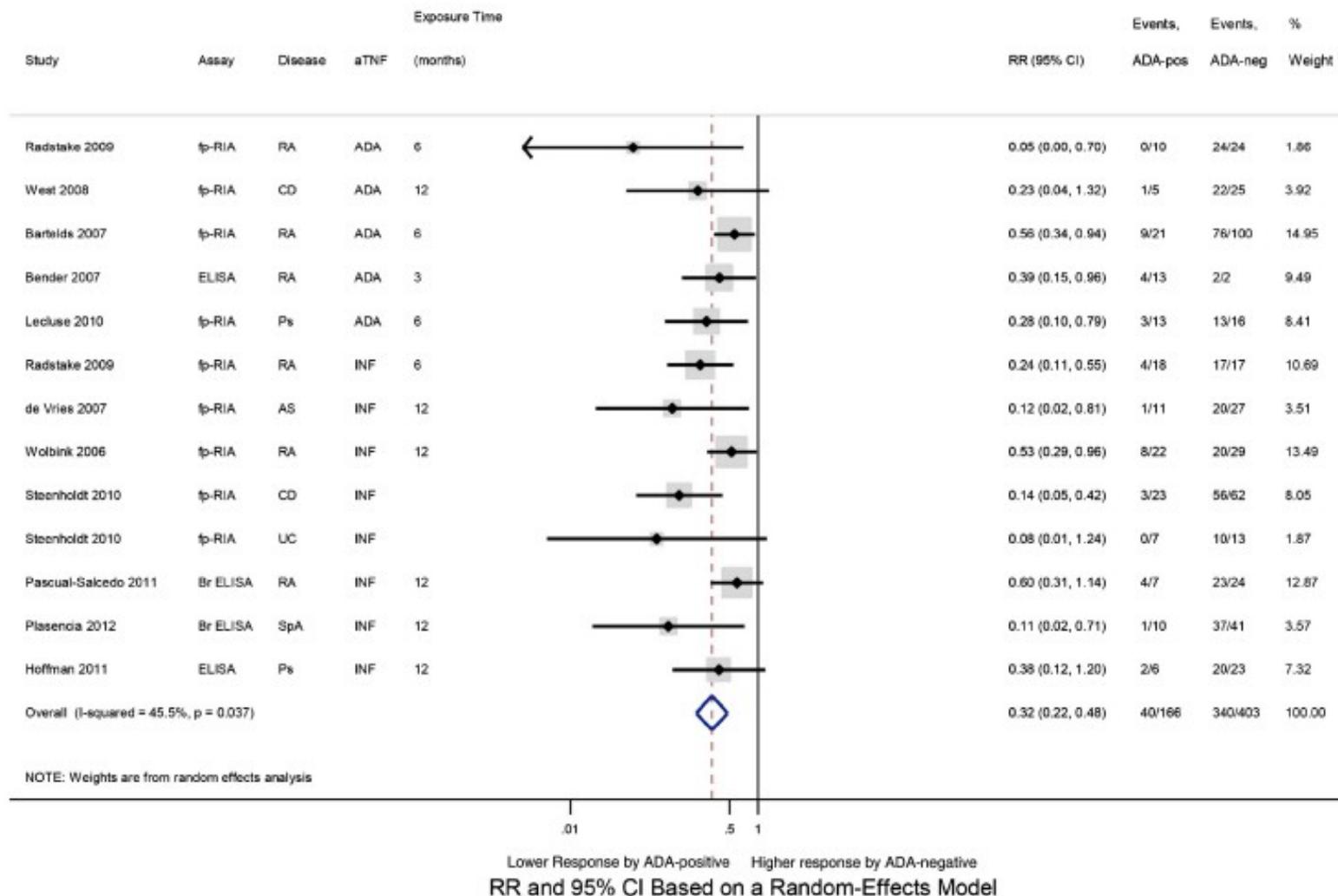
Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

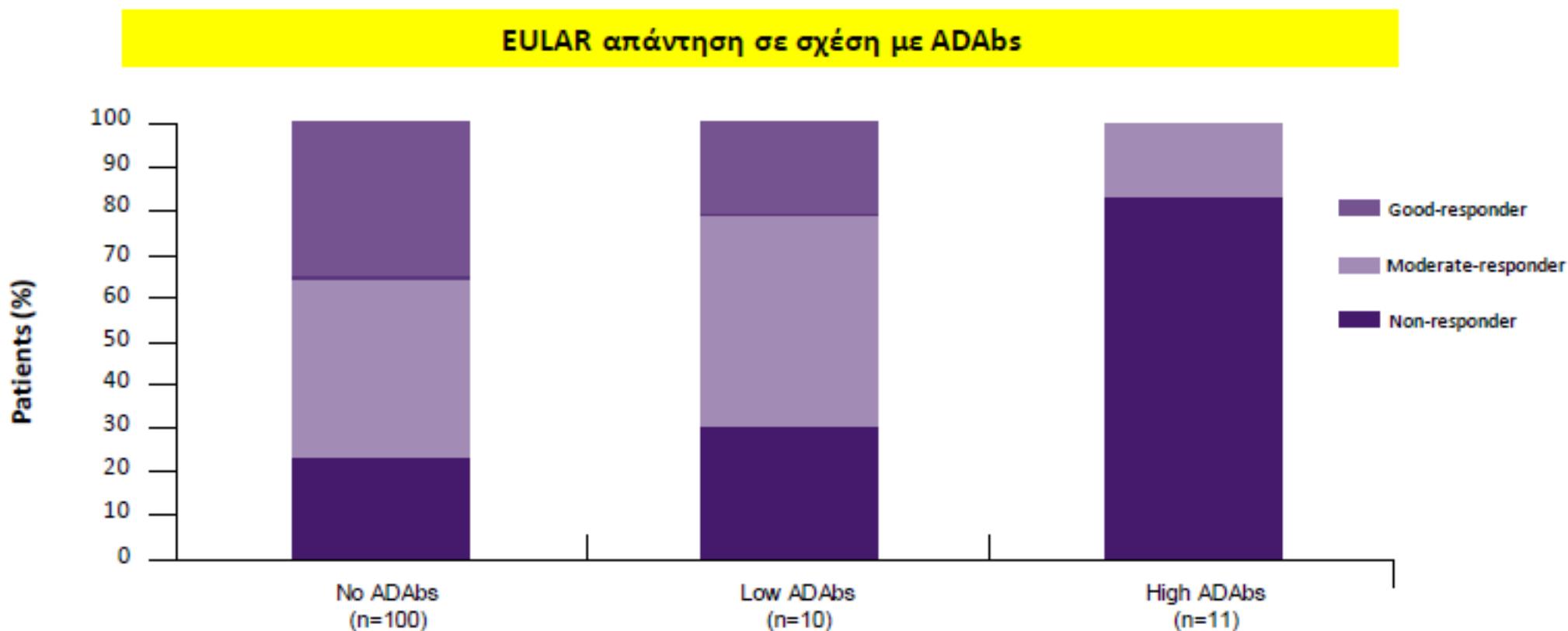
- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**

