

**«ΑΝΤΙΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ:
ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ»
ΘΕΡΑΠΕΥΟΝΤΑΣ ΙΦΝΕ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ

- 
- ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

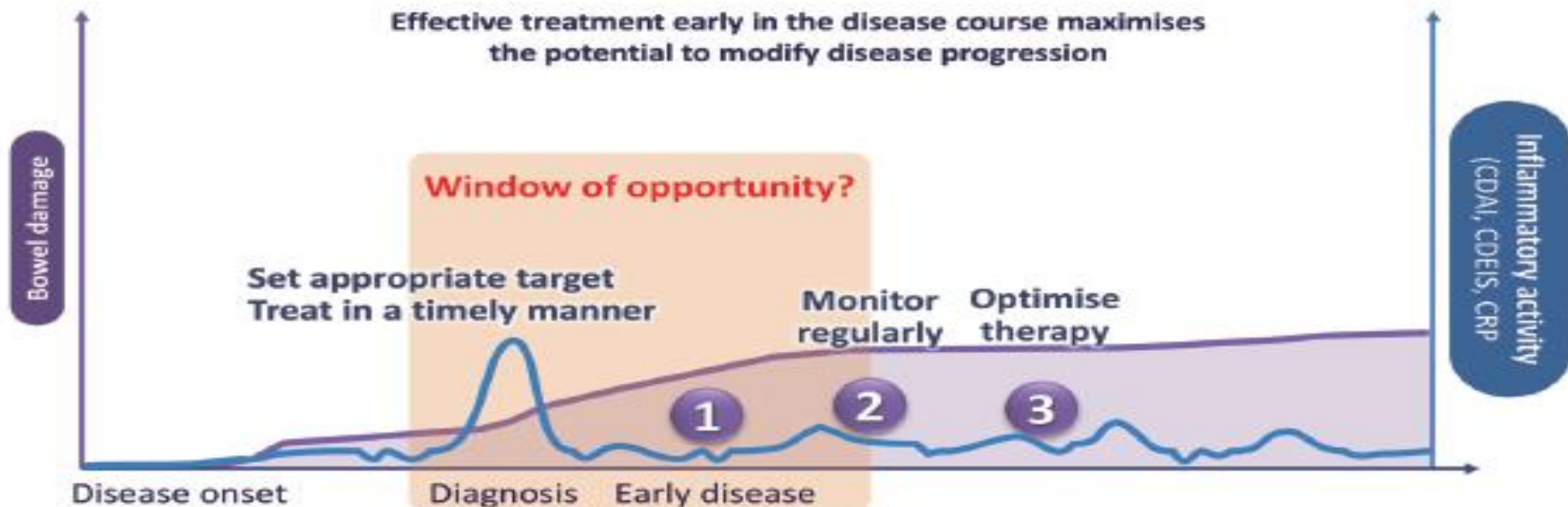
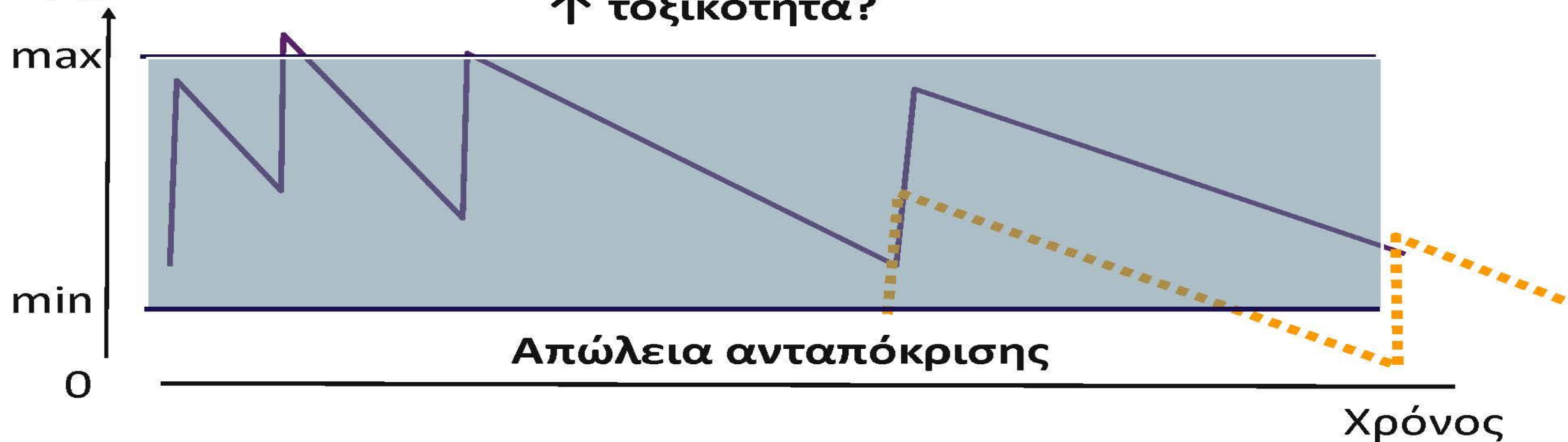


Figure 5. Window of opportunity for timely intervention in Crohn's disease before development of complications and bowel damage. Incorporating treat-to-target principals and therapeutic drug monitoring has the potential to slow disease progression and prevent damage. Adapted from [2,3].

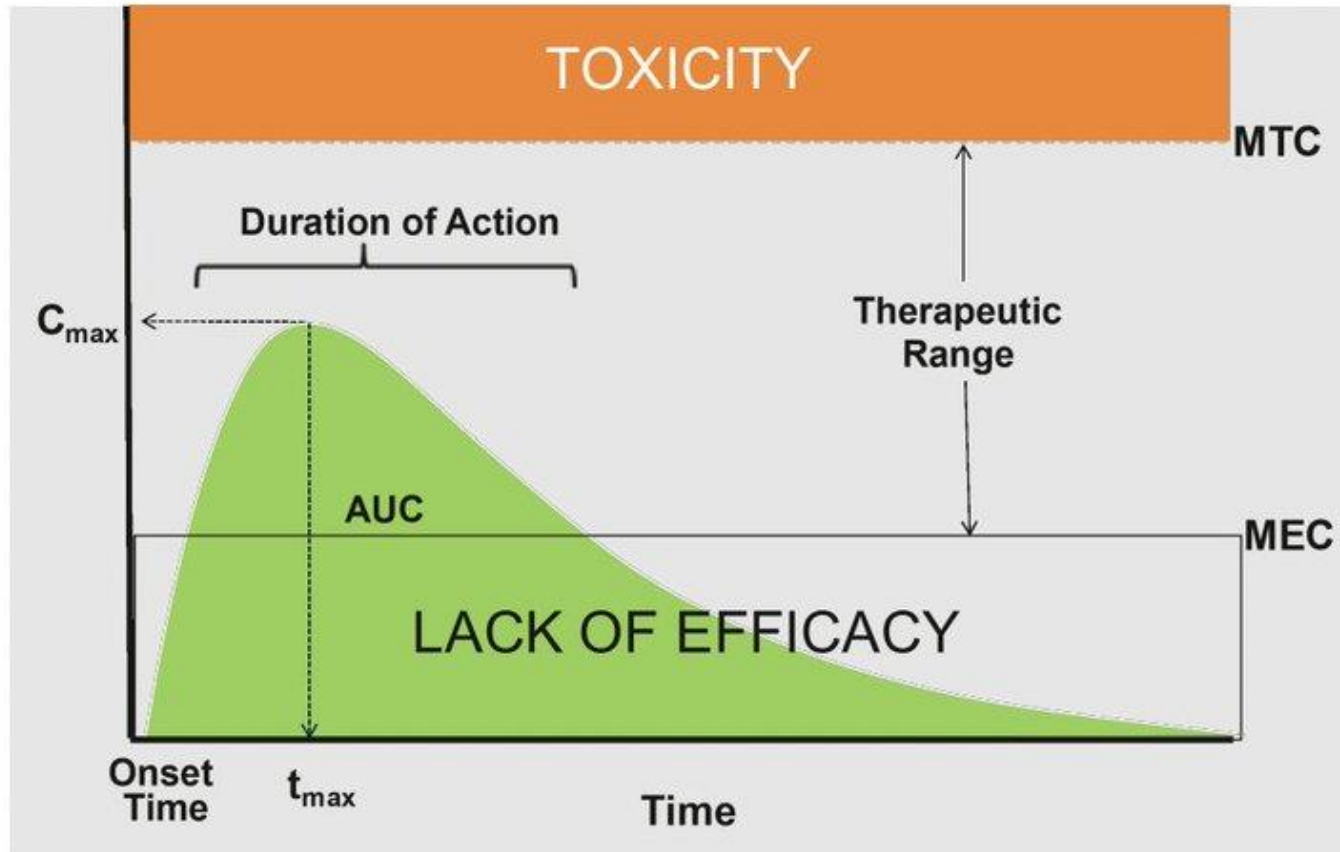
CDAI, Crohn's disease activity index; CDEIS, Crohn's disease endoscopic index of severity; CRP, C-reactive pro

Θεωρία του θεραπευτικού παραθύρου

Συγκέντρωση φαρμάκου
μg/mL



Pharmacokinetic Principles



AUC = area under the curve

C_{max} = maximum concentration

MEC = minimum effective concentration

MTC = maximum tolerated concentration

t_{max} = time to C_{max} .

Clarifying Points for IBD:

- Timing matters
- Bowel inflammation matters!
- We are measuring serum level of drug
- We are not measuring:
 - ✓ tissue level of drug
 - ✓ serum level of substrate/target
 - ✓ stool/urine "clearance" levels of drug
 - ✓ active metabolites

