

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του Rituximab

**Αθηνά Θεοδωρίδου
Ρευματολόγος**

Τρόπος δράσης Rituximab

- Στοχεύει στα CD-20 B κύτταρα και ειδικά στα μνημονικά, που είναι ανθεκτικά σε συμβατικές θεραπείες
- Στοχεύει στην επίκτητη ανοσία και χρειάζεται περισσότερο χρόνο να δώσει κλινικό αποτέλεσμα από τις θεραπείες που στοχεύουν στην φυσική ανοσία (TNF-α, IL-1, IL-6)
- Από τη στιγμή όμως που θα επιτευχθεί το κλινικό αποτέλεσμα έχει αυξημένη διάρκεια, καθώς το RTX ελαττώνει τα, δραστικά μνημονικά κύτταρα και δυνητικά **προλαμβάνει**, παρά απλώς διακόπτει, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού

Rituximab

Εργαστηριακή Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική

- **Πλήρης εξάλειψη CD-20 B-κυττάρων στο αίμα από 2^η εβδομάδα ως 6 με 12 μήνες**
 - σχετίζεται με την κλινική ανταπόκριση
 - άμεση και έμμεση αναστολή παραγωγής βραχύβιων πλασματοκυττάρων και αντισωμάτων (καθυστερημένη δράση)
 - πιθανή άμεση και έμμεση δράση στα T-κύτταρα, μακροφάγα, NK και δενδριτικά
- **Μείωση των CD20 B-κυττάρων, των βραχύβιων πλασματοκυττάρων και μακροφάγων στον αρθρικό υμένα από 4η ως 16η εβδομάδα**
 - σχετίζεται με την προοδευτική και διαρκή κλινική ανταπόκριση και
 - την αργή αλλά σταθερή μείωση των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων μετά τη θεραπεία με RTX
- **Στις 16-24 εβδομάδες αρχίζει σταδιακή επαναπλήρωση CD-20 B-κυττάρων**
 - η ανασύσταση B πληθυσμού, με περισσότερα naïve και λιγότερα μνημονικά B-κύτταρα από τα αρχικά, μπορεί να ολοκληρωθεί ως και 21 μήνες μετά τη θεραπεία
 - σε κάθε κύκλο σταδιακή αντικατάσταση πληθυσμών αυτοδραστικών κλώνων B κυττάρων και αλλαγή κυτταρικής δομής του RA αρθρικού υμένα

Rituximab

Κλινική Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική

- Χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα 20d. Μη συσχέτιση συγκέντρωσης φαρμάκου με κλινική απάντηση σε αυτό
- Ακόμη και χωρίς χρήση IV κορτιζόνης στην έγχυση Rituximab (μελέτες ARISE, DANCER), η κλινική ανταπόκριση γίνεται στατιστικά σημαντική στις 8w για ACR20, 12w για ACR50 και 16w για ACR70 (REFLEX), και συνεχίζεται ως την 24w, ακολουθώντας την αργή δράση του φαρμάκου στην ιστοπαθολογία του αρθρικού υμένα.
- Ασθενείς που έκαναν μόνο 1^ο κύκλο στη μελέτη SUNIRISE, αρχίζουν να χάνουν την αποτελεσματικότητά του στις 32 εβδομάδες
- 50-60% θα συνεχίσουν να έχουν DAS28<3.2, χωρίς να αποκτήσουν δευτερογενή απώλεια απάντησης στα επόμενα 2-5 χρόνια (Pora,2007)
 - **Κλινικά η έξαρση εμφανίζεται 2 ως και 33 μήνες μετά την ανασύσταση πληθυσμού B-κυττάρων!!!**