Effect of ADA-Positivity on aTNF Response



Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**

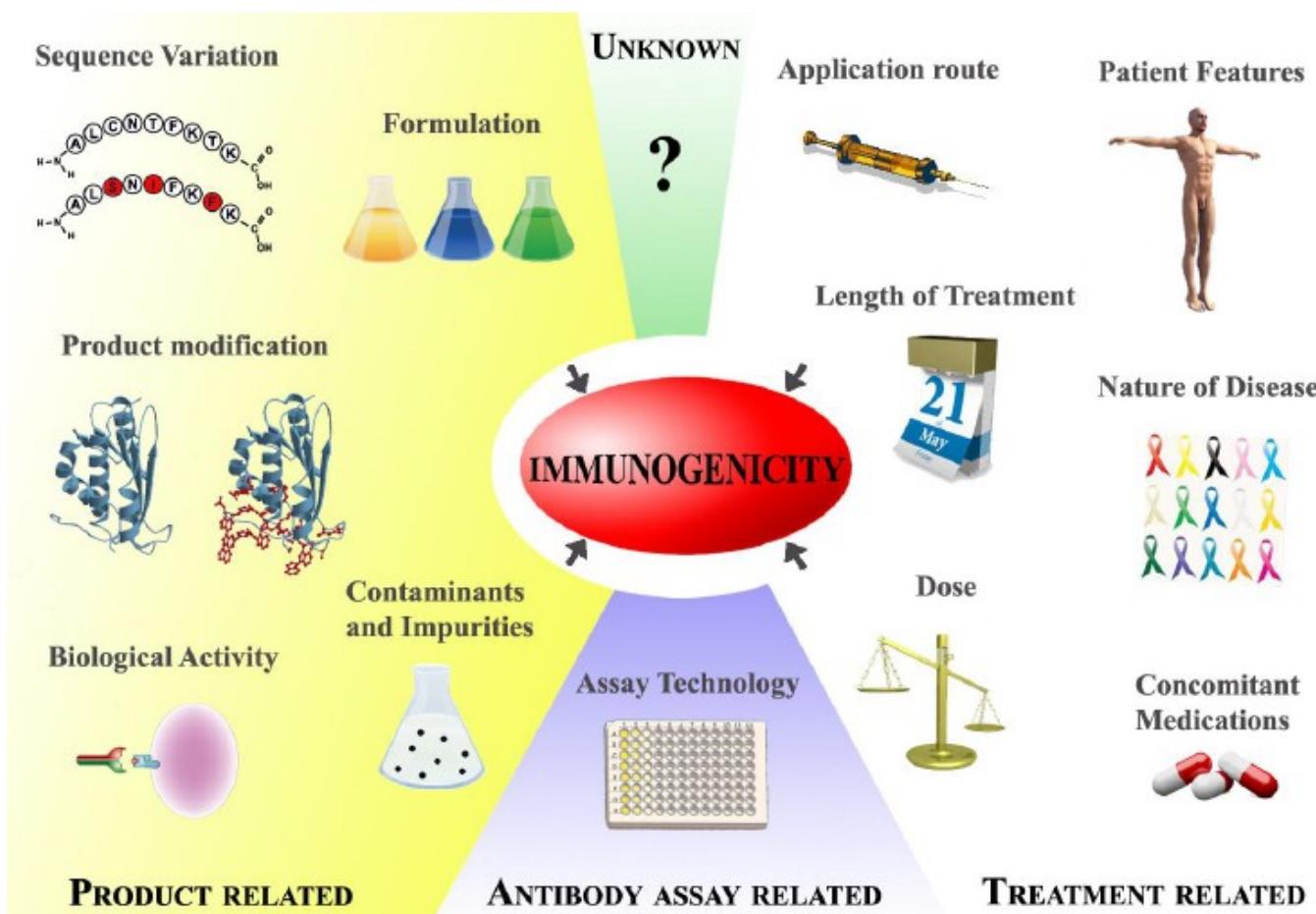


Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **ΜΤΧ**)