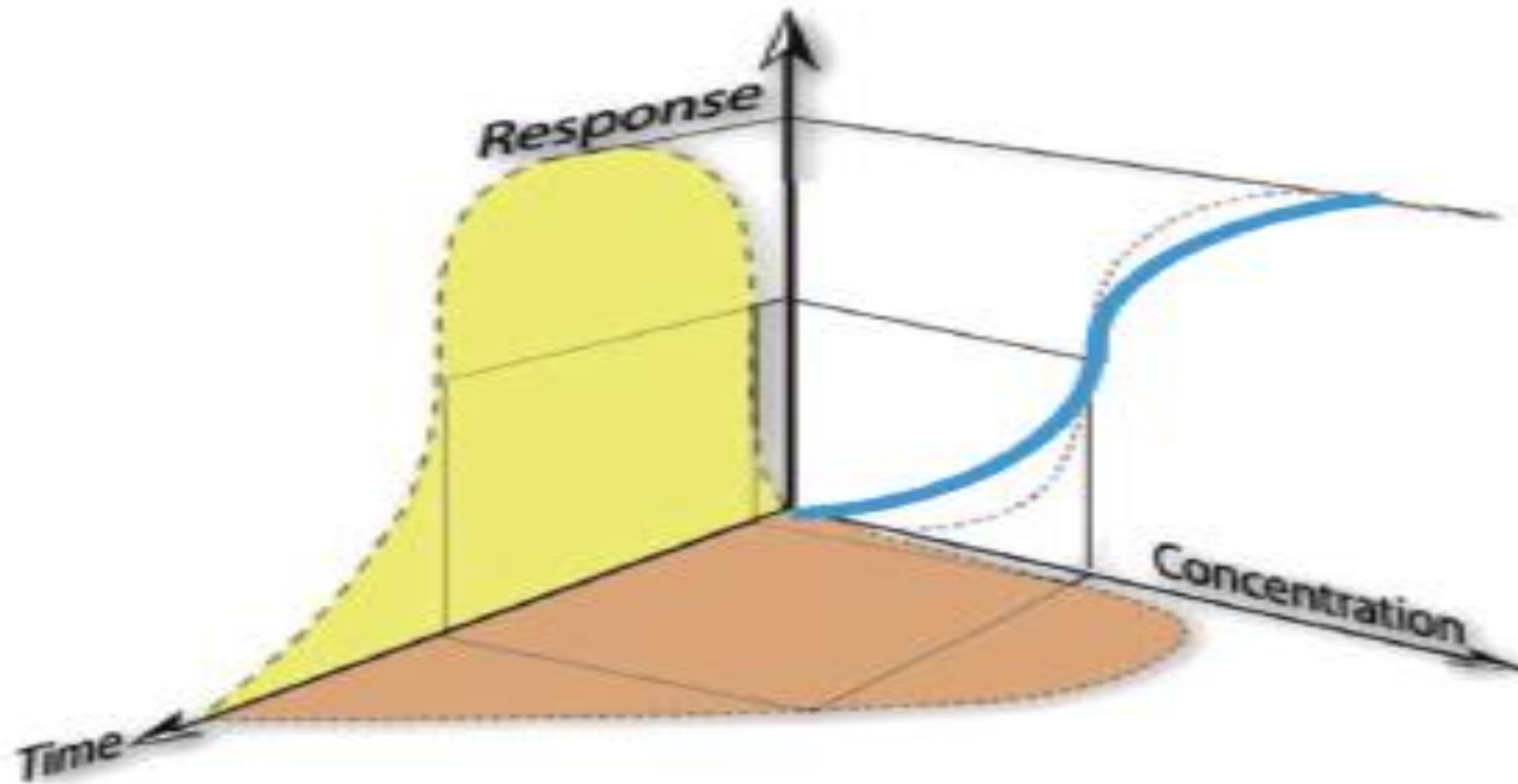


Figure 1. Inter-relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. The brown curve represents the concentration-time relationship (pharmacokinetics). The yellow curve represents the response-time relationship (pharmacodynamics). The sigmoid curve represents the concentration-response relationship (pharmacokinetics / pharmacodynamics). Reproduced

TDM: EVIDENCE BASED ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΟ ΟΦΕΛΟΣ