CERRERA

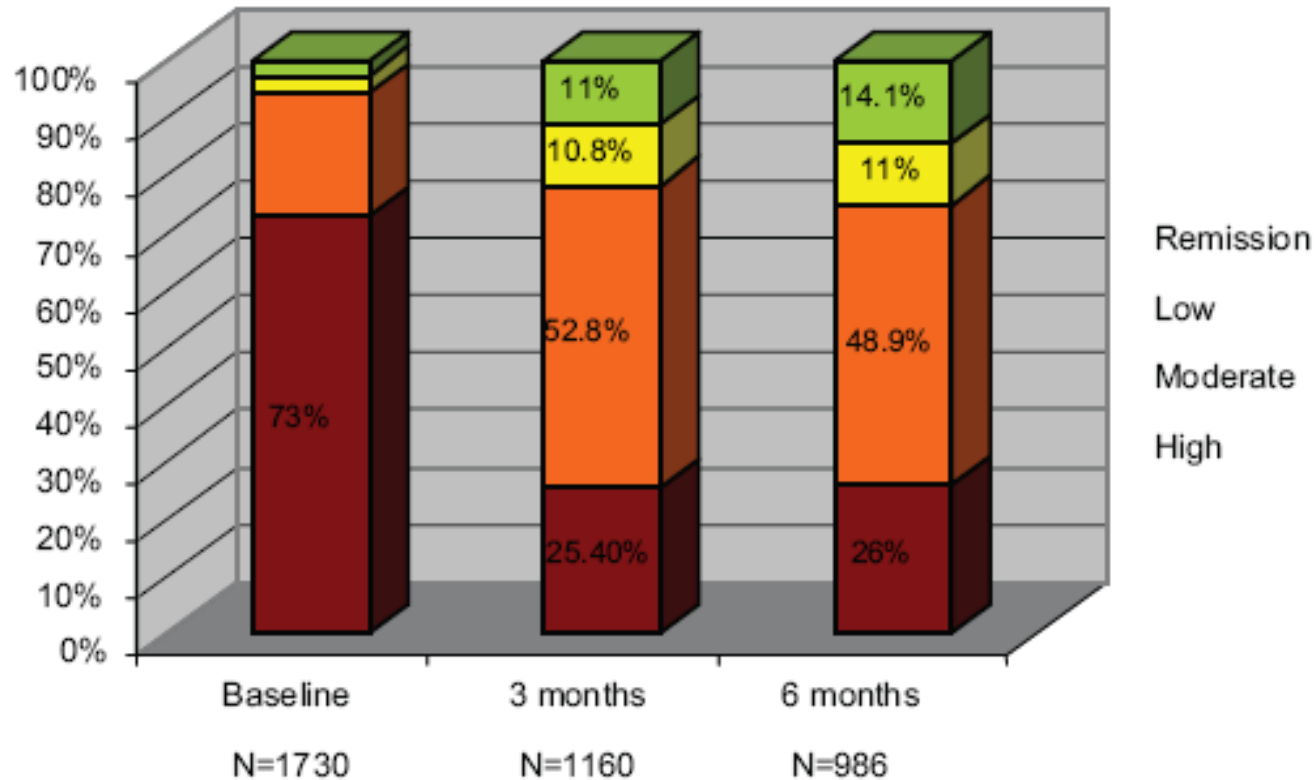
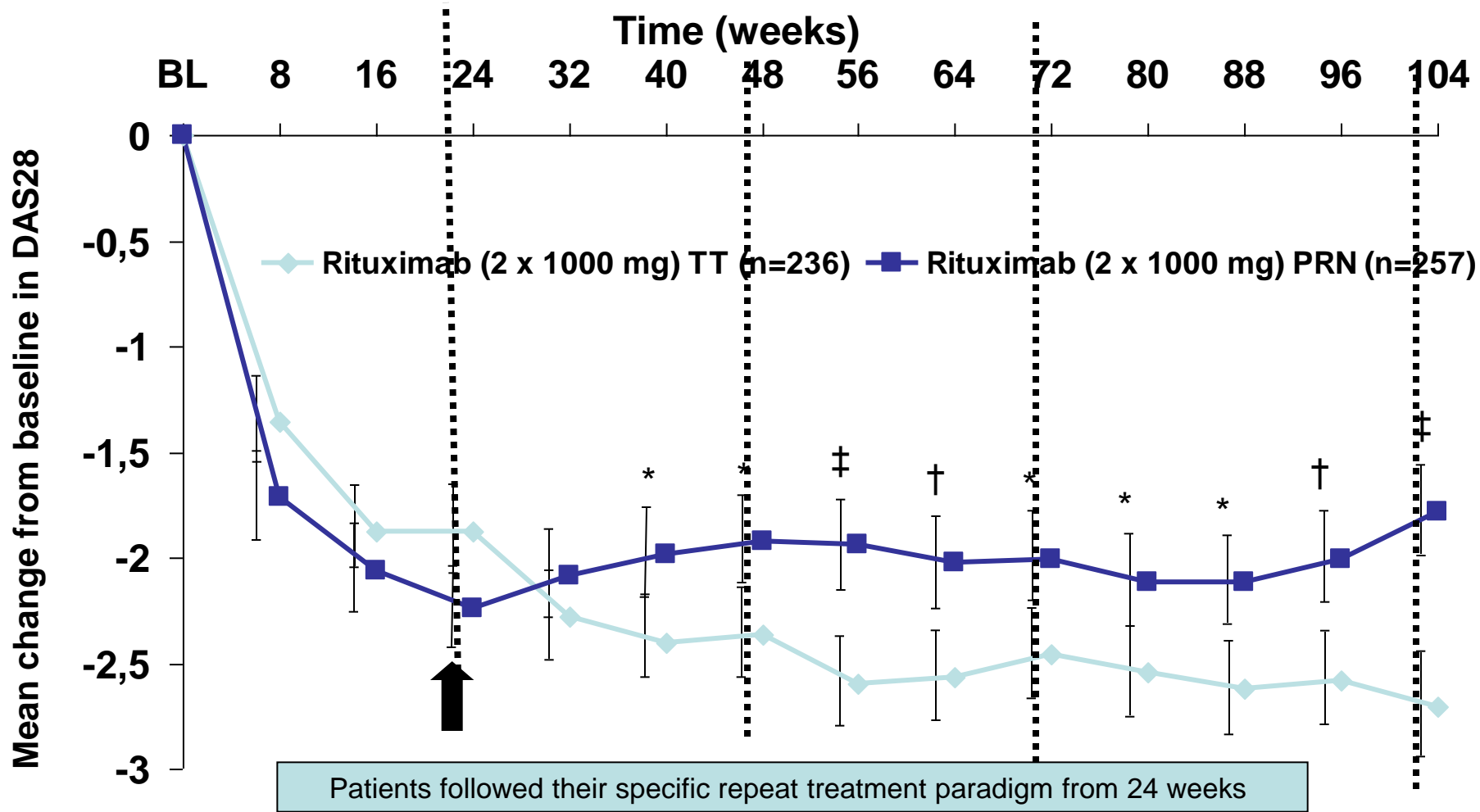


Figure 1 Levels of DAS28 at baseline, after 3 and 6 months.

Θεραπεία με στόχο την ύφεση vs θεραπεία κατά το δοκούν

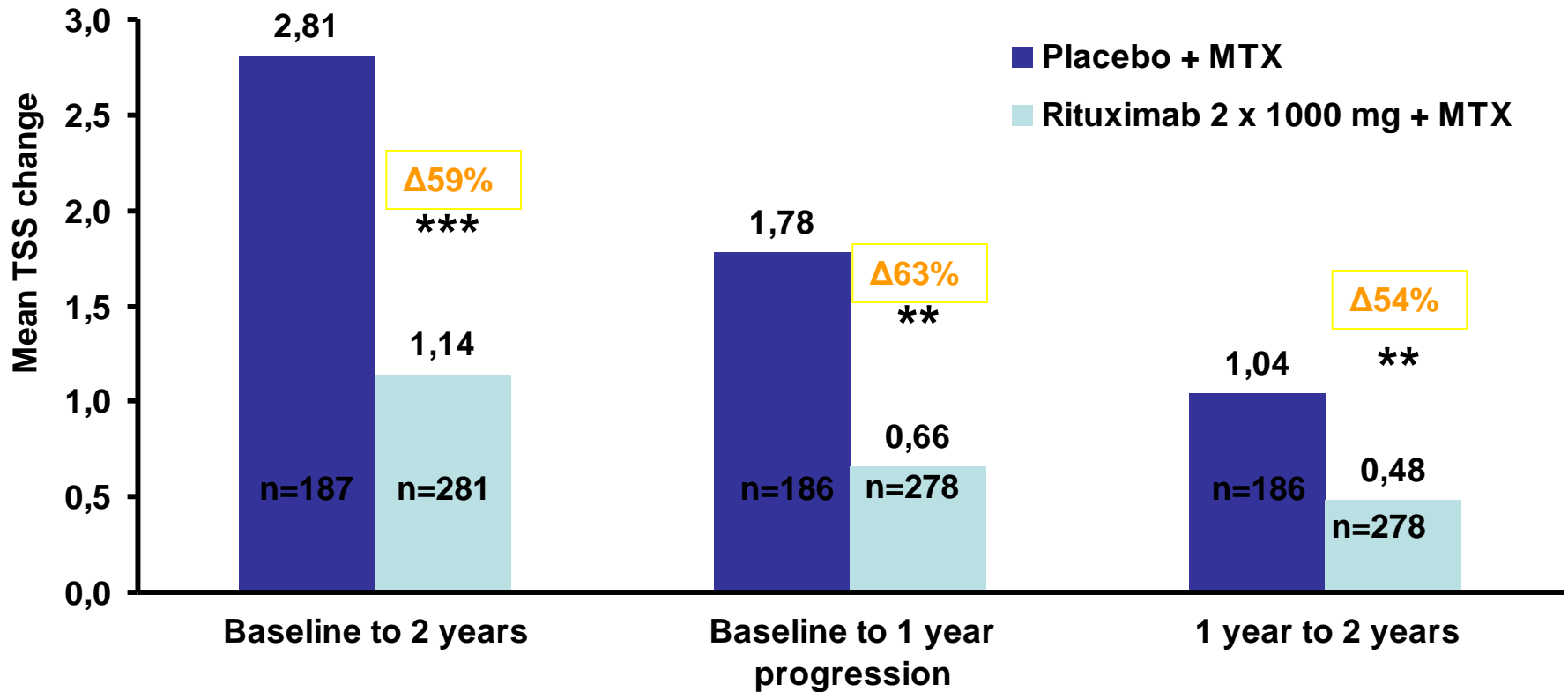
Μεγαλύτερη μείωση της δραστηριότητας νόσου σε κύκλους ανά 6 μήνες