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

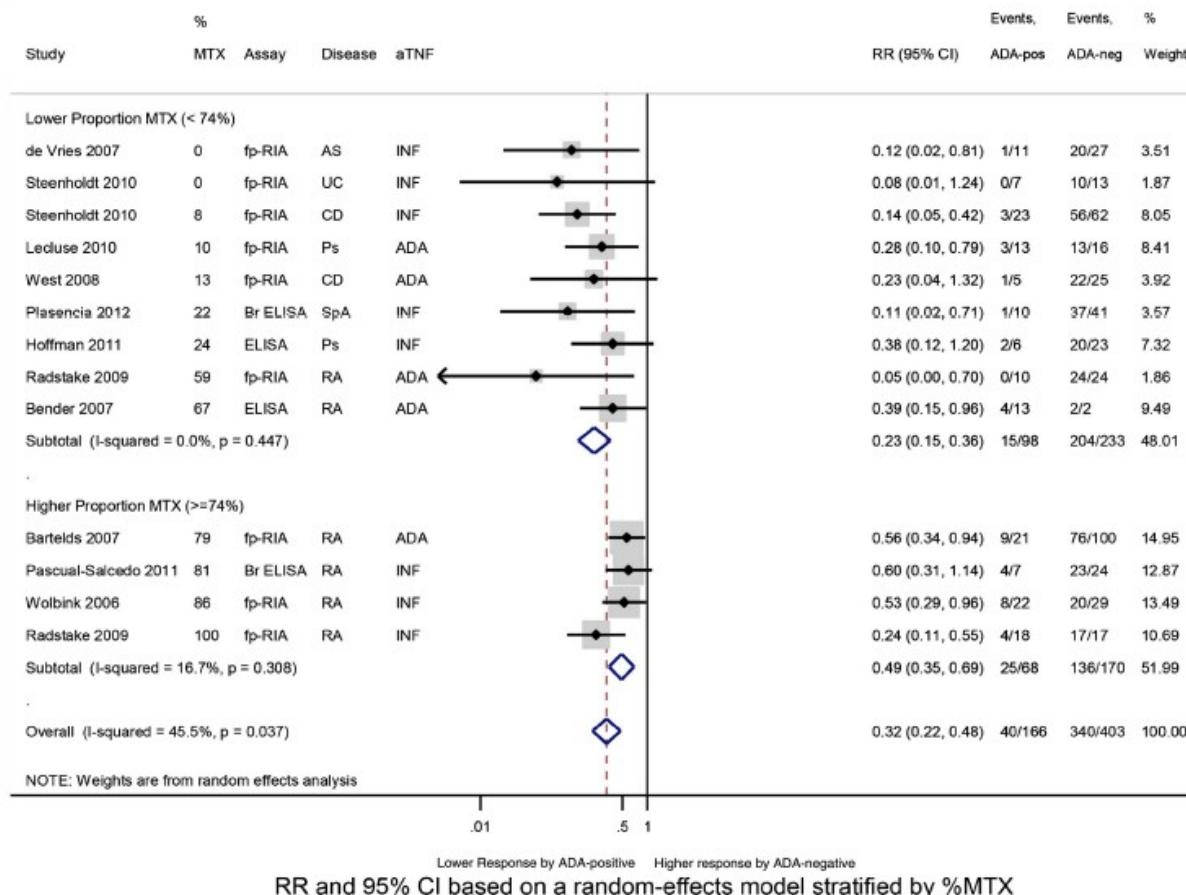
- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **MTX**)



Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (**συγχορήγηση MTX**)

Effect of ADA-Positivity on aTNF Response (MTX<74% and MTX>=74%)

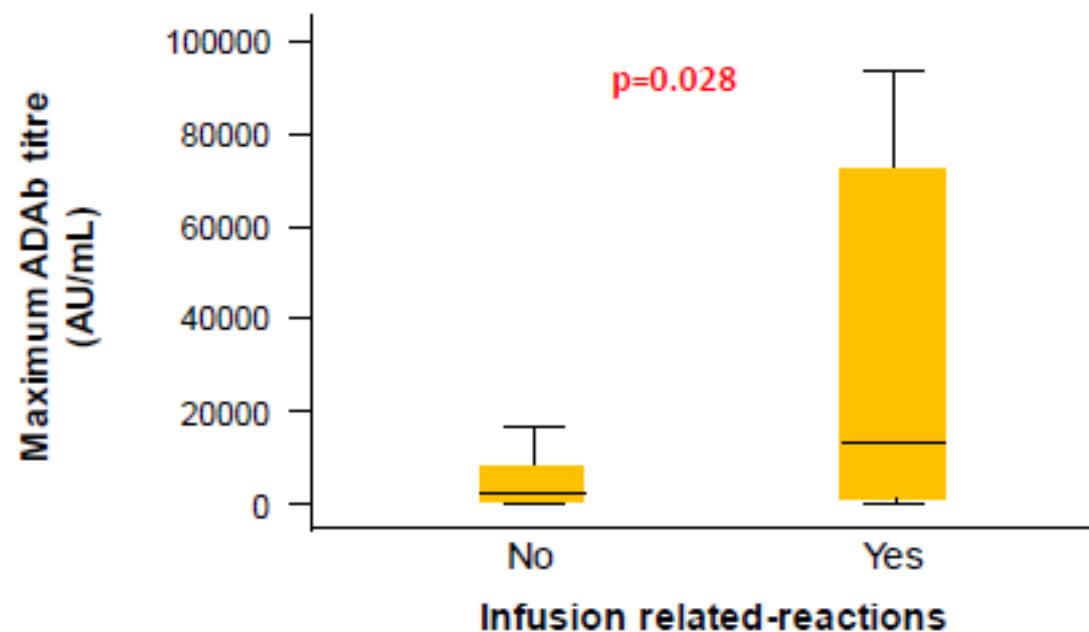


Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **ΜΤΧ**)
- Σχετίζεται με **εμφάνιση ανεπιθυμητων ενεργειών**

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **MTX**)
- Σχετίζεται με **εμφάνιση ανεπιθυμητων ενεργειών**

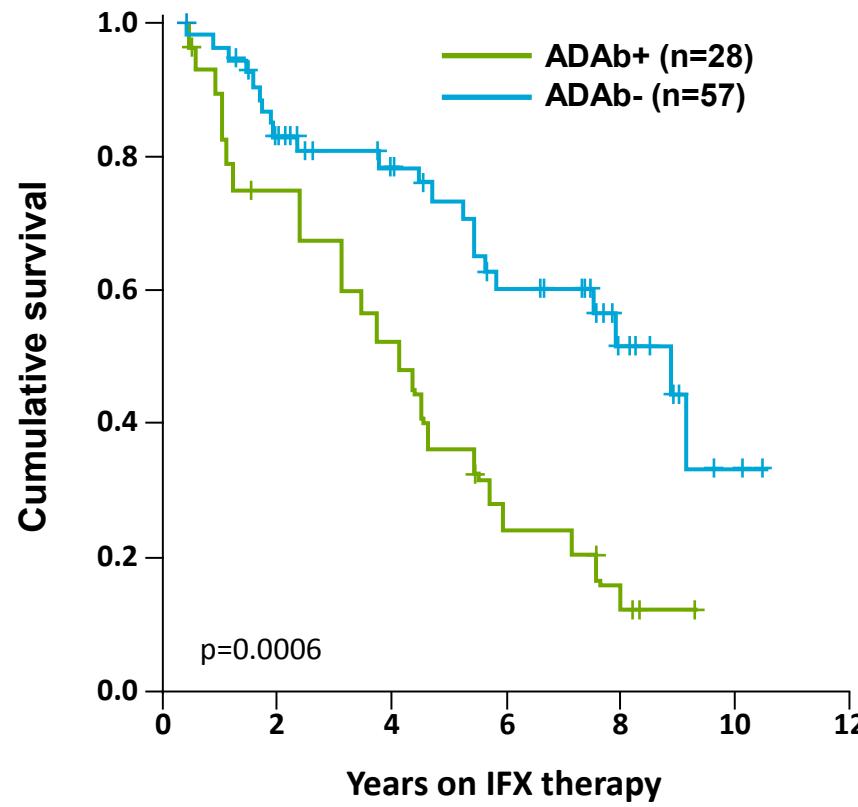


Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **ΜΤΧ**)
- Σχετίζεται με **εμφάνιση ανεπιθυμητων ενεργειών**
- Σχετίζεται με **μειωμένη διάρκεια παραμονής στην θεραπεία**