- Συστηματική ανασκόπηση
- 3 RCTS, 6 observational
- **Bias...**

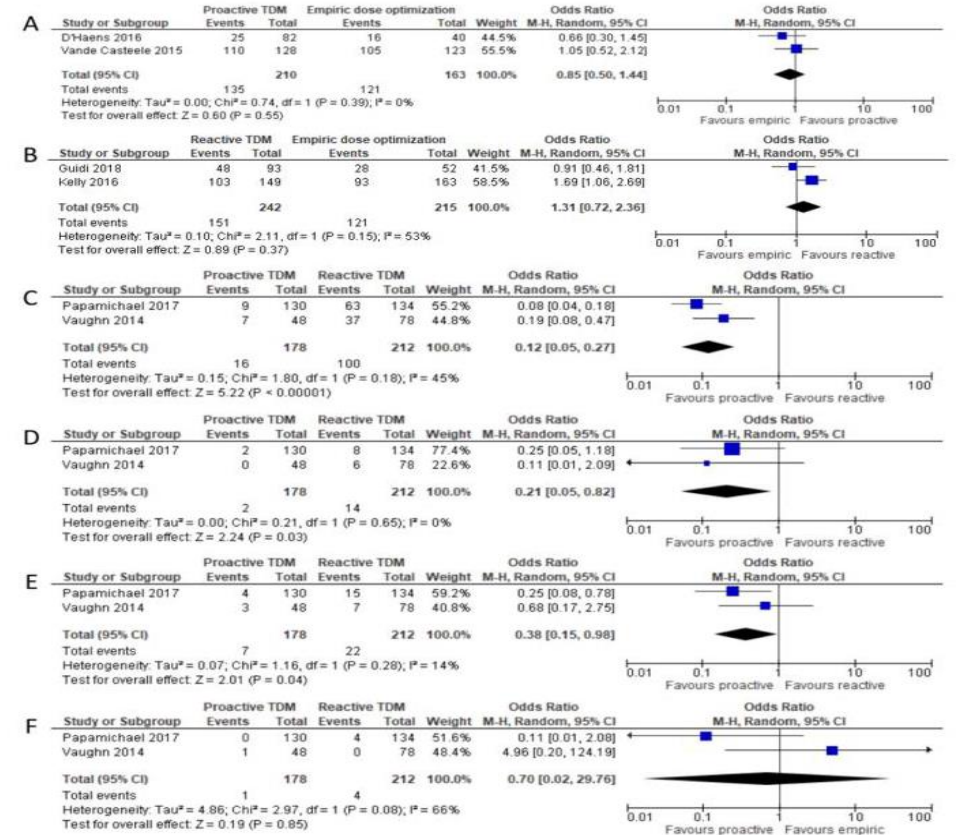
-TDM και κλινική ύφεση → □

-TDM (reactive) και κόστος → ✓

-TDM (proactive) και διακοπή φαρμάκου → ✓

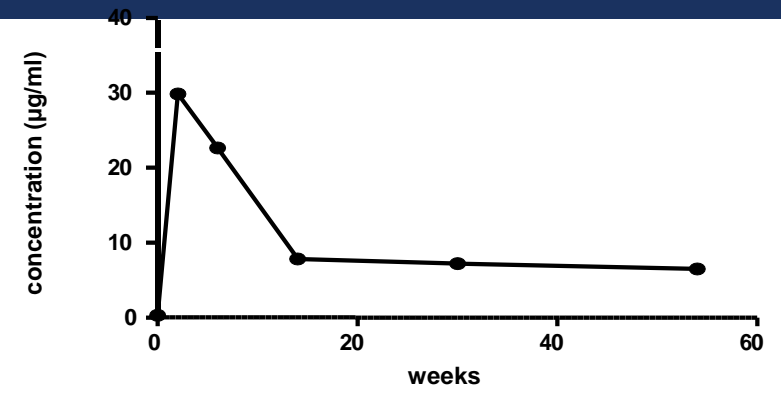
-TDM και ενδοσκοπική ύφεση → □

-TDM και χειρουργεία → □

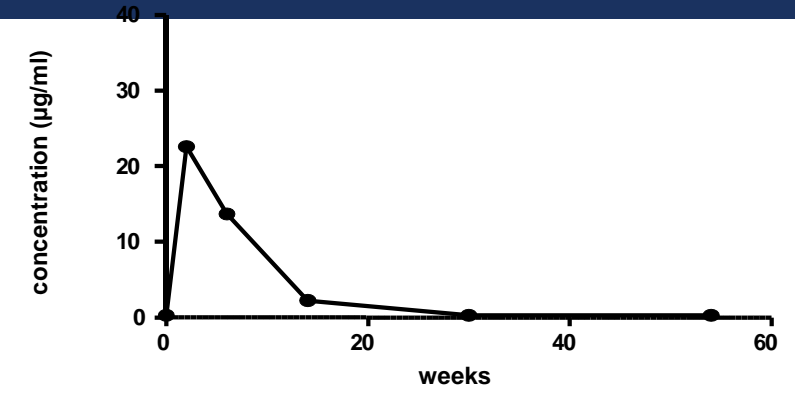


TROUGH LEVEL PROFILES OF IBD PATIENTS RECEIVING IFX THERAPY

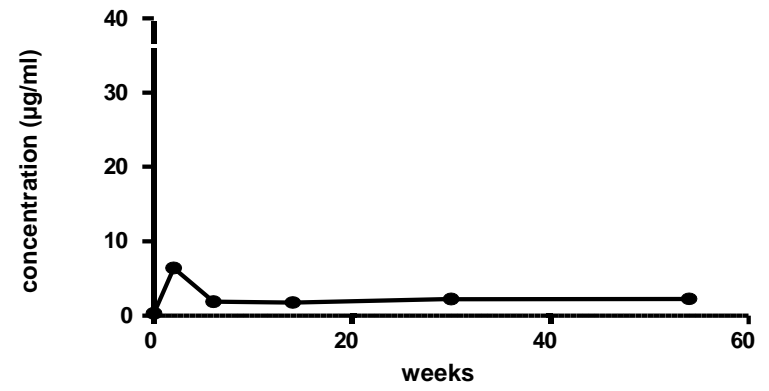
patient ID 139



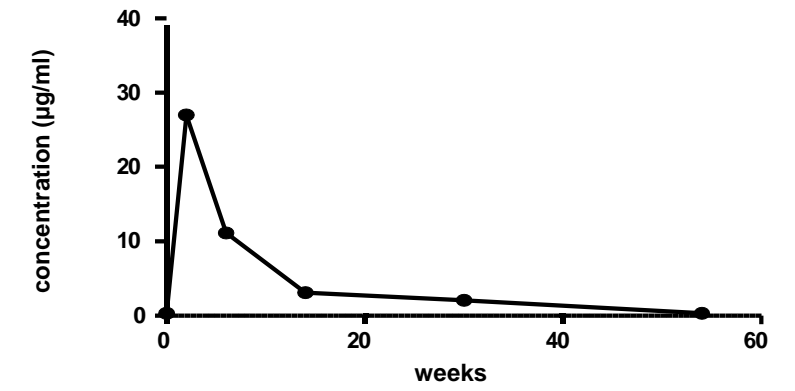
patient ID 4757



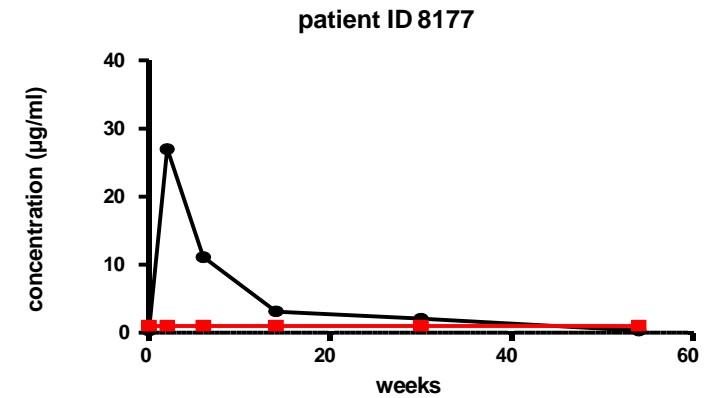
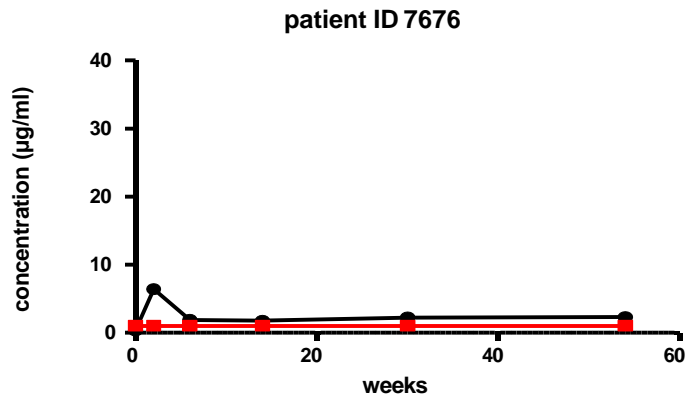
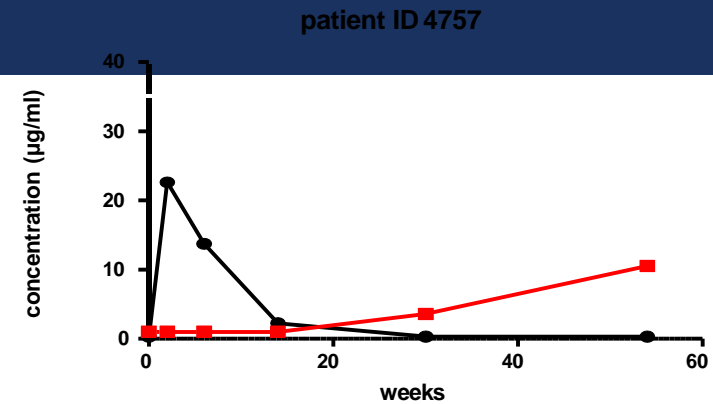
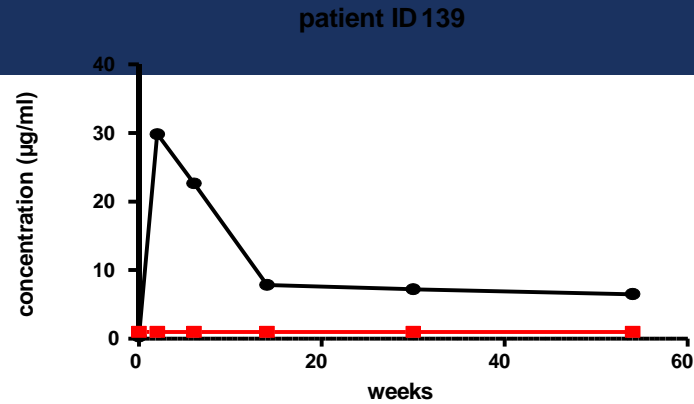
patient ID 7676



patient ID 8177



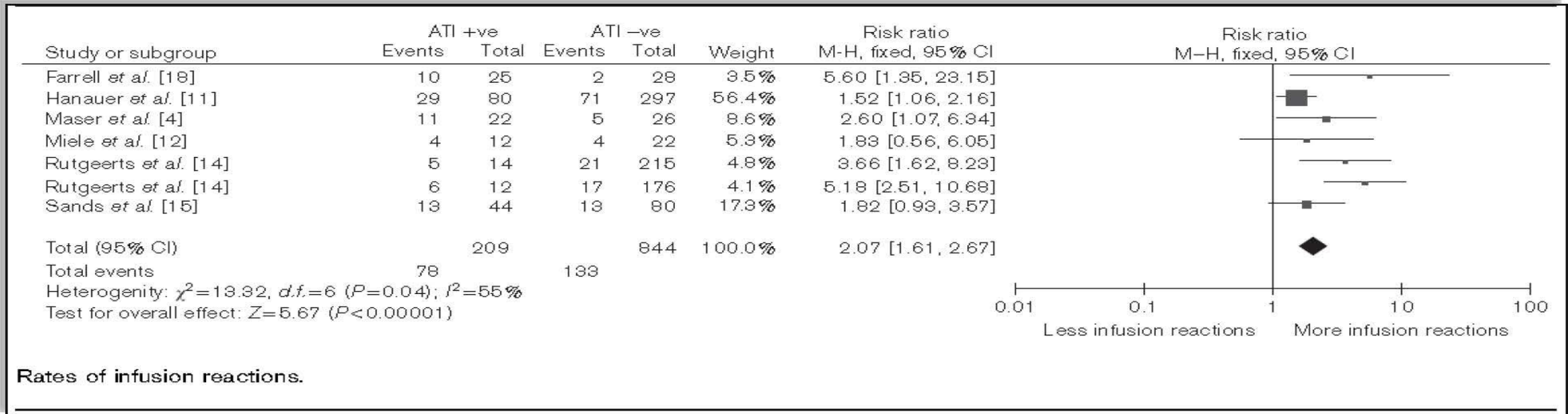
TROUGH LEVEL PROFILES OF IBD PATIENTS RECEIVING IFX THERAPY



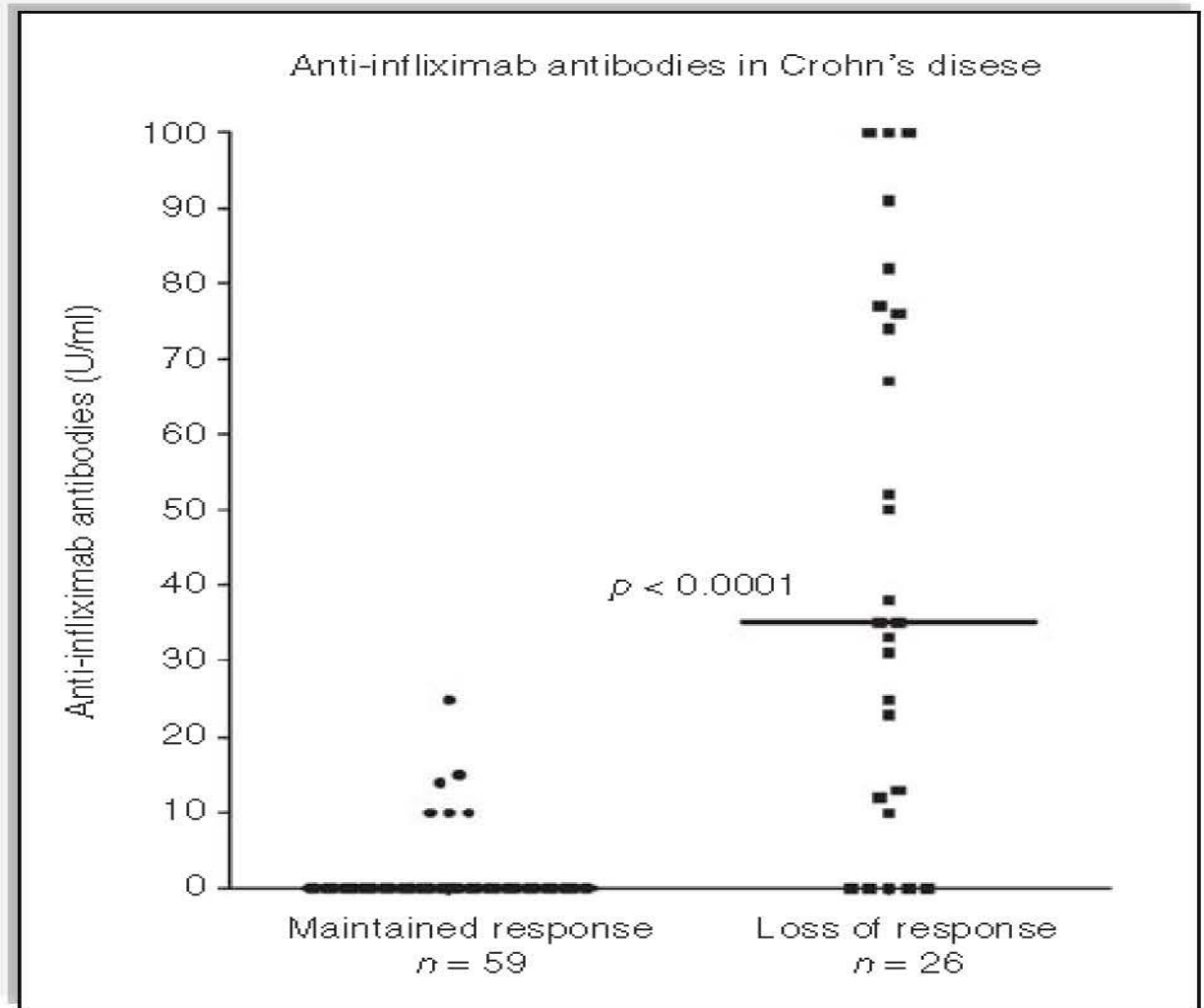
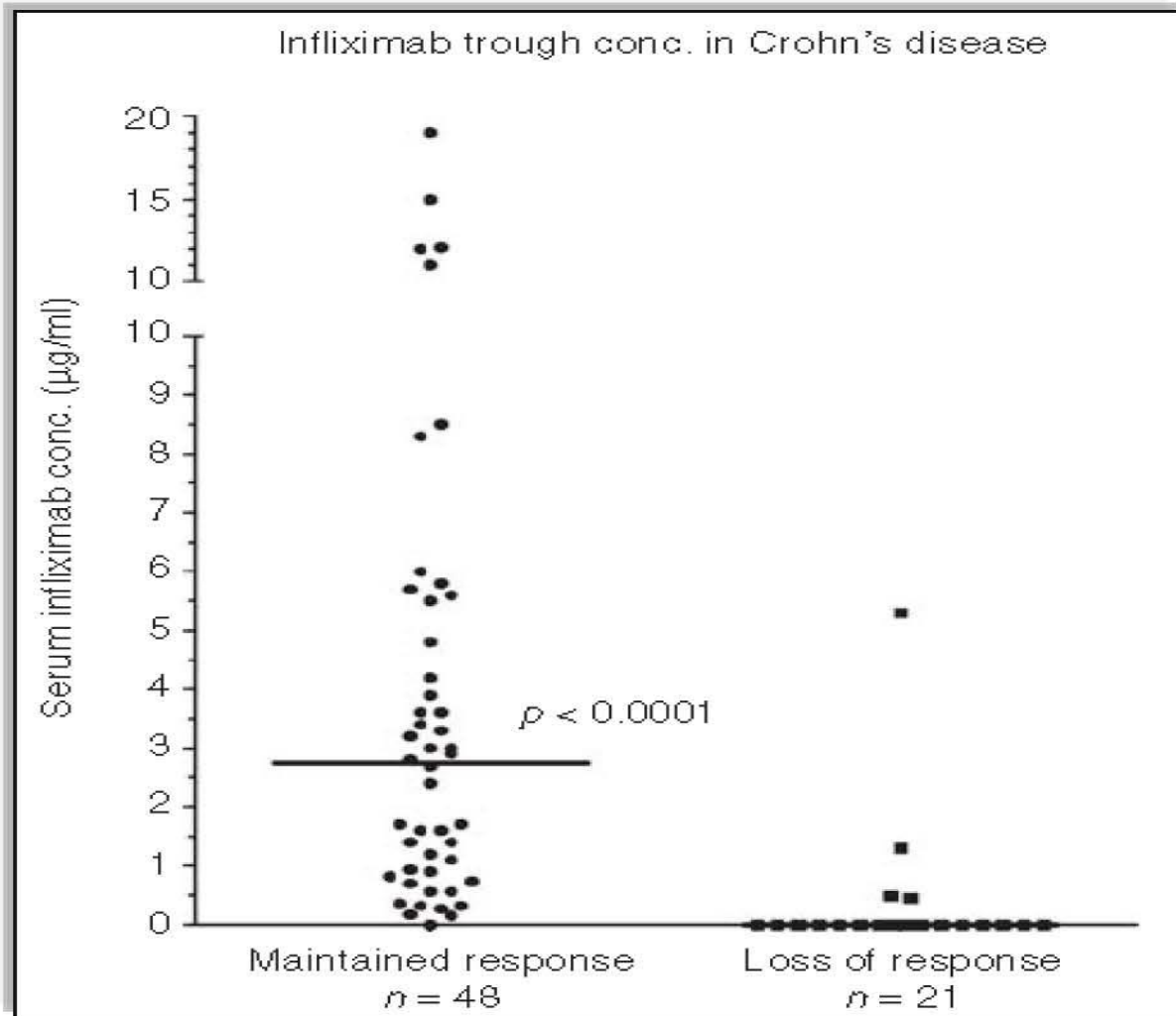
Trough levels = black lines