No. of pts:	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104
Retreatment to target	231	228	222	218	210	209	200	198	197	191	193	171	125
PRN	226	245	234	223	217	220	209	201	202	195	190	187	185

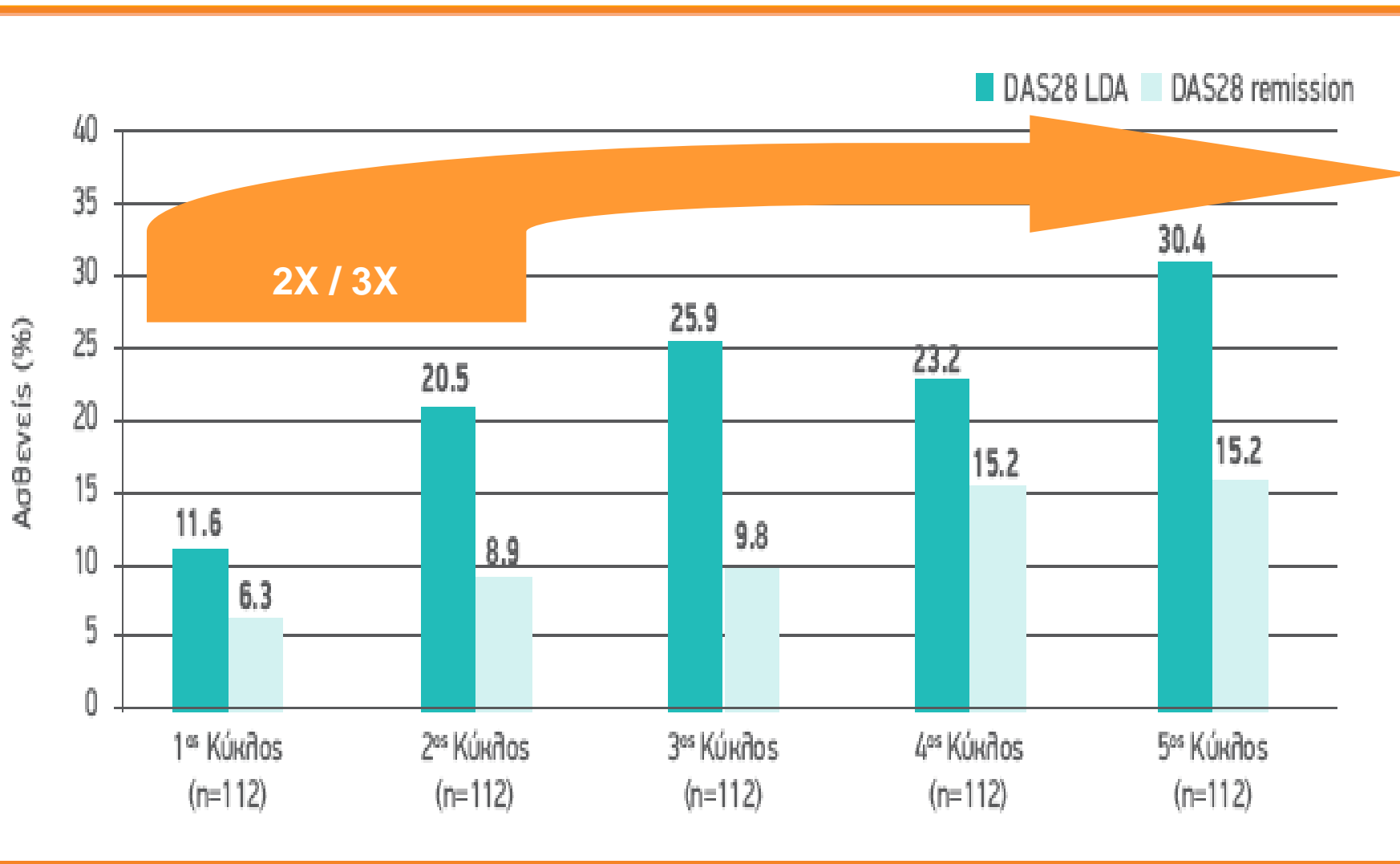
REFLEX 104w

η αναστολή στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης ξεκινά από την 24w και διατηρείται στα 2 χρόνια της μελέτης σε πληθυσμό TNF-IR



57% no progression

2X / 3X ΠΟΣΟΣΤΑ ΥΦΕΣΗΣ/LDA σε TNF-IR ΑΠΟ ΤΟΝ 4ο ΚΥΚΛΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑ



Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του Rituximab

➤ Αποσύνδεση της φαρμακοκινητικής με τη φαρμακοδυναμική του: εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της RA και εξατομικεύεται

- Χρόνος έναρξης δράσης: 4-16 εβδομάδες
- Χρόνος μέγιστης απόδοσης: 4-6 μήνες
- Διάρκεια απάντησης μετά από κάθε κύκλο: > 6 μήνες
- Χρόνος αποδοχής αναποτελεσματικότητας: 4-6 μήνες μετά από ένα πρώιμο 2ο κύκλο. Σύμφωνα με consensus statement της EULAR: ειδικά για οροαρνητικούς ασθενείς που δεν απάντησαν ικανοποιητικά, 24w μετά τον 1ο κύκλο αρκούν
- Χρόνος επιβίωσης: στα 2 έτη 61.8%
- Χρόνος έκπλυσης του φαρμάκου: 4-6 μήνες. Για εγκυμοσύνη 12 μήνες