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **ΜΤΧ**)
- Σχετίζεται με **εμφάνιση ανεπιθυμητων ενεργειών**
- Σχετίζεται με **μειωμένη διάρκεια παραμονής στην θεραπεία**



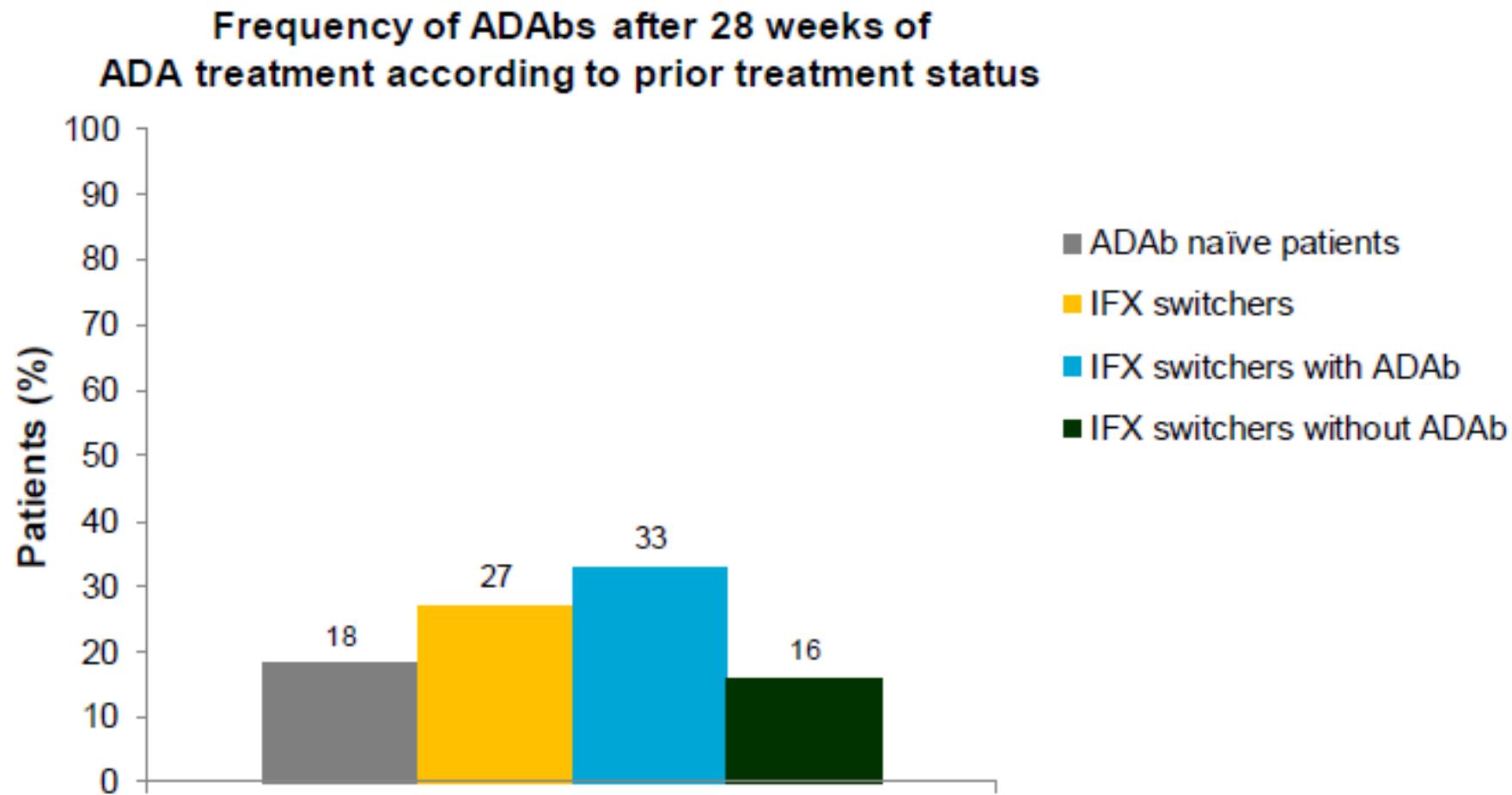
Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **ΜΤΧ**)
- Σχετίζεται με **εμφάνιση ανεπιθυμητων ενεργειών**
- Σχετίζεται με **μειωμένη διάρκεια παραμονής στην θεραπεία**
- Καθορίζει την **αποτελεσματικότητα δεύτερου αντι ΤΝΦ?**

Ανοσογονικότητα σε θεραπευτικά αντισώματα

- Επηρεάζει την **Φαρμακοκινητική**
- Σχετίζεται με **απώλεια αποτελεσματικότητας**
- Επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων (συγχορήγηση **ΜΤΧ**)
- Σχετίζεται με **εμφάνιση ανεπιθυμητων ενεργειών**
- Σχετίζεται με **μειωμένη διάρκεια παραμονής στην θεραπεία**
- **Καθορίζει την αποτελεσματικότητα δεύτερου αντι ΤΝΦ?**
 - Σε ασθενείς με μη ικανοποιητική κλινική απόκριση **αυξάνουμε την δόση ή αλλάζουμε παράγοντα?**
 - Σε ασθενείς που εμφανίζουν ΑΕ εμμένουμε/ αλλάζουμε παράγοντα?
 - Σε ασθενείς με καλή κλινική απόκριση **μπορούμε να μειώσουμε την δόση του φαρμάκου?**