antibodies towards IFX: red lines

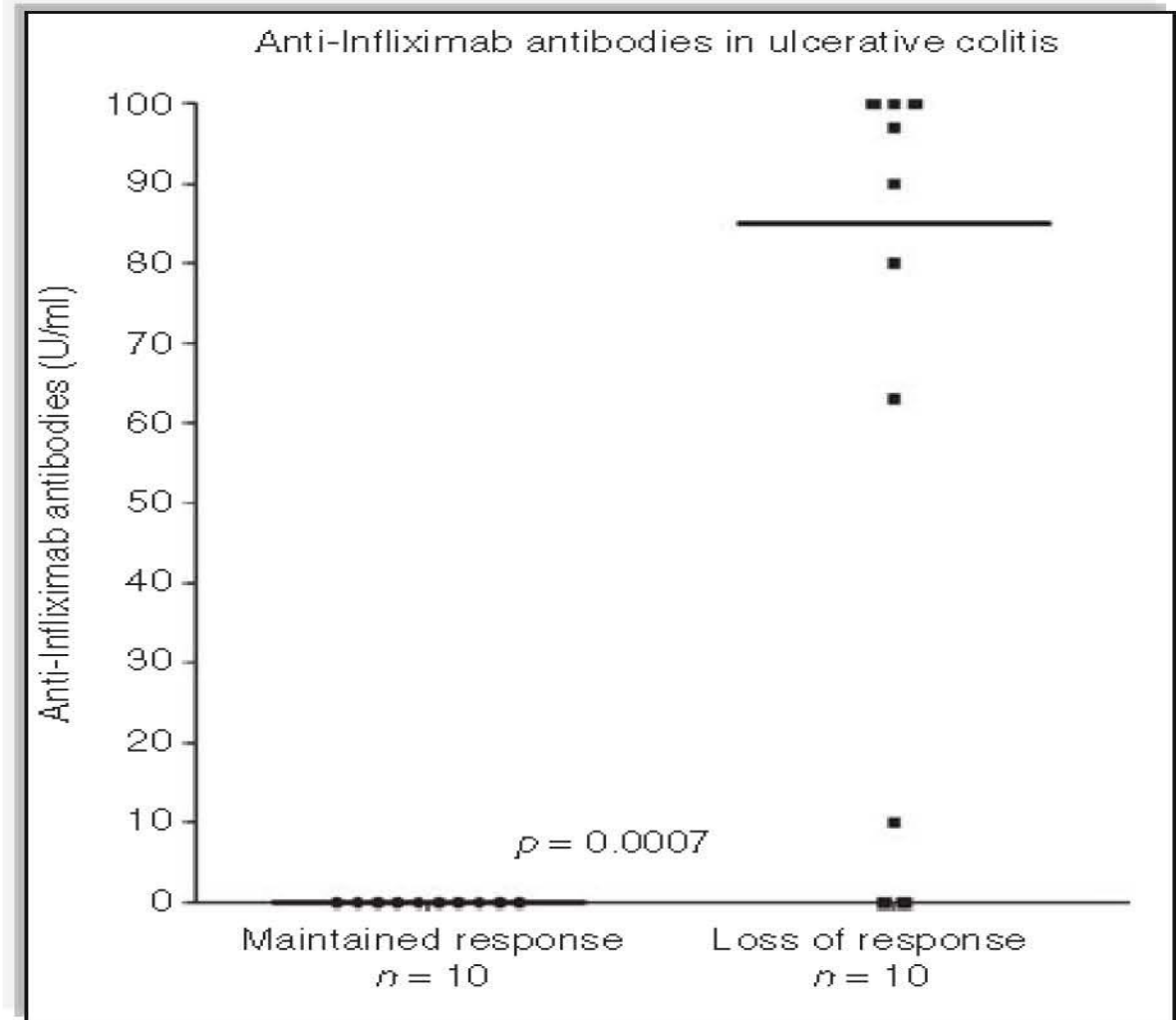
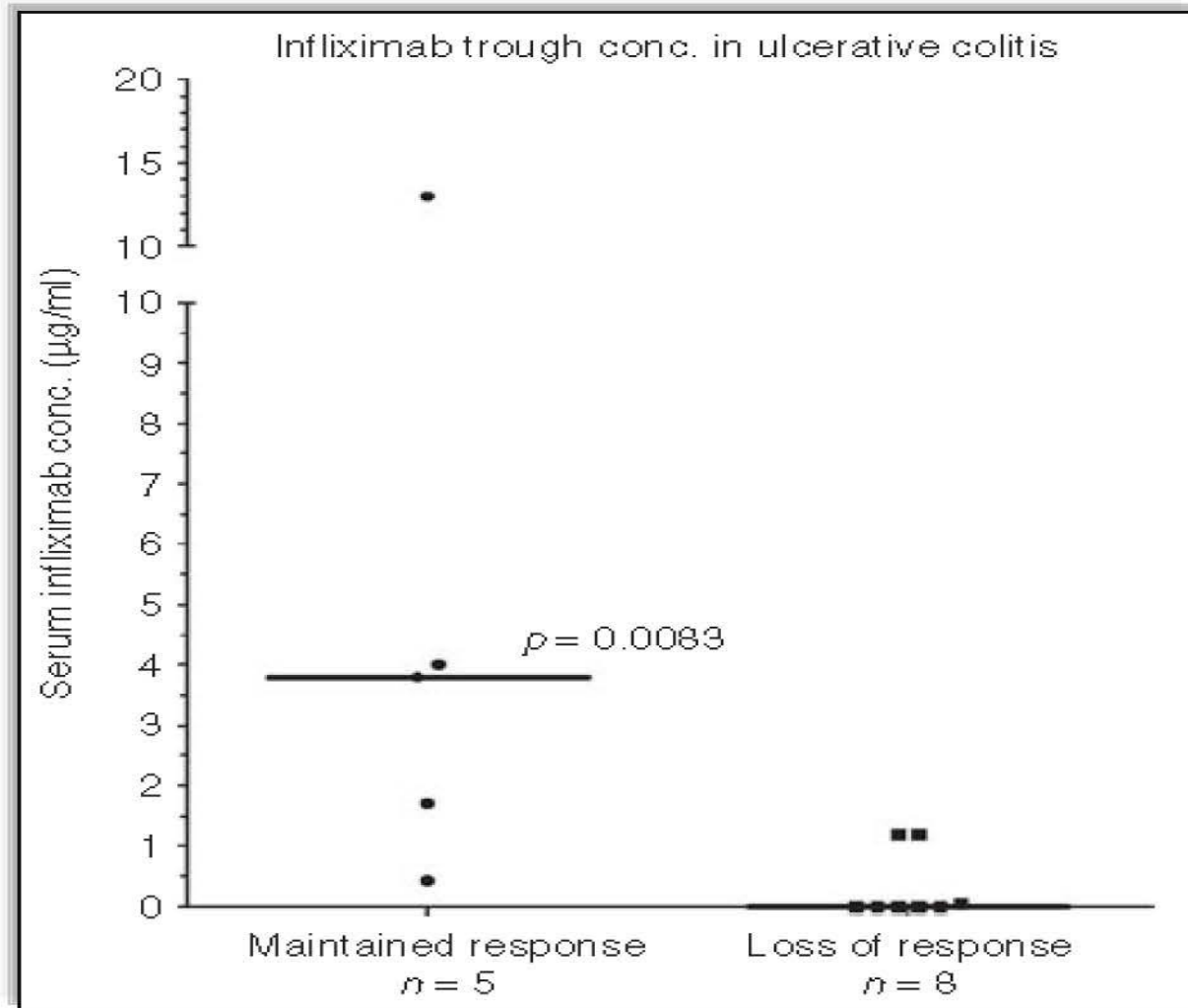
Συσχέτιση ATI με infusion reactions



Συσχέτιση ΑΤΙ και ↓ επιπέδων IFX με απώλεια ανταπόκρισης

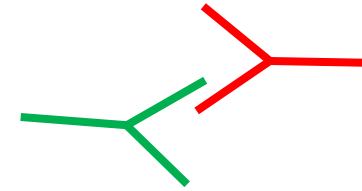
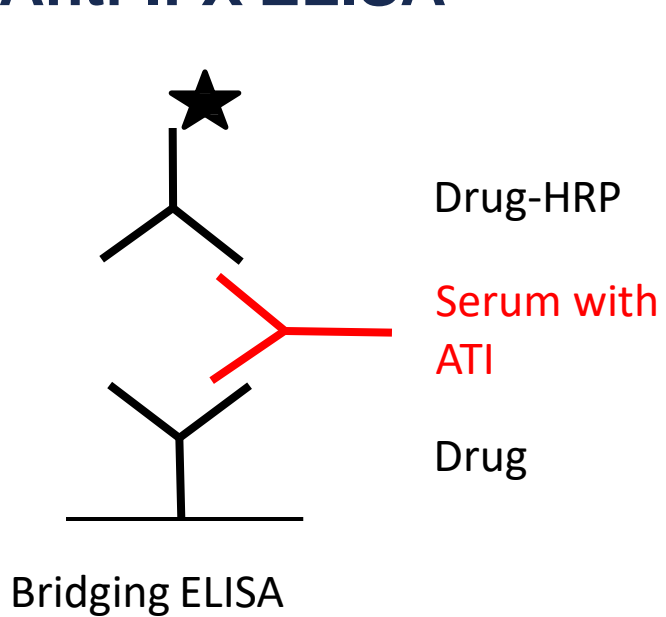