Rituximab

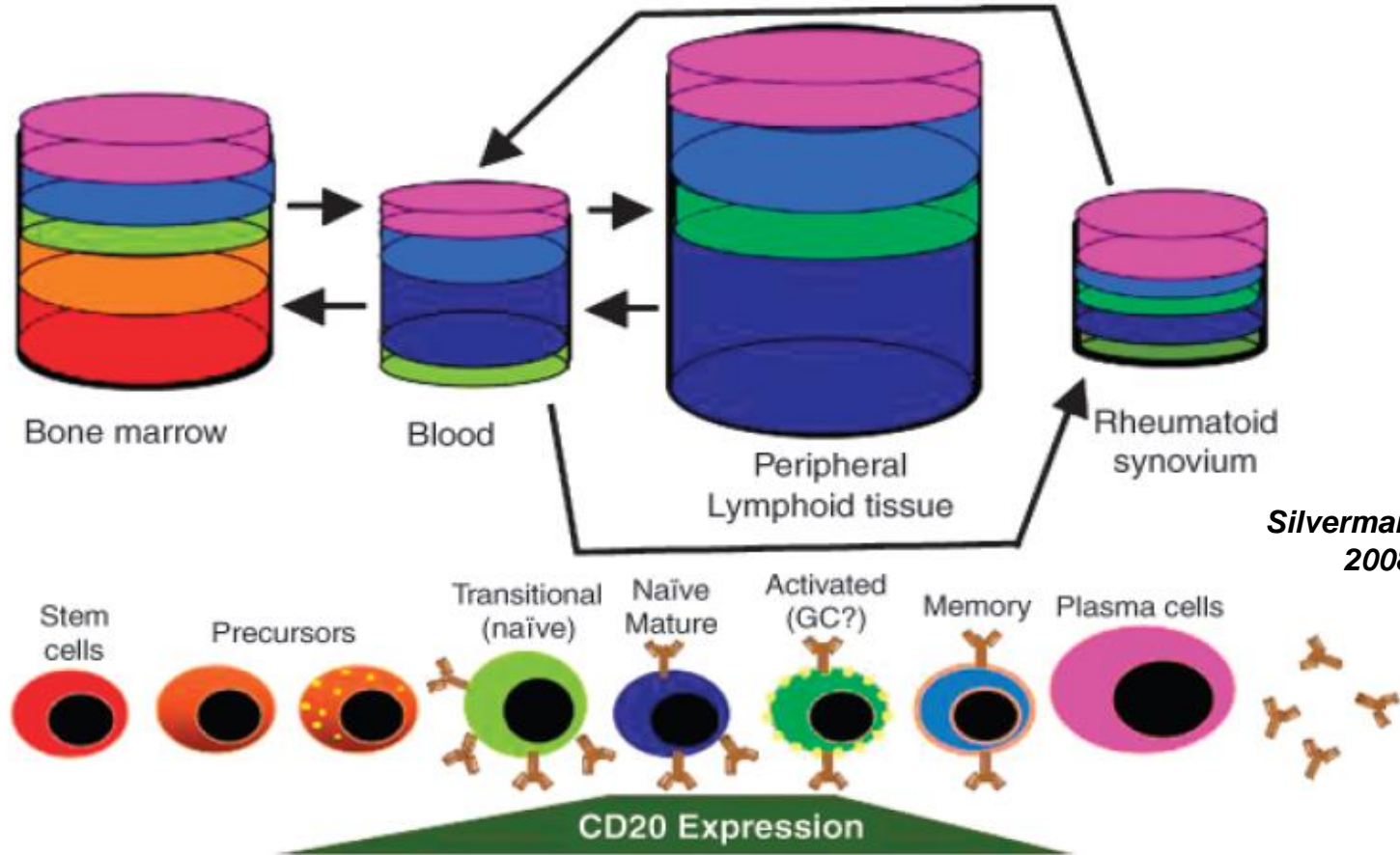
Παρατεταμένη και ενισχυμένη δράση σε κάθε νέο κύκλο

- Κάθε επόμενη μετά την 1^η δόση rituximab έχει το λιγότερο την ίδια ACR και EULAR απόκριση στη θεραπεία. Η διάρκεια δράσης κάθε κύκλου είναι ≥ 6 μ
- Το ποσοστό ασθενών με DAS28 < 2.6 διπλασιάζεται από τον 1^ο στον 5^ο κύκλο
- Βελγικό Registry: σε 16w 82% πετυχαίνουν good-moderate EULAR resp. DAS28 < 3.2 την 16^η βδομάδα μετά τον 1^ο κύκλο στο 23% ασθενών, και μετά το 2^ο κύκλο στο 32%. Γαλλική κοόρτη: παραμονή στο RTX 61.8% στα 2 χρόνια
- Στην επανεποίκηση του αίματος από CD20 B-κύτταρα γίνεται «ανοσολογική επαναφορά», καθώς αλλάζουν οι αναλογίες naïve προς μνημονικά B-κύτταρα οδηγώντας αργά σε αντικατάσταση των αυτοαντιδραστικών B-πληθυσμών
- Με τους επαναλαμβανόμενους κύκλους RTX κερδίζεται μετά από βδομάδες και μήνες, μια νίκη σε μακρόχρονο πόλεμο φθοράς, με την παρεμπόδιση εισόδου «ενισχύσεων» από παθολογικά B-κύτταρα στο «πεδίο της μάχης»: τον αρθρικό υμένα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

RA: Διαρκής κίνηση αυτοδραστικών Β-κυττάρων

από τον μυελό των οστών στα περιφερικά λεμφικά όργανα και τον προσβεβλημένο αρθρικό υμένα, μέσω της ροής στα αιμοφόρα αγγεία