Switching PA

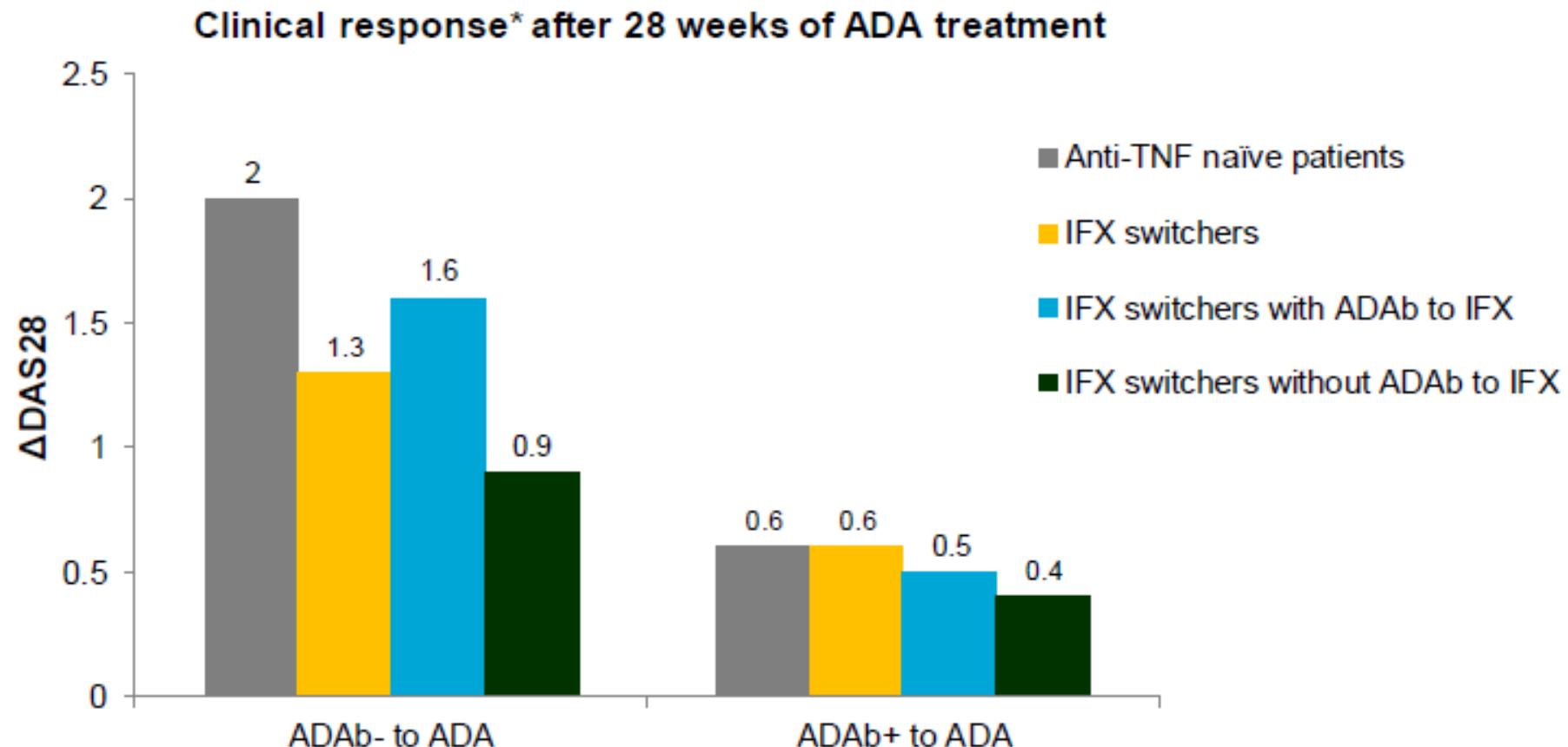


Ασθενείς με ADAbs στο IFX σχηματίζουν συχνότερα ADAbs στο ADA (33%) συγκριτικά με anti-TNF naïve (33% vs.18% p=0.039)

Switching PA

INFILXIMAB

ADALIMUMAB



*p≤0.05 compared with ADAb+ patients

Η παρουσία ADAbs στο ADA
μειώνει σημαντικά τον βαθύτωσης του DAS (ΔDAS28)

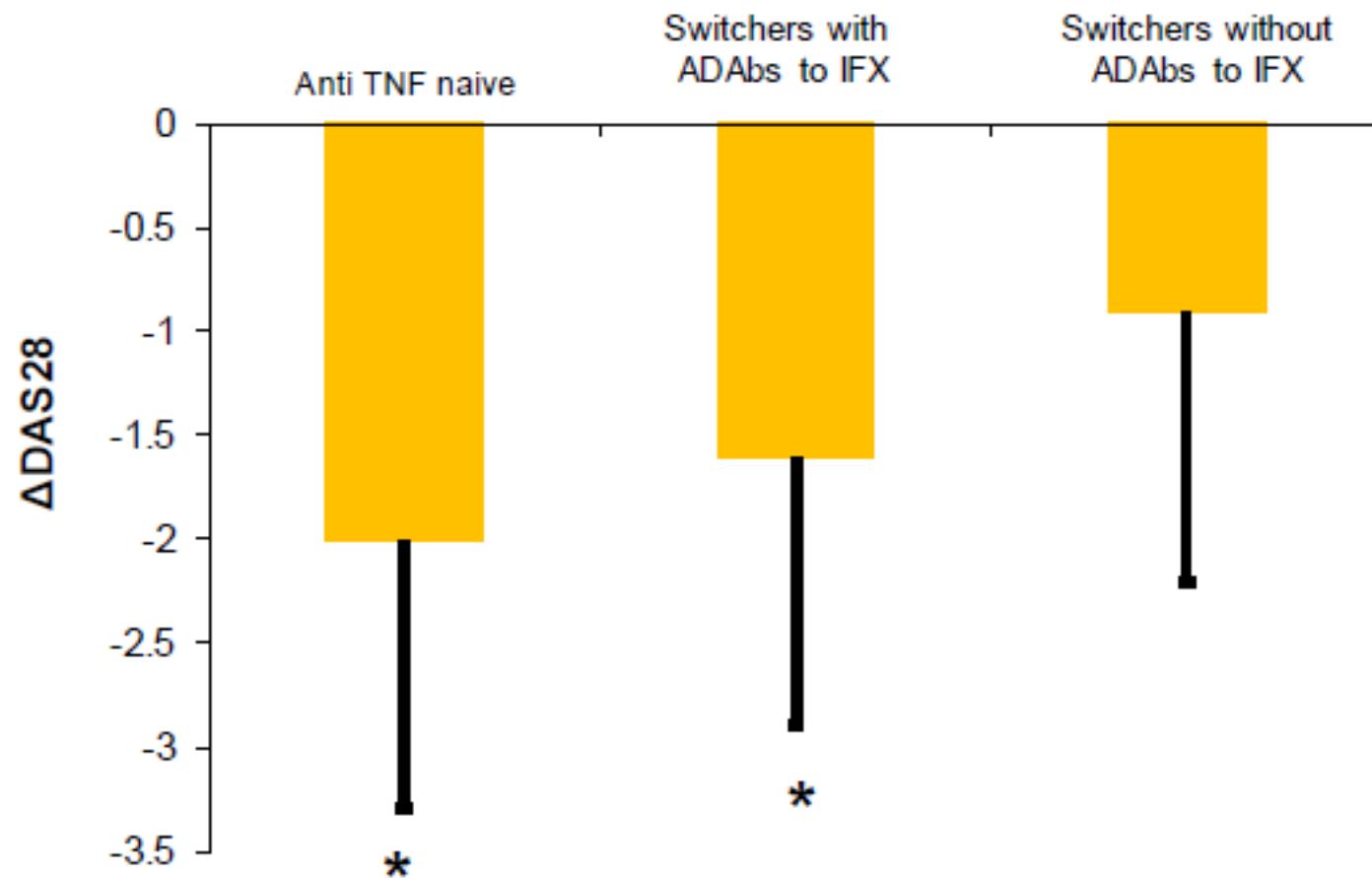
Bartelds G, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:817–821.