Συσχέτιση ΑΤΙ και ↓ επιπέδων IFX με απώλεια ανταπόκρισης



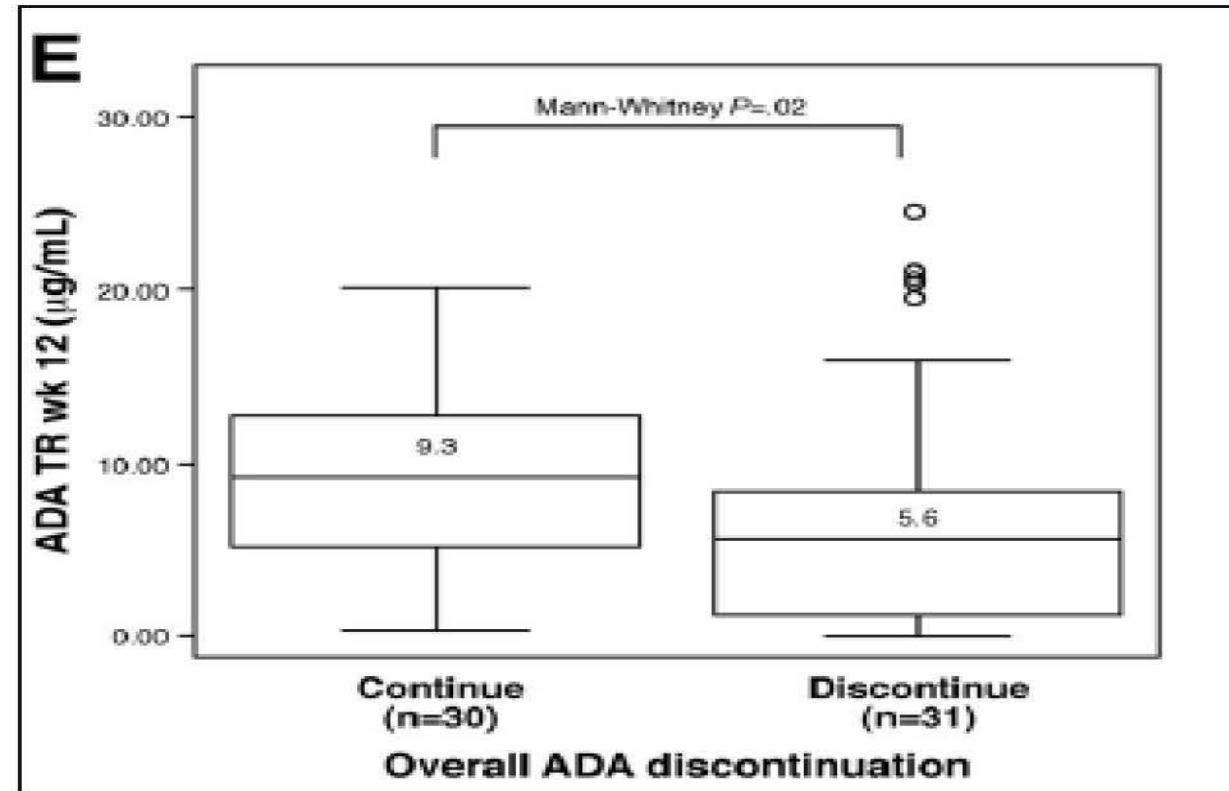
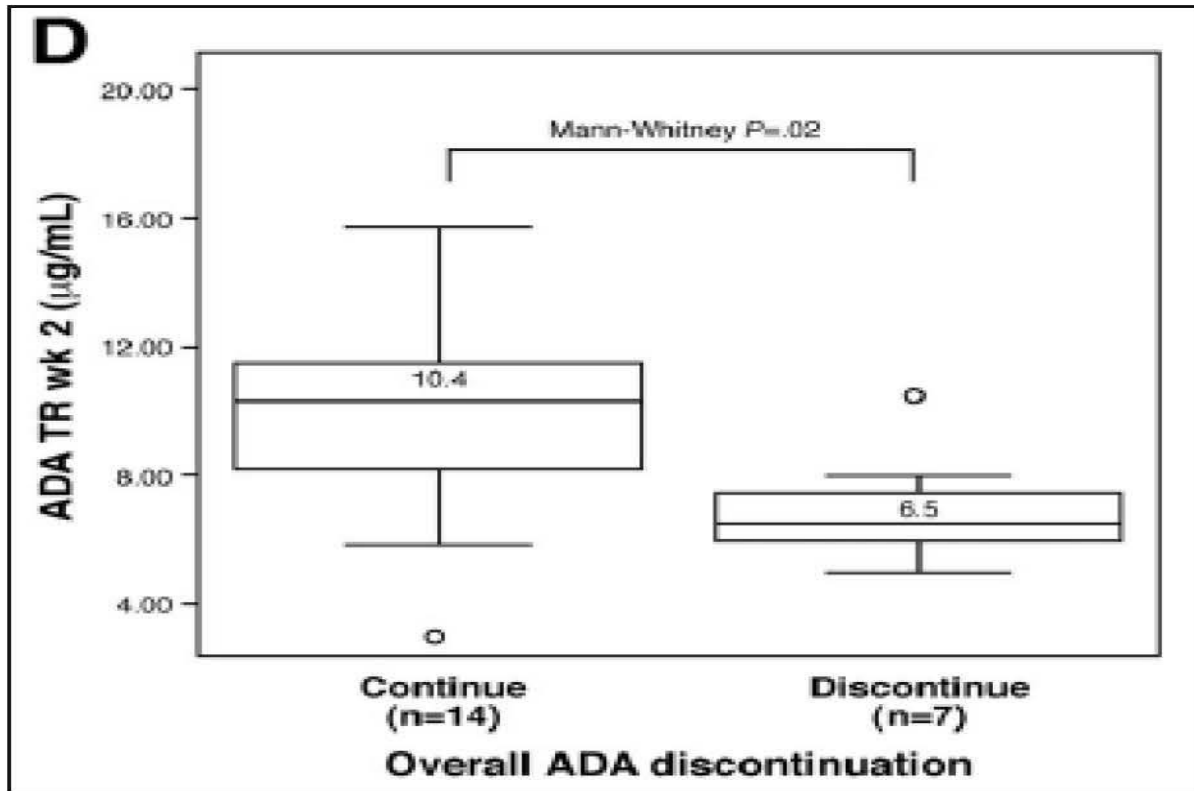
ANTI-DRUG ANTIBODY (ADA) SERUM LEVEL

Anti-IFX ELISA



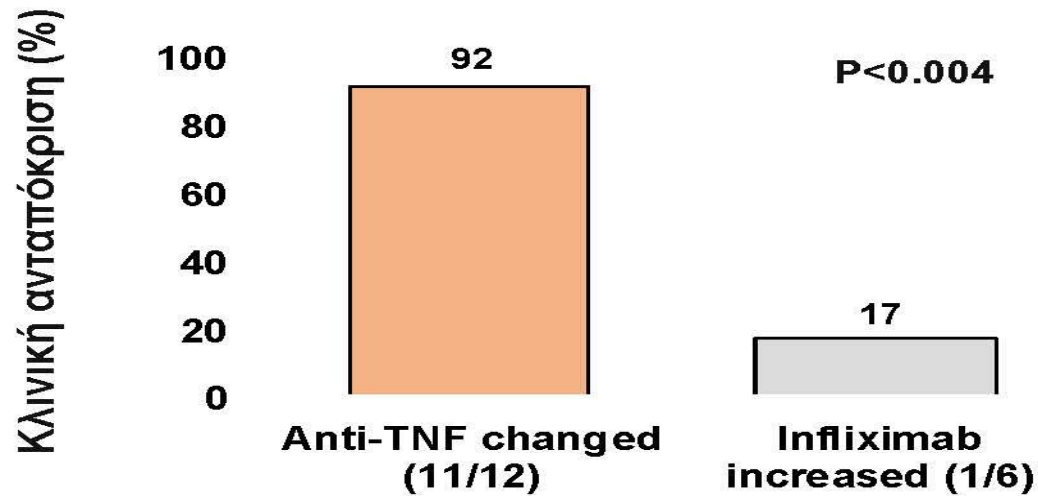
In the presence of high ($> 1 \mu\text{g/ml}$) IFX concentrations, ATI can not be detected because bridging assay requires bivalency

Συσχέτιση επιπέδων ADM και διακοπή θεραπείας

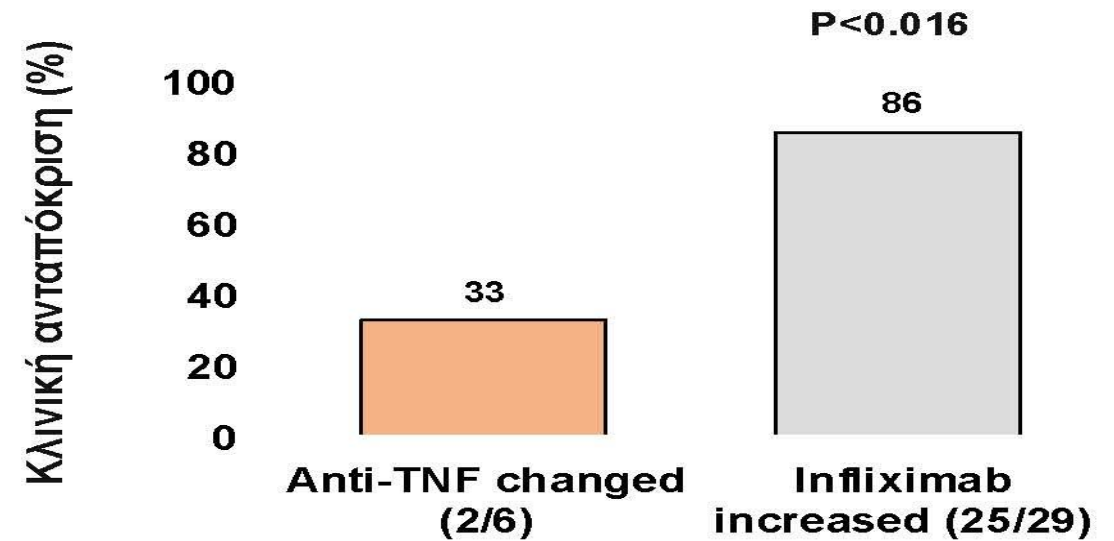


TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης

ATI



IFX υποθεραπευτικά επίπεδα



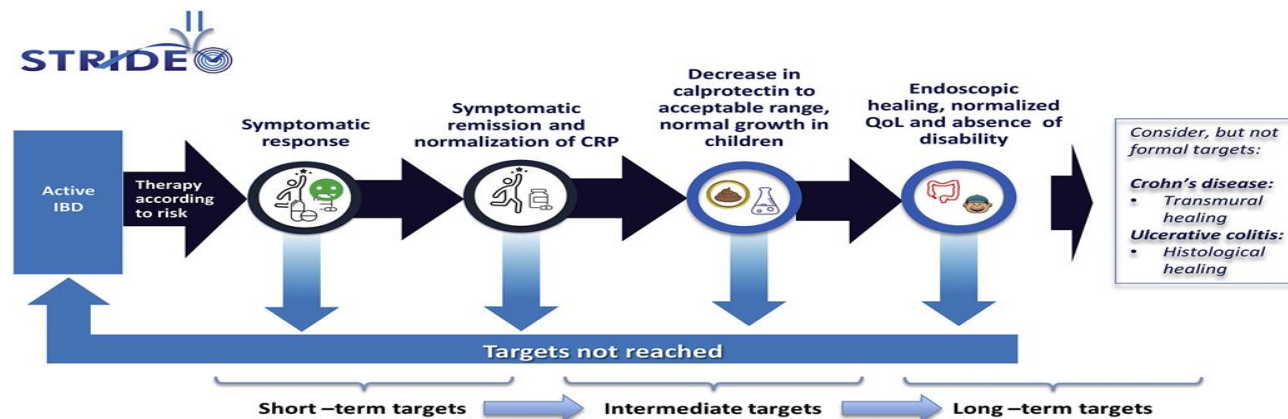


- **Determination of Anti-drug Antibodies**

- A complete ADA determination entails the following steps:
- Screening assay („bridging“, direct or competitive ELISA, cytokine profile)
- Confirmation assay (determination of specificity)
- Characterization assay (class/isotypes of antibodies, neutralizing yes/no)
- If the pharmacokinetics (PK) of the active ingredients are also available, possible changes in the PK may be correlated with the effects induced by ADA.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (Therapeutic Drug Monitoring – TDM)