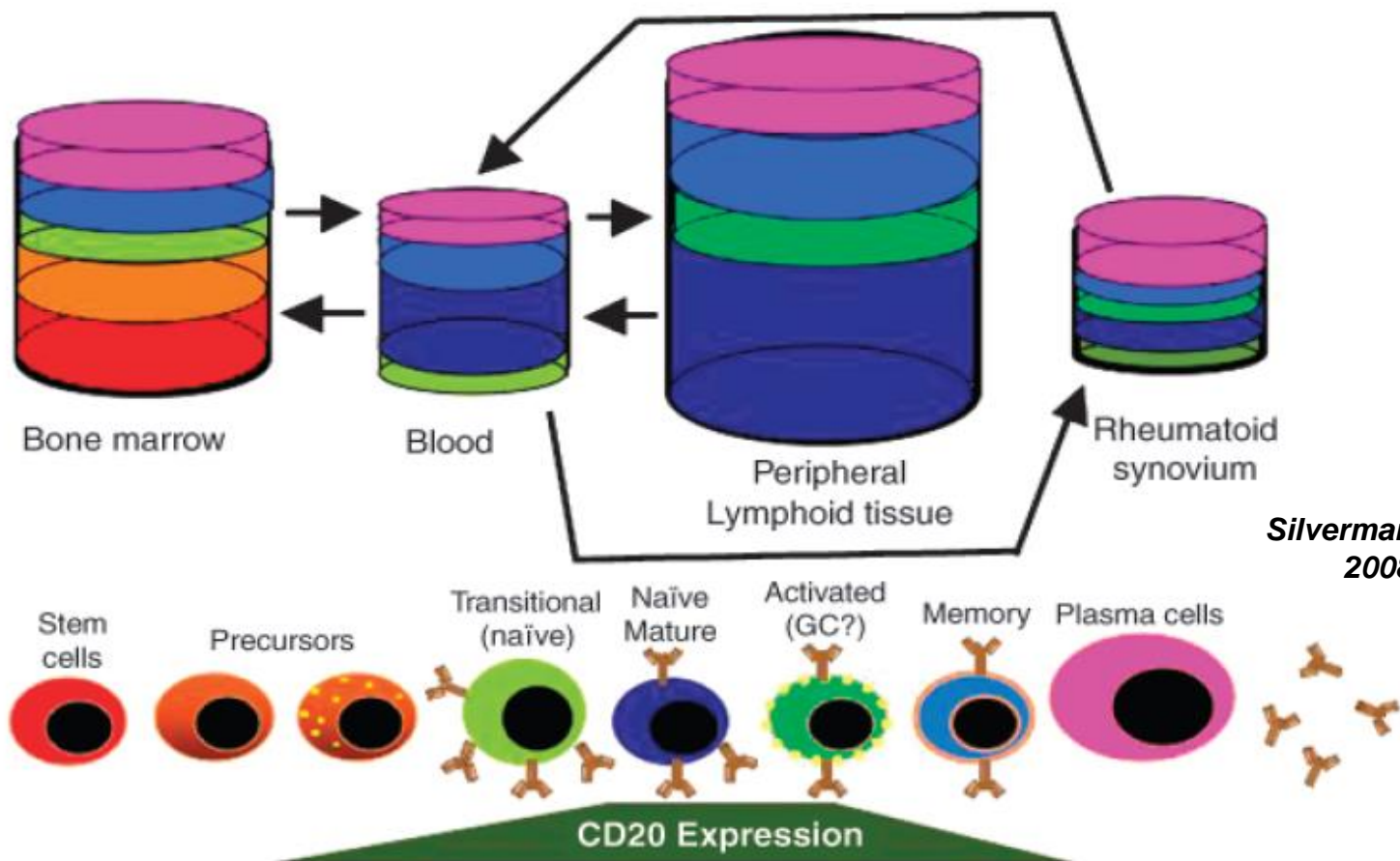


*Silverman, Immun Rev
2008;223:175-185*

Στην επανεπείχιση του αίματος από CD20 Β-κύτταρα γίνεται «ανοσολογική επαναφορά», καθώς αλλάζουν οι αναλογίες naïve προς μνημονικά Β-κύτταρα οδηγώντας αργά σε αντικατάσταση αυτοαντιδραστικών Β-πληθυσμών

RA: Διαρκής κίνηση αυτοδραστικών Β-κυττάρων

από τον μυελό των οστών στα περιφερικά λεμφικά όργανα και τον προσβεβλημένο αρθρικό υμένα, μέσω της ροής στα αιμοφόρα αγγεία



*Silverman, Immun Rev
2008;223:175-185*

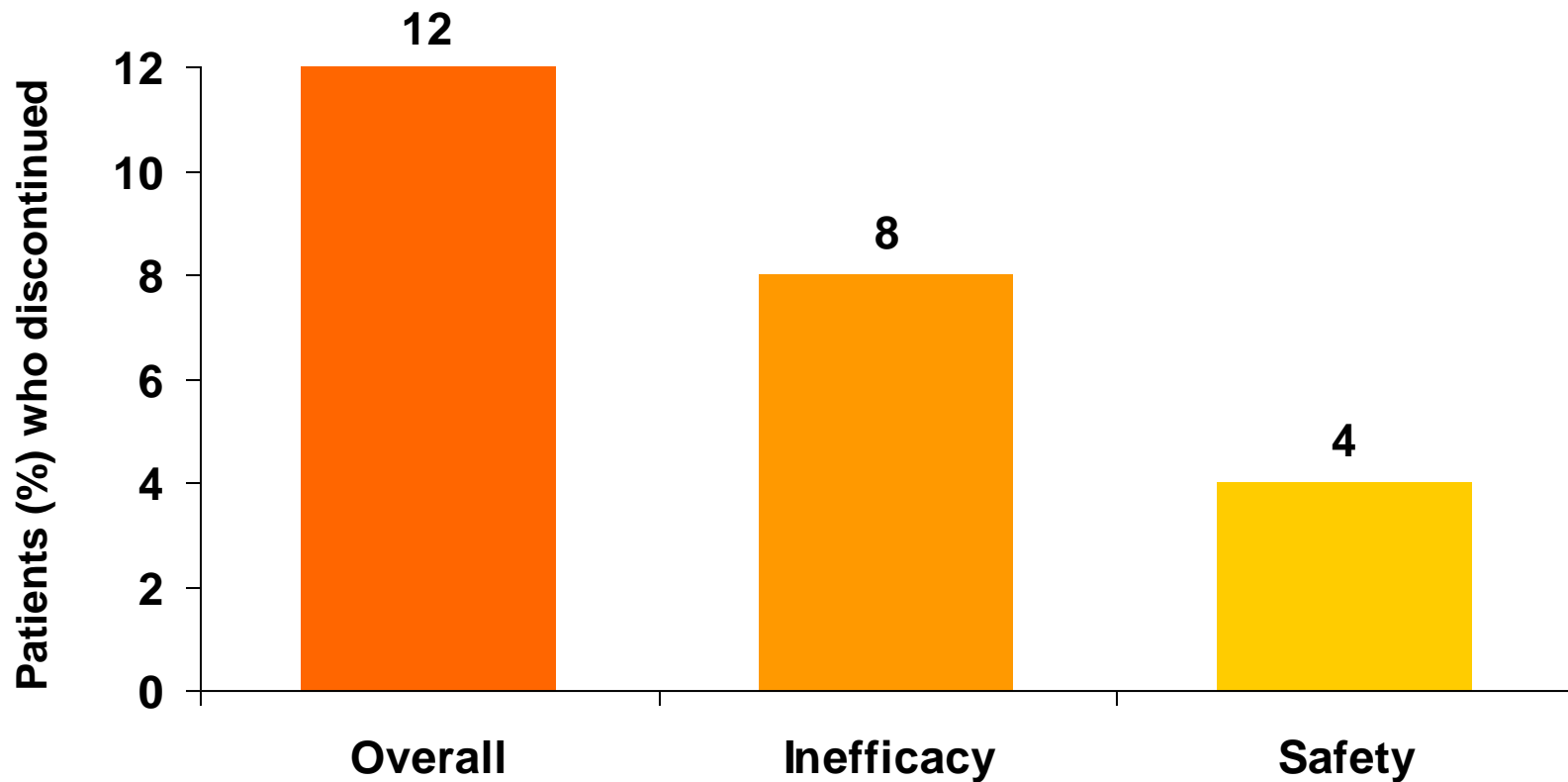
Με τους επαναλαμβανόμενους κύκλους RTX κερδίζεται μετά από βδομάδες και μήνες, μια νίκη σε μακρόχρονο πόλεμο φθοράς με την παρεμπόδιση εισόδου «ενισχύσεων» από παθολογικά Β-κύτταρα στο «πεδίο της μάχης»: τον αρθρικό υμένα