Switching PA

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB

Frequency of ADAbs and clinical response (Δ DAS28) after 28 weeks of ADA treatment



Σε ασθενείς με αστοχία θεραπείας σε IFX
που δεν οφείλεται σε σχηματισμό αντισωμάτων
σημειώθηκε μικρή μόνο βελτίωση μετά χορήγηση ADA

Bartelds GM, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:817–821.

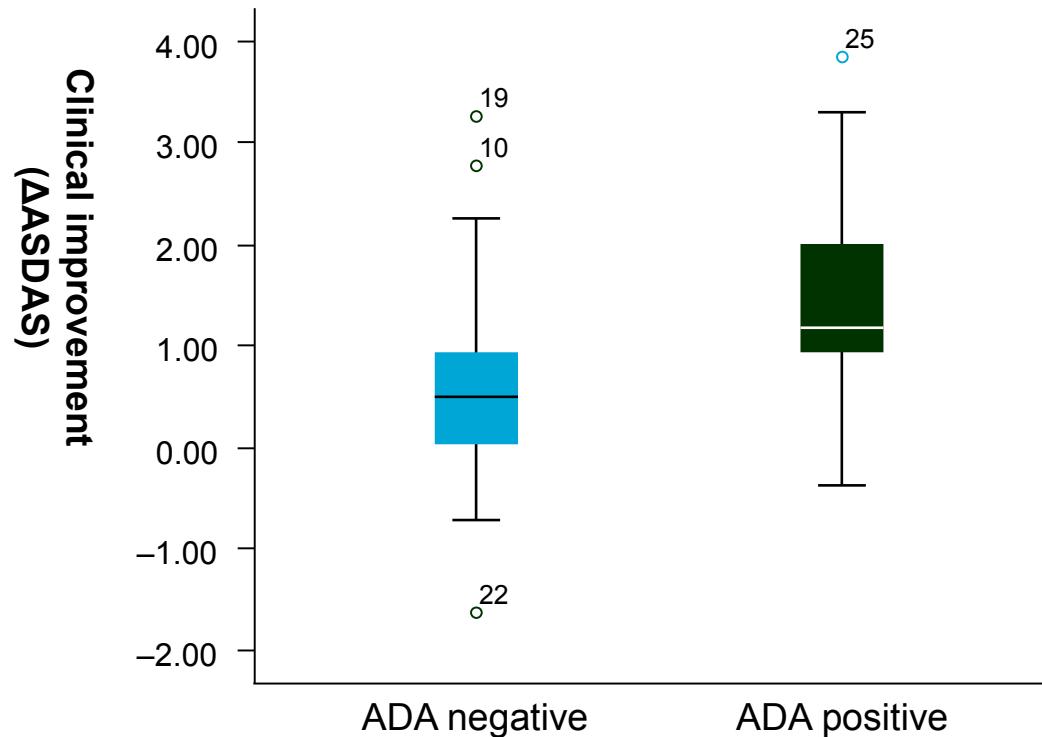
Η εμφάνιση ανοσογονικότητας καθορίζει την κλινική απόκριση σε δέυτερο TNF (ασθενείς με ΣΠΑ)

ASDAS	Baseline first anti-TNF	Baseline second anti-TNF	6 months second anti-TNF
31 patients without ADAbs	3.52 ± 1.03	3.36 ± 0.95	2.79 ± 1.01
11 patients with ADAbs	3.34 ± 0.87	3.09 ± 0.95	1.62 ± 0.98
	p=0.39	p=0.46	p=0.002

Σε ασθενείς με ΣΠΑ, η αστοχία θεραπείας στον πρώτο TNF εξαιτίας εμφάνισης ADA προβλέπει καλύτερη κλινική απόκριση στον δεύτερο TNF

Plasencia A, et al. *Arthritis Res Ther*
2013;15:R79.

Η εμφάνιση ανοσογονικότητας καθορίζει την κλινική απόκριση σε δέυτερο TNF (ασθενείς με ΣΠΑ)



p=0.014

Σε ασθενείς με ΣΠΑ, η αστοχία θεραπείας στον πρώτο TNΦ εξαιτίας εμφάνισης ADA προβλέπει καλύτερη κλινική απόκριση στον δεύτερο TNΦ

Plasencia A, et al. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R79.