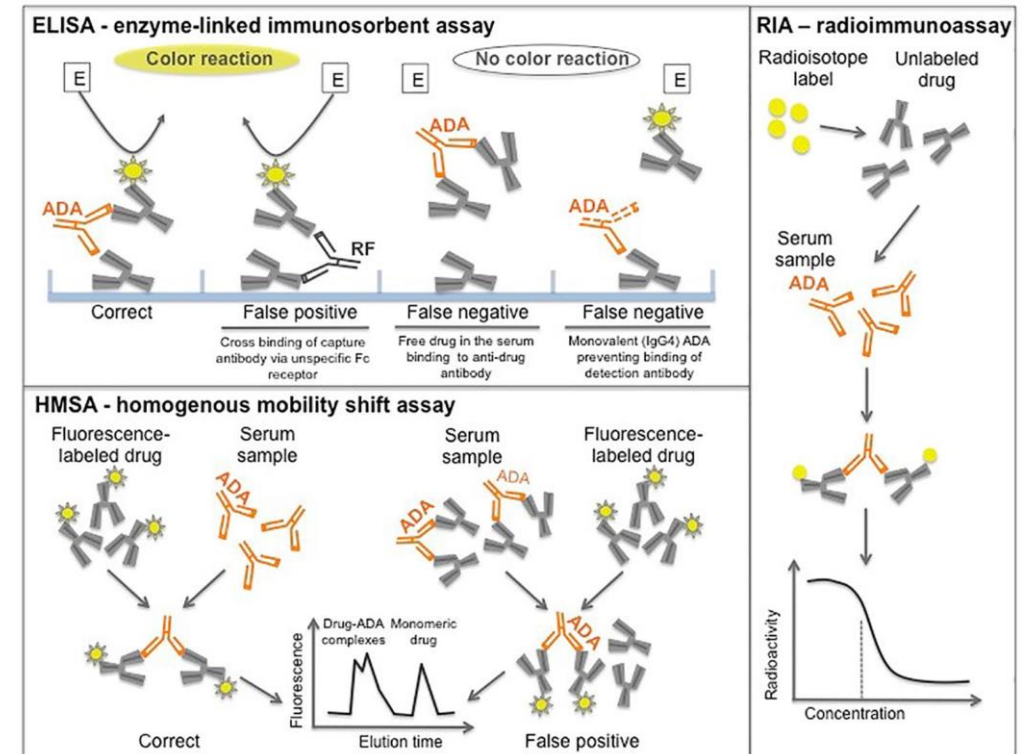
- Μέτρηση των επιπέδων φαρμάκων/μεταβολιτών τους και των αντισωμάτων έναντι των φαρμάκων, με σκοπό:
- τη βέλτιστη χρήση τους για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στα ΙΦΝΕ



- την πρόληψη/αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών

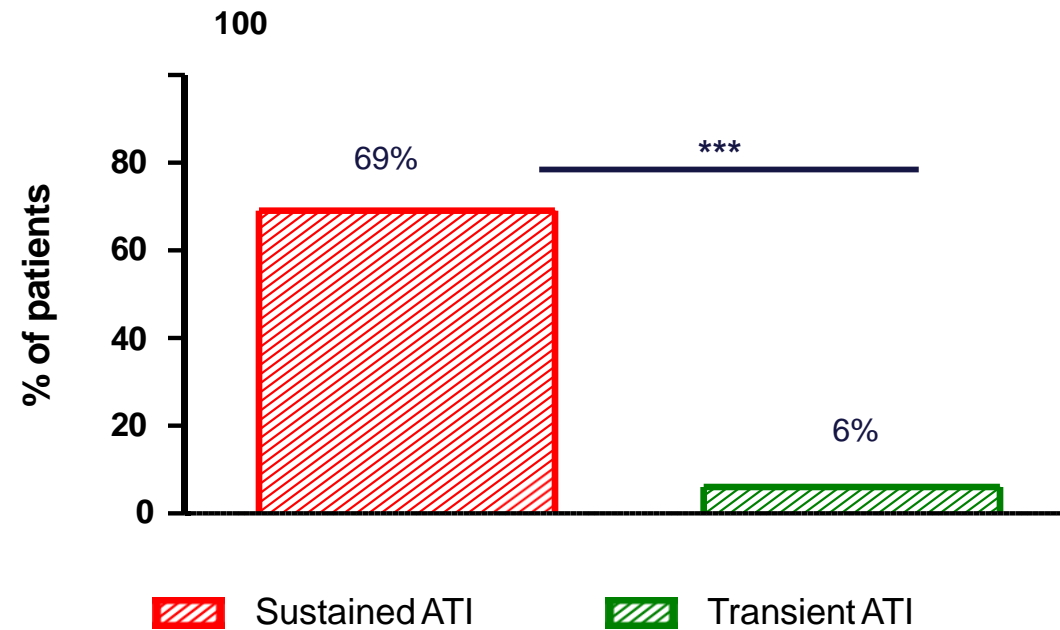
ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Μέτρηση των επιπέδων και των αντισωμάτων μπορεί να γίνει για όλα τα διαθέσιμα βιολογικά φάρμακα (ELISA-RIA-HMSA)
- Η μέθοδος μέτρησης μπορεί να είναι:
- **Drug-tolerant:** το test ανιχνεύει αντισώματα παρουσία του φαρμάκου
- **Drug-sensitive:** το test ανιχνεύει αντισώματα ΜΟΝΟ όταν τα επίπεδα φαρμάκου είναι χαμηλά ή μηδενικά
- **Εξουδετερωτικά** αντισώματα: εμποδίζουν τη σύνδεση του φαρμάκου στο θεραπευτικό στόχο
- **Μη εξουδετερωτικά** αντισώματα: δεν εμποδίζουν τη σύνδεση του φαρμάκου στο θεραπευτικό στόχο
- ΥΨΗΛΟΣ ΤΙΤΛΟΣ Abs ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ: ΣΥΝΗΘΩΣ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ Abs
- ΧΑΜΗΛΟΣ ΤΙΤΛΟΣ Abs (ΕΙΔΙΚΑ ΜΕ DRUG TOLERANT TEST) ΚΑΙ ΚΑΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ: ΠΑΡΟΔΙΚΑ, ΜΗ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ



TRANSIENT VS. SUSTAINED ATI AND THE RISK FOR IFX DISCONTINUATION

IFX discontinuation due to loss of response or hypersensitivity



TDM: ΠΩΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ;

1. ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (REACTIVE TDM)

- Παρά την αύξηση των διαθέσιμων φαρμακευτικών επιλογών
 - ❖ 10-40% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται (πρωτοπαθής μη ανταπόκριση - PNR)
 - ❖ 25-45% χάνουν την ανταπόκριση (δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης - sLOR)
 - ❖ Αποτυχία στην 1^η θεραπεία μειώνει την πιθανότητα ανταπόκρισης στη 2^η θεραπεία

2. PROACTIVE TDM

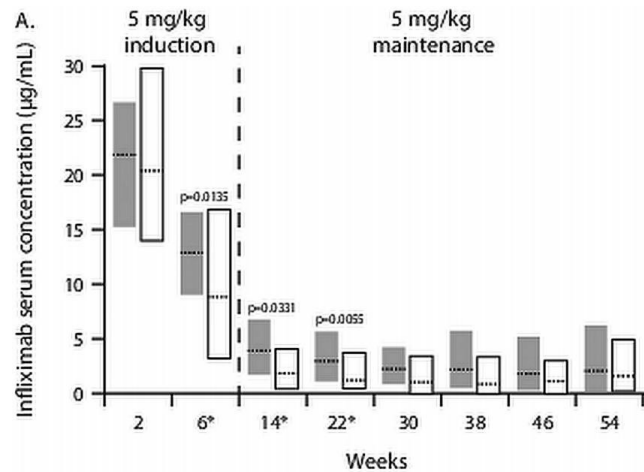
- ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ, ΜΕ ΣΚΟΠΟ:
 - ❖ Βελτιστοποίηση ανταπόκρισης- πρόληψη απώλειας ανταπόκρισης (πρωτογενούς ή δευτερογενούς)
 - ❖ Αποκλιμάκωση – διακοπή θεραπείας
 - ❖ Επανέναρξη θεραπείας μετά από διακοπή
 - ❖ Διερεύνηση-πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών
 - 10% εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες (αντιδράσεις στην έγχυση, μετά από διακοπή και επανέκθεση στο φάρμακο).

ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ Η ΜΗ-/ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ;

- **ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ:** Το φάρμακο δεν «φτάνει» για τον έλεγχο της φλεγμονής
- **ΑΙΤΙΑ:**
 - **ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ:** αντισώματα που εξουδετερώνουν το φάρμακο ή αυξάνουν την κάθαρση του φαρμάκου
 - **Μη ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ:** αυξημένη κάθαρση φαρμάκου (μη ανοσολογική): απώλεια στα κόπρανα, φλεγμονώδες φορτίο, παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή
- **ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ:** Το φάρμακο δε «στοχεύει» το μονοπάτι φλεγμονής

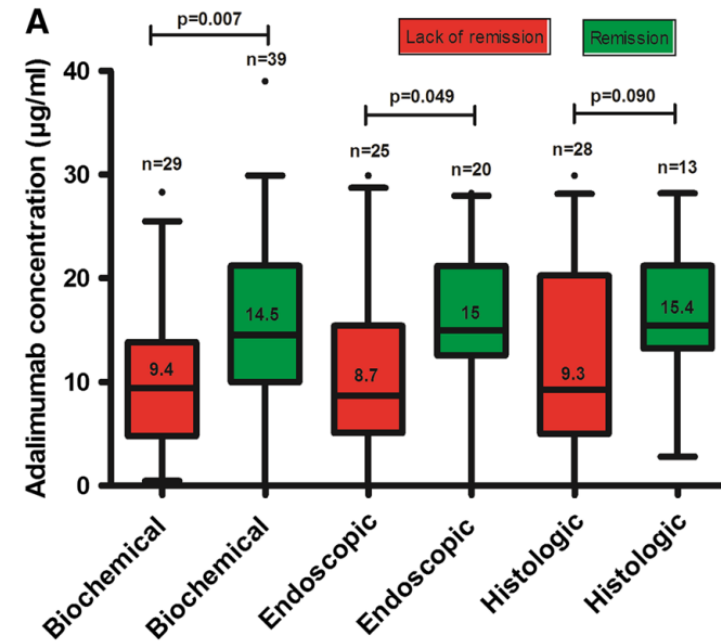
ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΕΚΒΑΣΗ

■ Patients achieving sustained response □ Patients not achieving sustained response Median



Infiximab (CD/ACCENT-1)

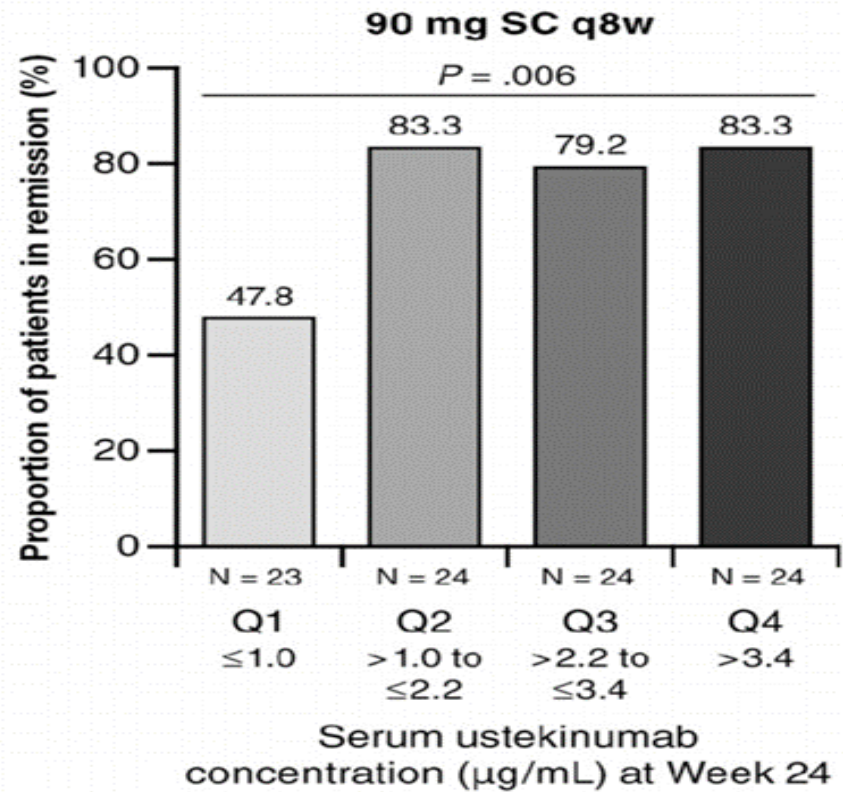
Cornillie F. Gut 2014



Adalimumab (CD)

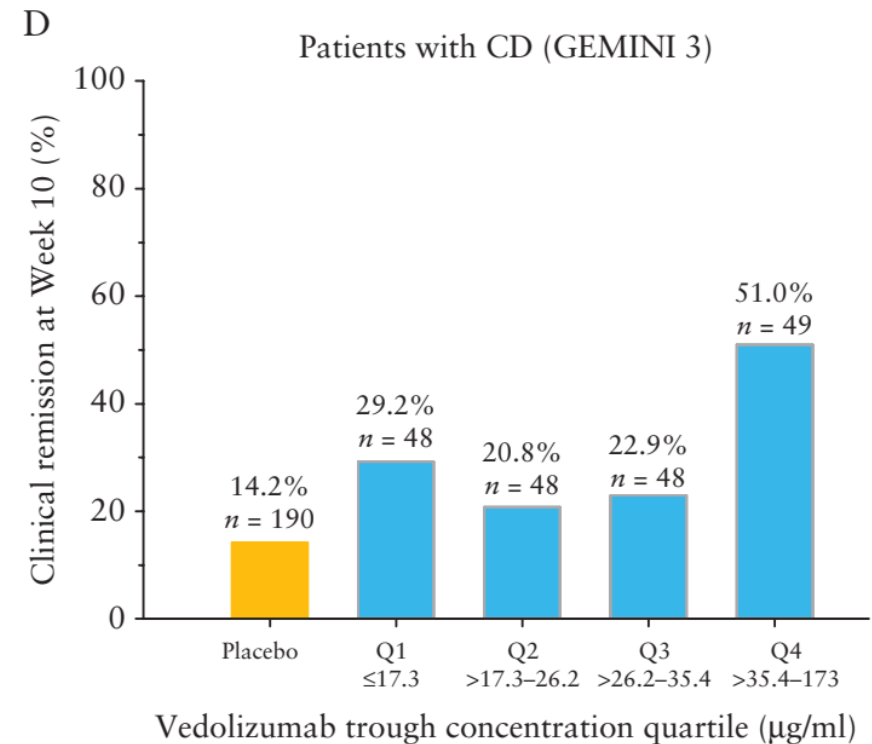
Juncadella A. Dig Dis Sci 2018

ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΕΚΒΑΣΗ



Ustekinumab (CD)

Adedokun O. Gastroenterology 2018



Vedolizumab (CD)

Rosario M. JCC 2017

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΤΟΧΩΝ

Variable	Infliximab	Adalimumab
	Median (IQR), μg/mL	Median (IQR), μg/mL
Biological remission	2.8 (2.2-3.4)	5.9 (5.8-6.6)
Biochemical remission	4.4 (2.5-6.1)	...
Endoscopic remission	4.8 (3.3-7.6)	7.7 (7.4-8.7)
Histologic remission	10.2 (10.0-10.3)	10 (8.9-11.1)
Clinical remission	4.1 (2.1-5.1)	6.2 (5.9-7.0)

Vedolizumab			
CD	Induction (w2)	>35.2	Biological remission (w6)
UC	Induction (w2)	>28.9	Clinical response (w14)
UC	Induction (w2)	>23.7	Mucosal healing (w14)
CD/UC	Induction (w2)	≥24.5	No drug optimization (within w24)
UC	Induction (w6)	>20.8	Clinical response (w14)
CD/UC	Induction (w6)	≥18.5	No need for extended therapy
CD/UC	Induction (w6)	>27.5	Sustained clinical response
CD/UC	Induction (w6)	>18	Mucosal healing (within w54)
UC	Post-induction (w14)	>12.6	Clinical response (w14)
UC	Post-induction (w14)	>17	Mucosal healing (w14)
CD	Maintenance (w22)	>13.6	Mucosal healing (w22)
CD	Maintenance (w22)	>12	Biological remission (w22)
Ustekinumab			
CD	Post-induction (w8)	>3.3	Clinical remission (w8)
CD	Maintenance	>4.5	Endoscopic response
CD	Maintenance (w24) ^a	>0.8	Clinical remission (w24)
CD	Maintenance (w40) ^b	>1.4	Clinical remission (w44)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

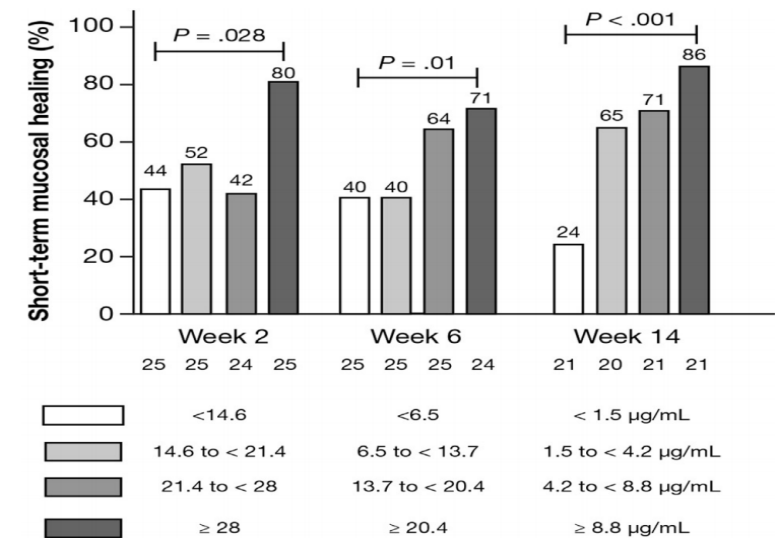
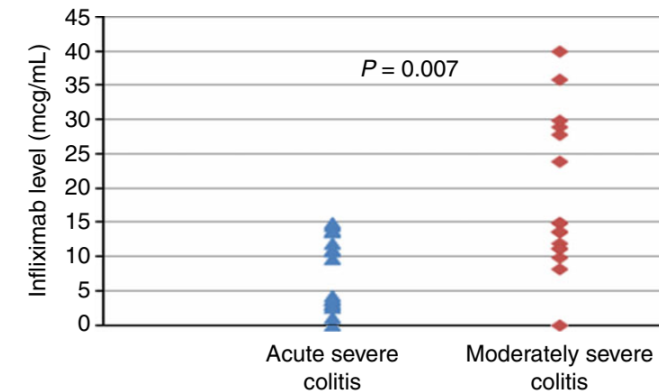
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ ΓΙΑ ΕΠΙΤΥΧΗ ΕΚΒΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Οξεία Βαριά Ελκώδης Κολίτιδα (ASUC)

- Ασθενείς με ASUC είχαν χαμηλότερα επίπεδα Infliximab την ΕΒΔ 2 σε σύγκριση με ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ΕΚ (7.7 vs 14,4 μg/ml, p=0.007)

Ungar B. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1293-1299

- Ασθενείς με ASUC χρειάζονται υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου για να πετύχουν βλεννογονική επούλωση (≥ 15 την ΕΒΔ 6 και ≥ 2.1 mg/mL την ΕΒΔ 14)