Rituximab

Παρατεταμένη και ενισχυμένη δράση σε κάθε νέο κύκλο

- Χρησιμοποιώντας αυτή τη θεραπεία στους οροθετικούς ασθενείς μας έχουμε τη μεγαλύτερη πιθανότητα απάντησης. Ασθενείς με θετικά RF ή/και anti-ccp και IgG πάνω από τα φυσιολογικά όρια (SMART study), έχουν 85% πιθανότητα να έχουν μέτρια ή καλή κατά Eular απάντηση και 23% πιθανότητα DAS28<3.2 ήδη από τον 1^ο κύκλο
MIRA registry Sellam, Arthr and Rheum 2011;63(4):933-938
- Όχι μόνο διατήρηση αλλά αύξηση έντασης αποτελέσματος σε κάθε νέο κύκλο
Rheumatology 2010;49(9):1683-93 Keystone, Abstract 321, ACR 2010
- Βελτίωση της φυσικής λειτουργίας και διατήρησή της σε κάθε κύκλο.
- Ο μόνος βιολογικός παράγοντας που έχει αποδείξει αναστολή της ακτινολογικής βλάβης σε TNF-IR πληθυσμό, ήδη από τις 24w και σε βάθος χρόνου (REFLEX study)
- Ο μόνος βιολογικός παράγοντας που η συχνότητα χορήγησης «ράβεται» στις ανάγκες του κάθε ασθενή σε βάθος χρόνου εφαρμόζοντας treatment to target strategy

MIRA registry: μικρά ποσοστά διακοπής του φαρμάκου



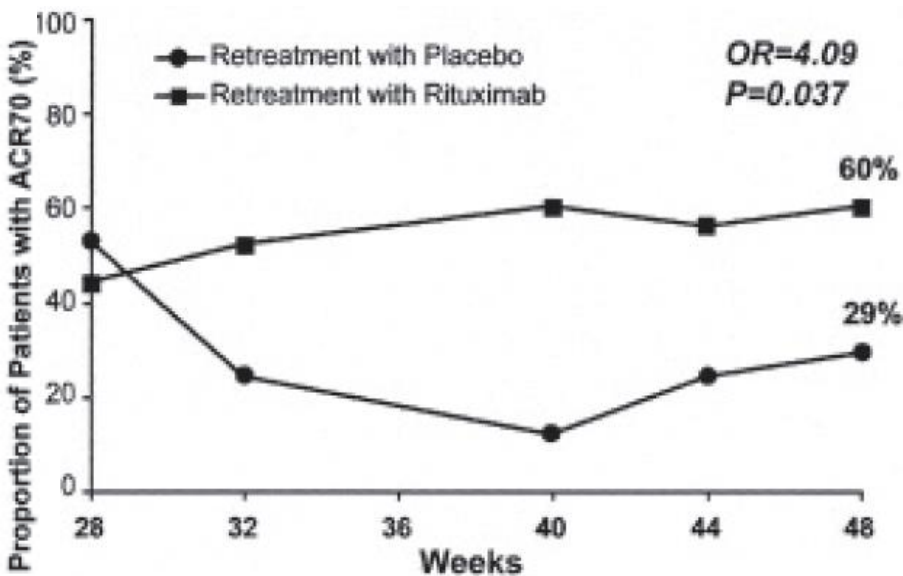
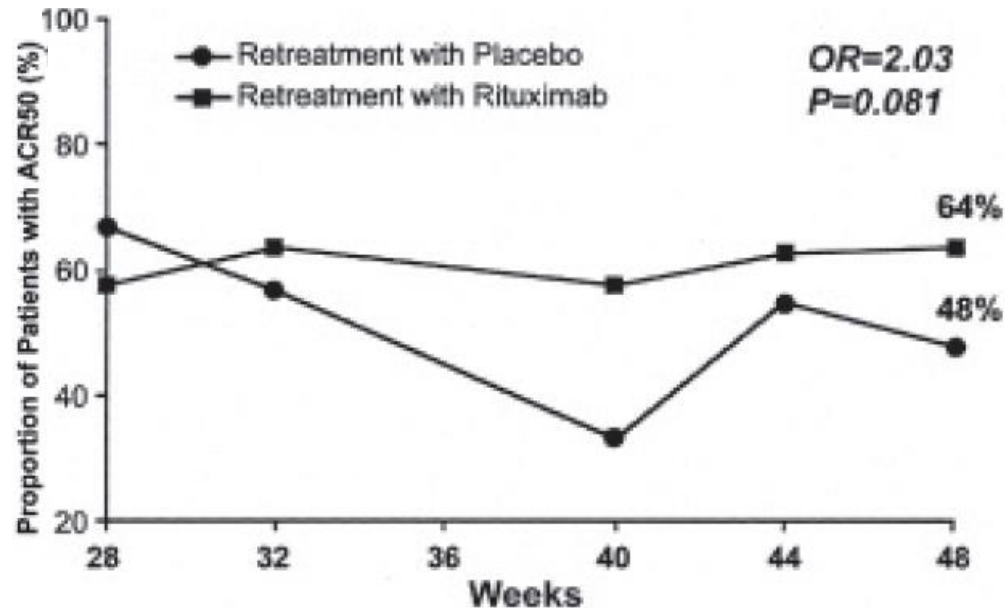
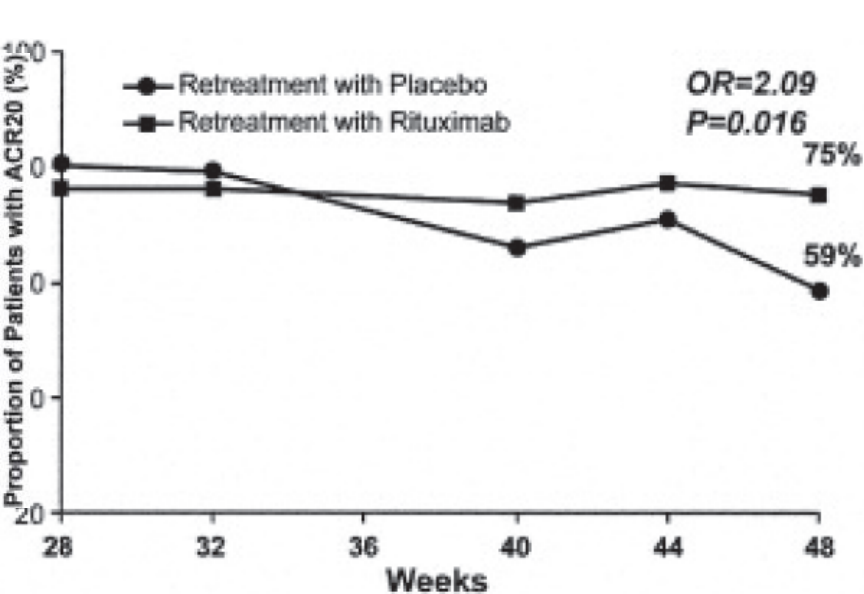
N=401. Median follow-up time: 40 weeks