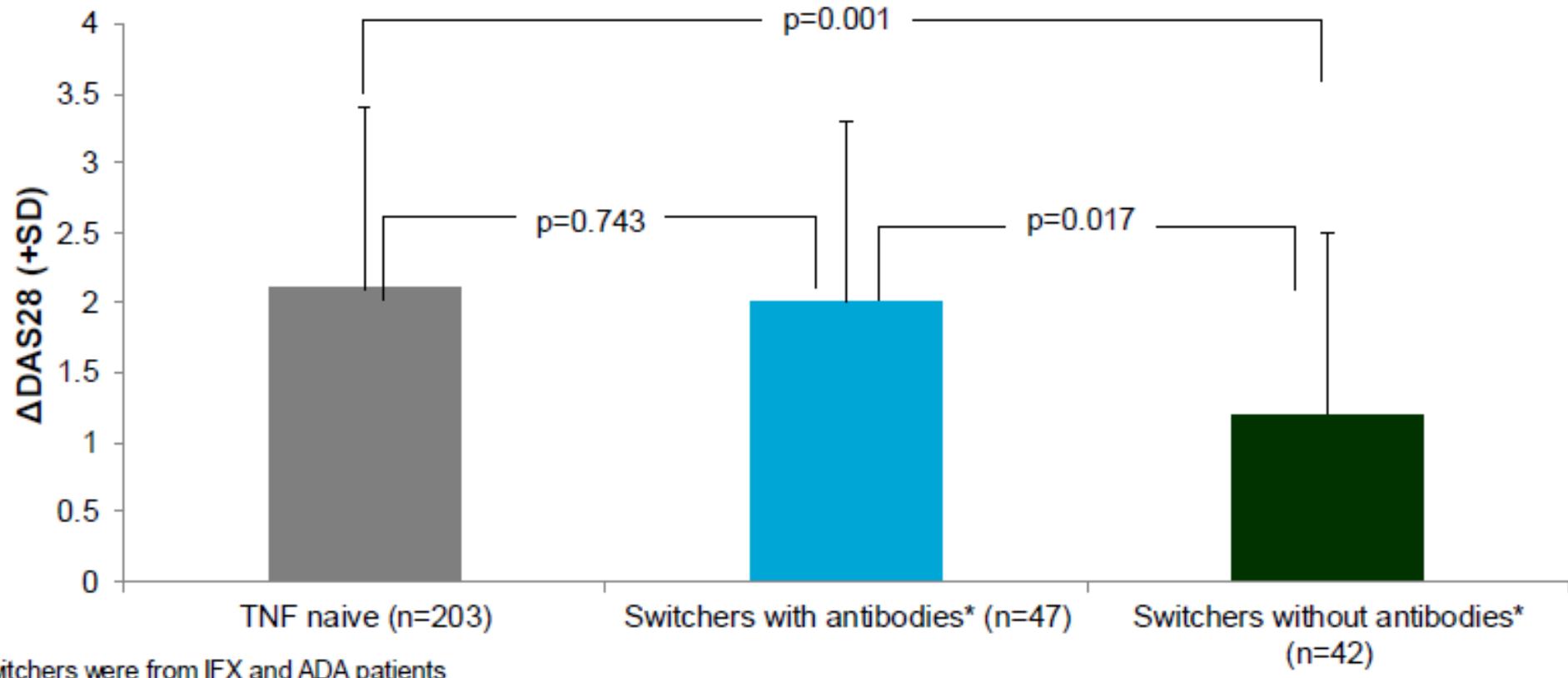
Anti-TNF agents: Switching

ETANERCEPT

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB

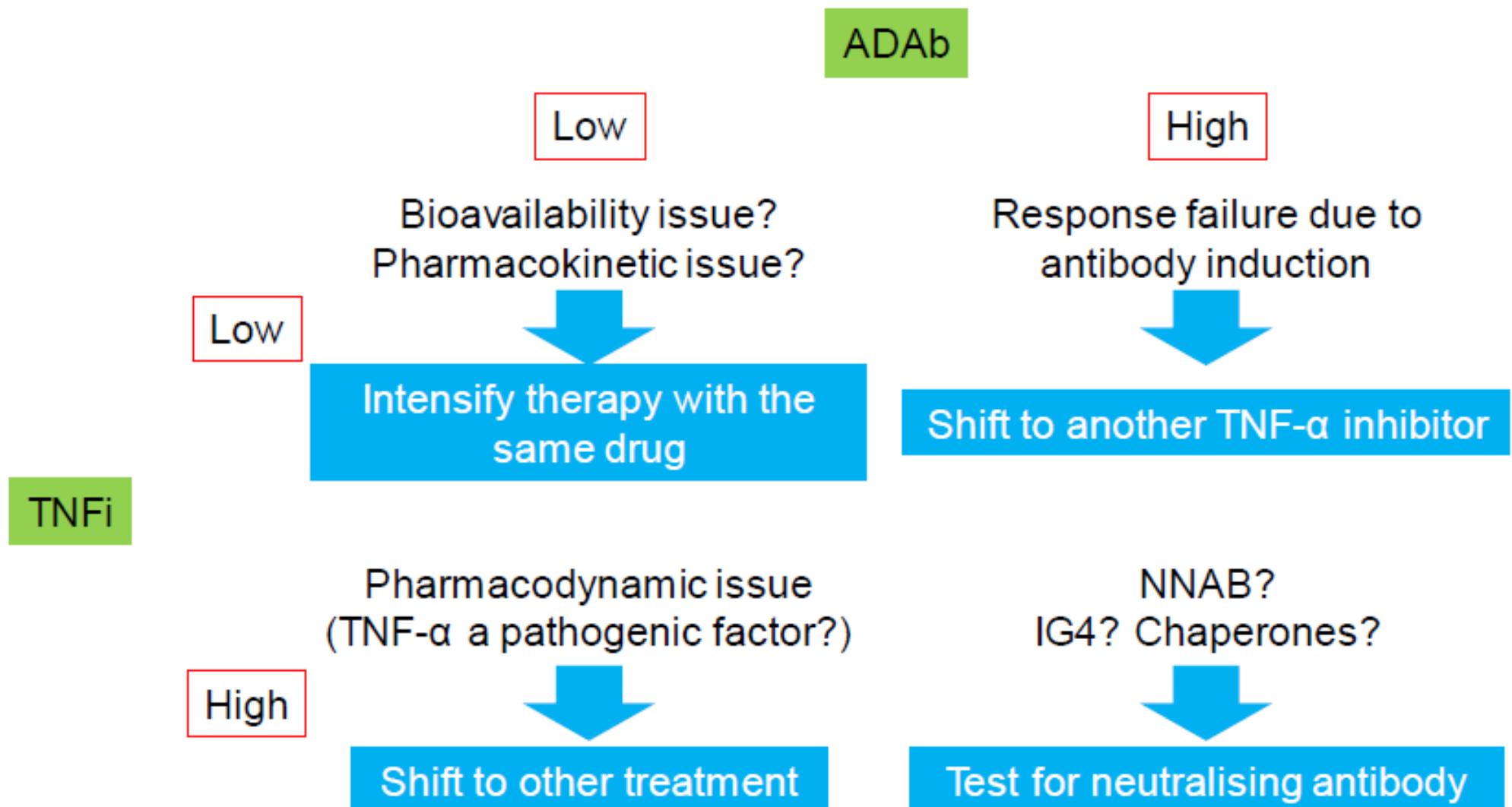
The improvement in DAS28 in patients with ETN treatment who were TNF-naïve vs. switchers with and without antibodies