Safety discontinuations: infusion reactions (n=6); infections (n=4); other (n=7)

Deaths: after pneumonia following a hip fracture (n=1)

Lost to follow-up: n=15 (3.7%)

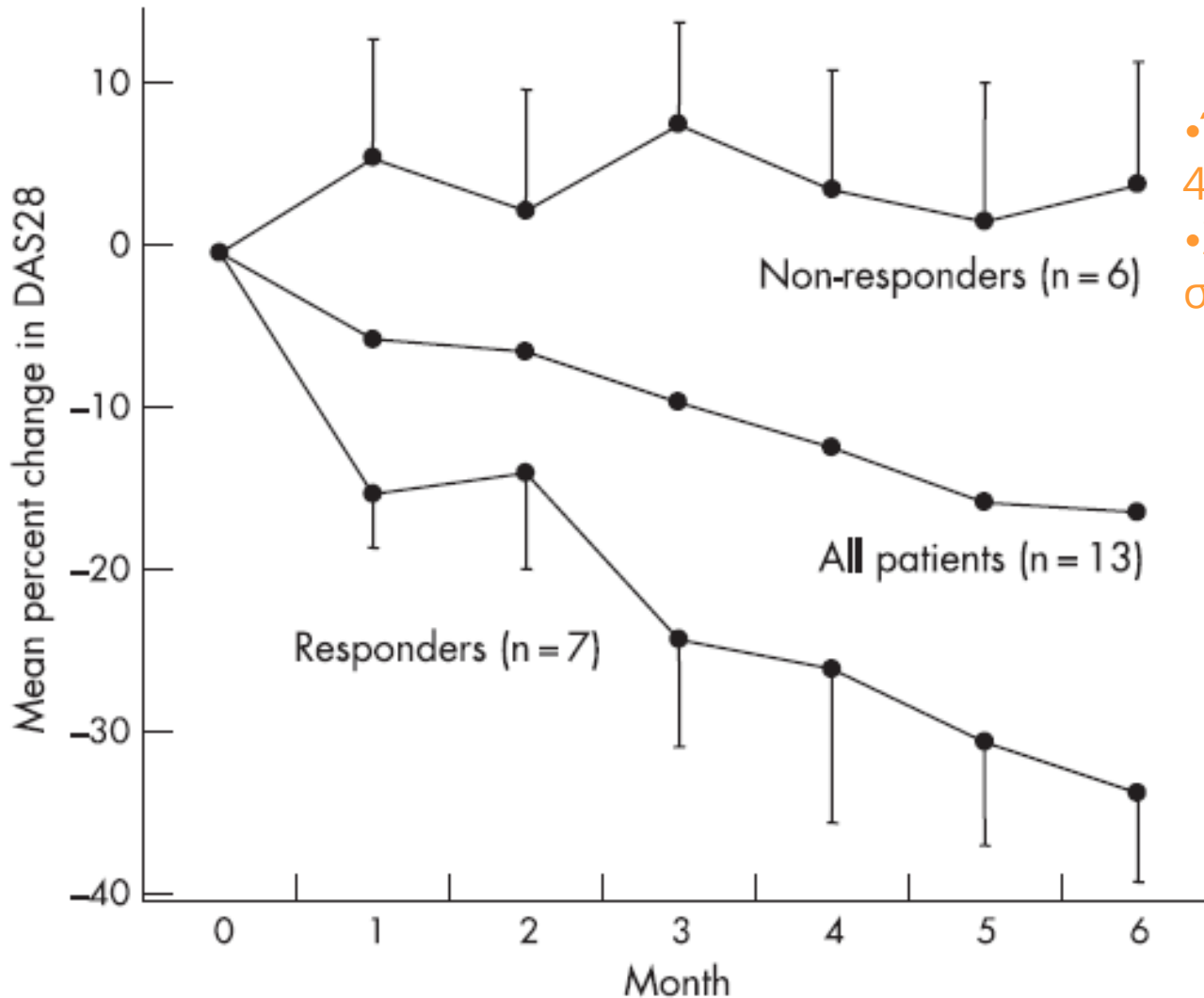
Τι θα συμβεί 48 εβδομάδες μετά τον 1^ο κύκλο στους ασθενείς που στις 24w θα λάβουν ή όχι 2^ο κύκλο-SUNRISE TRIAL



- Οι ασθενείς που δεν έκαναν 2^ο κύκλο RTX στις 24w, αρχίζουν να χάνουν την αποτελεσματικότητα του 1^{ου} κύκλου από τις 32 εβδομάδες

Μελέτη ARISE

time course of clinical response

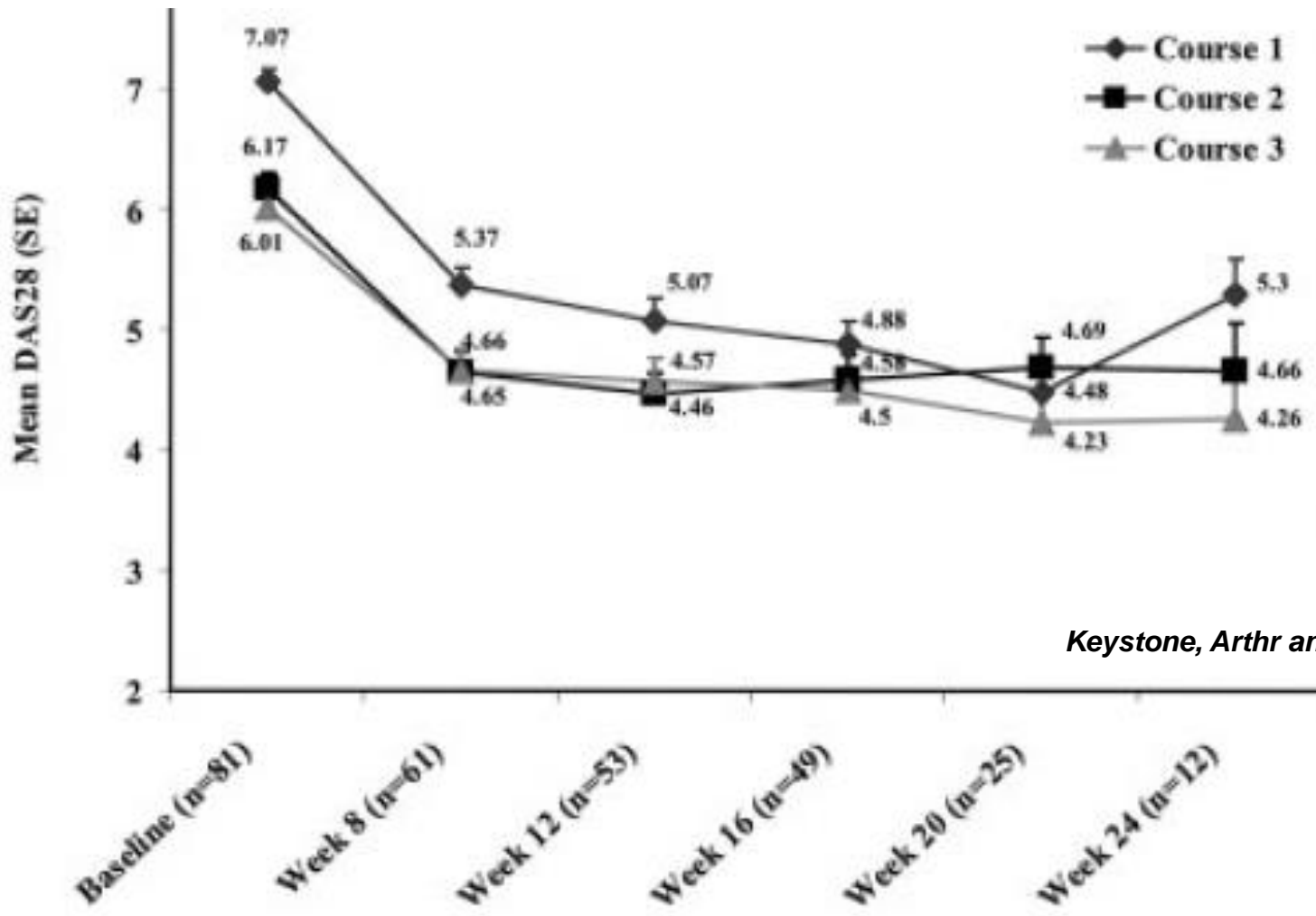


- Έναρξη βελτίωσης στις 4w στην ομάδα RTX.
- Συνεχής μείωση του DAS στην πορεία του χρόνου

• Χωρίς IV methylprednisilone ως premedication

Μέση τιμή DAS28 σε σχέση με το χρόνο σε 3 διαδοχικούς κύκλους

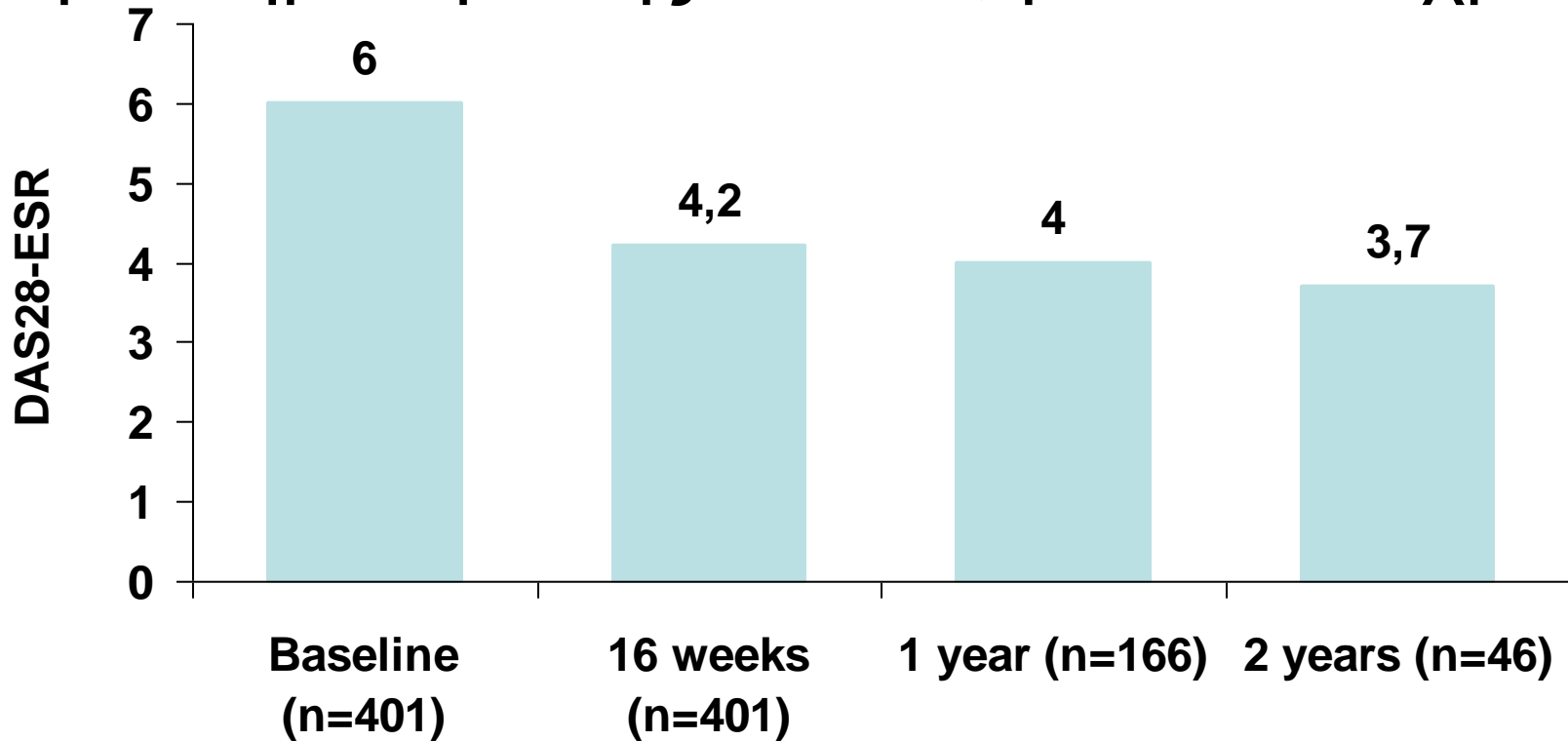
Σε κάθε διαδοχικό κύκλο παρατείνεται και εντείνεται η δράση του Rituximab



Keystone, Arthr and Rheum 2007, 3896-3908

MIRA registry:

Το Rituximab προσφέρει σταθερή μείωση στη δραστηριότητα της νόσου , μέσα στον χρόνο



Multiples course of rituximab: 2 (n=224); 3 (n= 104)

Median time to retreatment: after first course, 35 weeks; after second, 42 weeks

EULAR good/moderate response: 82%