Switchers were from IFX and ADA patients

Η κλινική απόκριση μετά αλλαγή σε ΕΤΝ
είναι σημαντικά καλύτερη σε ασθενείς με ADA συγκριτικά με αυτούς χωρίς αντισώματα

Θεραπευτικός Αλγόριθμος σε ασθενείς που δεν αναποκρίνονται σε αγωγή με αντίTNF (TNF+ADA)



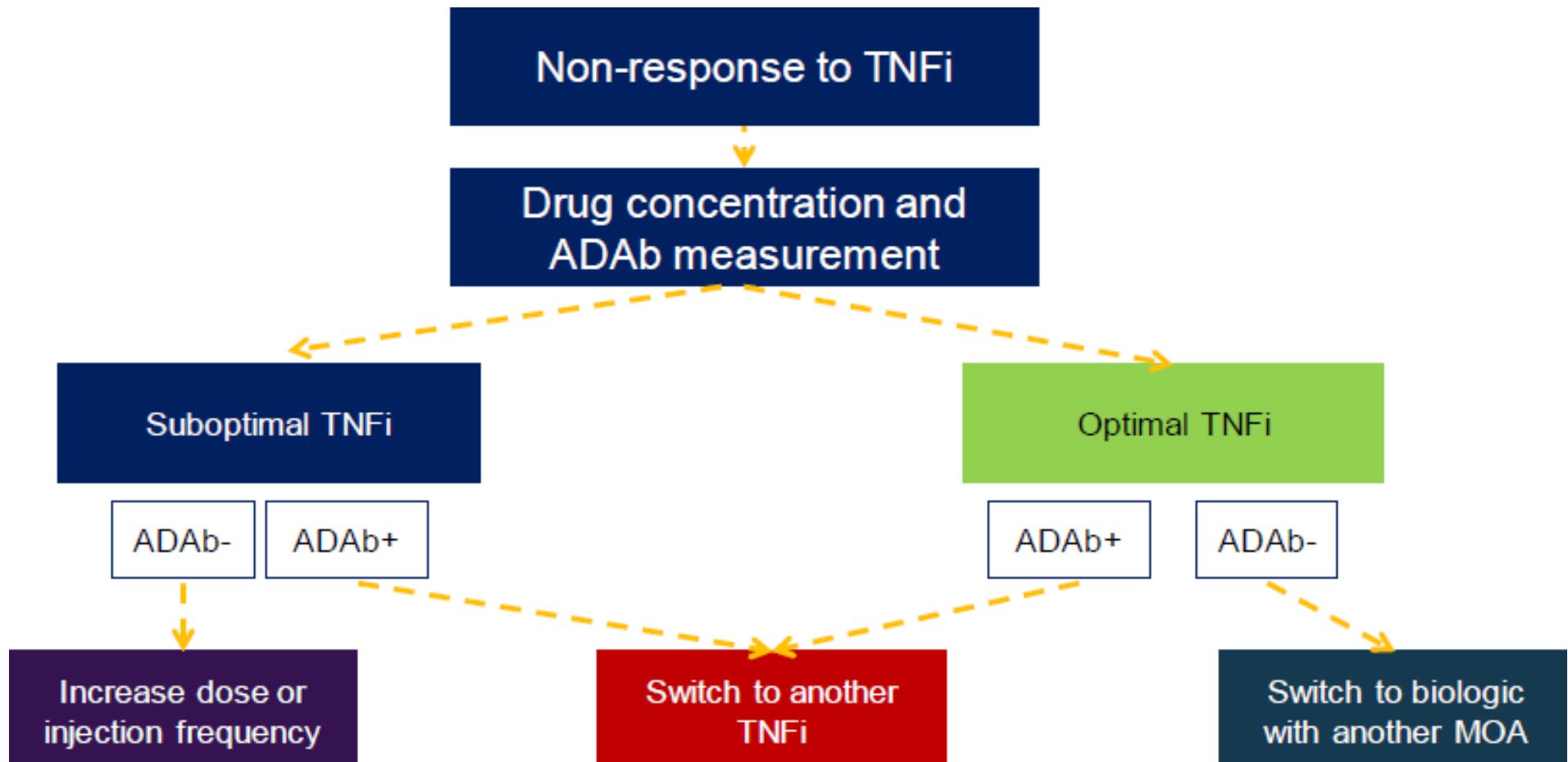
Bendtzen K, et al. *Immunotherapy* 2012;4:1167–1179.

Θεραπευτικός Αλγόριθμος σε ασθενείς που δεν αναποκρίνονται σε αγωγή με αντίTNF (TNF+DAS)

		Disease control		
		Optimal	Acceptable	Inadequate
Serum level	High	Dose reduction	Dose unchanged*	Switch
	Target range	Dose unchanged	Consider increasing the dose†	
	Low	Dose unchanged‡	Increase the dose†	

- Therapeutic drug monitoring of TNFi therapy is relevant in patients with RA. The results shed light on the main situations encountered in rheumatology practice: primary treatment failure, inadequate treatment response, adverse reaction to the injection, or secondary loss of response
- The use of therapeutic drug monitoring in clinical practice still needs to be improved, based on detailed studies of the concentration–response relationship

Θεραπευτικός Αλγόριθμος σε ασθενείς που δεν αναποκρίνονται σε αγωγή με αντίTNF (ADA)



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