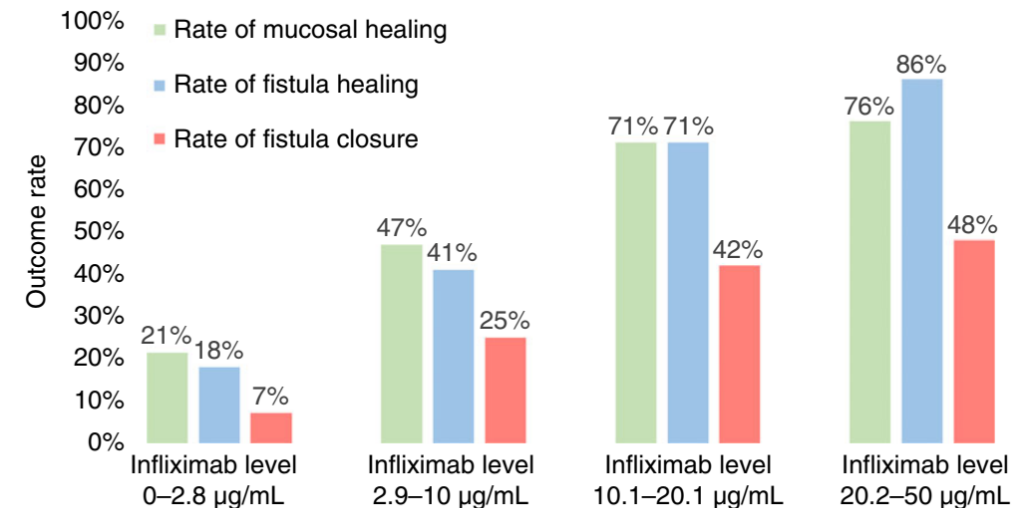
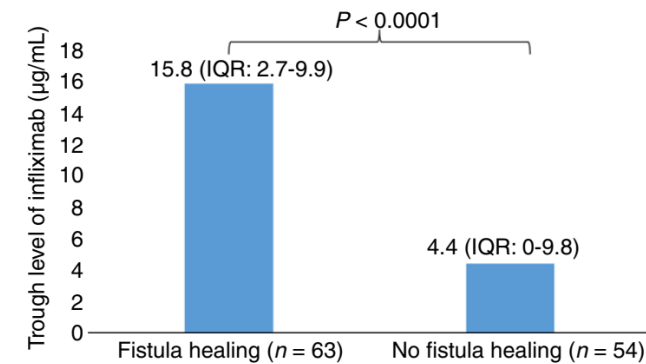


Papamichael K. Clin Gastroenterol Hepatol 216;14:543-549

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ ΓΙΑ ΕΠΙΤΥΧΗ ΕΚΒΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Συριγγοποιός v. Crohn

- Αυξημένη πιθανότητα επούλωσης των συριγγίων σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα Infliximab
- Τα αναγκαία επίπεδα Infliximab για την επίτευξη επούλωσης των συριγγίων είναι υψηλότερα από αυτά για την επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης



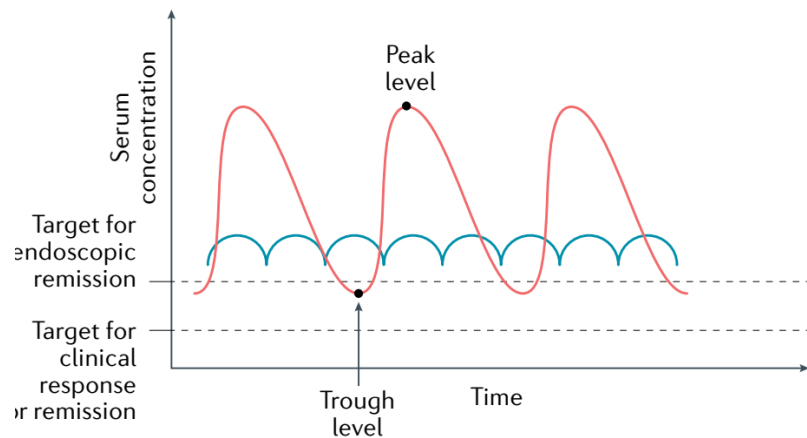
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ΦΑΣΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ: απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα απ' αυτά στη φάση ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (TNFis)

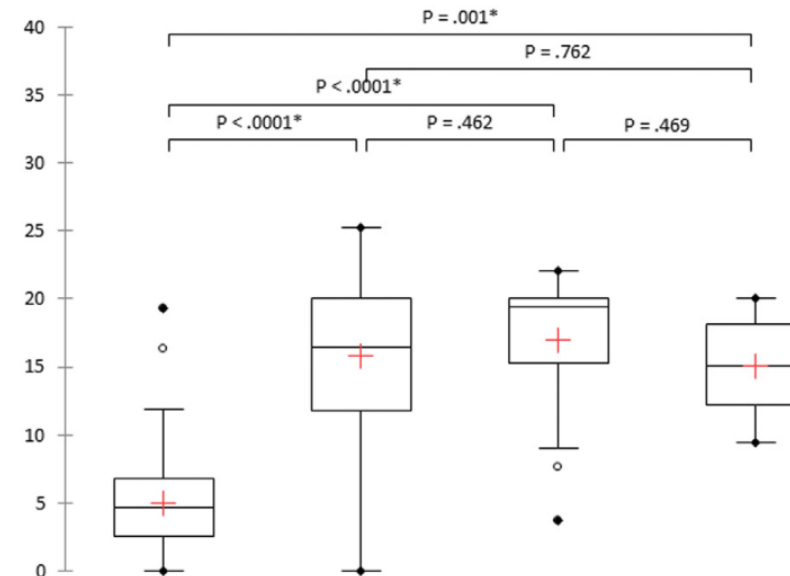
Observational studies	IBD type; N	Drug	Drug level target (μ g/mL)	Time point	Therapeutic outcome
Prospective					
Ungar et al. (POETIC)	CD; N = 91	Adalimumab	>6.7	Week 2	Clinical remission by week 14
Verstockt et al. (21)	CD; N = 116	Adalimumab	<8.3	Week 4	Presence of antibodies to adalimumab by week 12
Clarkston et al.	CD; N = 72	Infliximab	≥ 26.7	Week 2	Clinical response at week 14
			≥ 15.9	Week 6	
Buhl et al.	CD and UC; N = 166	Infliximab	>22.9	Week 2	Clinical response at week 14
			>11.8	Week 6	
Retrospective					
Dreesen et al.	CD; N = 122	Infliximab	>23.1	Week 2	Endoscopic remission at week 12
			>10	Week 6	
Vande Casteele et al. (23)	UC; N = 484	Infliximab	≥ 18.6	Week 2	Endoscopic remission at week 8
			≥ 10.6	Week 6	
Adedokun et al.	UC; N = 728	Infliximab	>22	Week 6	Clinical response at week 8

ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- Ενδοφλέβια έγχυση
- Υποδόρια χορήγηση



- Στη μελέτη REMSWITCH αλλαγή από ενδοφλέβιο Infliximab σε υποδόριο οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου



ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ (1)

- Χαμηλά επίπεδα φαρμάκου αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων στο φάρμακο (TNFi)
 - 60% των ασθενών που εκτίθενται σε infliximab κάνουν αντισώματα
 - Τα αντισώματα μπορεί να εμφανιστούν πολύ νωρίς (στην φάση επαγωγής)
 - Στο 30% αυτών που κάνουν αντισώματα αυτά εξαφανίζονται (παροδικά)
 - Η προσθήκη ανοσοκατασταλτικού ή η αύξηση των επιπέδων του βιολογικού (με εντατικοποίηση της δόσης) οδηγεί σε εξαφάνιση των αντισωμάτων στο 20% των ασθενών
- Προσθήκη ανοσοκατασταλτικού στη βιολογική θεραπεία αυξάνει τα επίπεδα του βιολογικού
- Διακοπή του ανοσοκατασταλτικού σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία μειώνει τα επίπεδα του βιολογικού παράγοντα

IMMUNOGENICITY OF BIOLOGICAL THERAPY IN IBD

Biologic agent	All studies (<i>n</i>)	CD (<i>n</i>)	UC (<i>n</i>)	CD or UC (<i>n</i>)
Infliximab ^c	0.0–65.3 (73)	2.9–60.8 (22)	6.1–41.0 (8)	0.0–65.3 (43)
Adalimumab	0.3–38.0 (22)	0.3–35.0 (11)	2.9–5.3 (3)	14.0–38.0 (8)
Certolizumab pegol	3.3–25.3 (4)	3.3–25.3 (4)	–	–
Vedolizumab	1.0–4.1 (4)	1.0–4.1 (2)	3.7 (1)	4.0 (1)
Golimumab	0.4–2.9 (2)	–	0.4–2.9 (2)	–
Ustekinumab	0.7 (1)	0.7 (1)	–	–

^aOnly studies reporting rates of ADAbs were included (eight studies did not report specific proportions of patients developing ADAbs).

^bImmunogenicity analyses are product- and assay-specific.

^cOne selected study was excluded from analysis as this had a small sample size (*n* = 28) and a high rate of immunogenicity (79%).

–, no publications available; ADAbs, anti-drug antibodies; CD, Crohn's disease; *n*, number of studies; UC, ulcerative colitis.

ASSOCIATION OF ADA WITH THERAPEUTIC OUTCOMES IN IBD

Drug	IBD type	ADA	Therapeutic outcome	TDM assoc					
IFX	CD	≥282 ng/mL-eq	Lower success rate of treatment optimization	ELISA					
IFX	CD	>8 μg/mL-eq	Shorter clinical response	ELISA					
IFX	CD	Detectable	Lack of mucosal healing	ELISA					
IFX	CD	Detectable	Elevated CRP (>5 mg/L)	HMSA	ADM	CD	Detectable	PNR	ELISA
IFX	CD	Detectable	Elevated CRP (>5 mg/L)	HMSA	ADM	CD	Detectable	Drug discontinuation	HMSA
IFX	CD	Detectable	Lack of fistula healing	HMSA	ADM	CD	Detectable	Drug discontinuation	ELISA
IFX	CD	Detectable	SLR	ELISA	ADM	CD	>12 U/mL	Lack of clinical response	RIA
IFX	CD	Detectable	SLR	RIA					
IFX	UC	Detectable	Lack of endoscopic response	HMSA	ADM	CD	Detectable	Active disease	ELISA
IFX	UC	Detectable	Lack of mucosal healing	ELISA	ADM	CD	Detectable	Higher CRP and ESR	ELISA
IFX	CD/UC	≥8.8 U/mL	Drug discontinuation	HMSA	ADM	CD	Detectable ^d	No clinical remission (w52)	RIA
IFX	CD/UC	Detectable	PNR	ELISA	ADM	CD	Detectable (w12)	Higher needs for dose escalation less frequently sustained clinical benefit due to PNR or SLR	ELISA
IFX	CD/UC	Detectable	Drug discontinuation	HMSA					
IFX	CD/UC	>9.1 U/mL	Failure of dose intensification after SLR	HMSA					
IFX	CD/UC	>12 U/mL	Surgery	HMSA					
IFX	CD/UC	Undetectable	Mucosal healing	ELISA	ADM	CD/UC	Detectable	Drug discontinuation	RIA
IFX	CD/UC	Undetectable	Short-term clinical response	HMSA	ADM	CD/UC	>4 μg/mL-eq	When SLR, longer duration of response when anti-TNF agents are switched than when dosage is increased	ELISA
IFX	CD/UC	Detectable	SLR	ELISA					
IFX	CD/UC	Detectable	SLR	ELISA					
IFX	CD/UC	>9 μg/mL-eq	When SLR, longer duration of response when anti-TNF agents are switched than when dosage is increased	ELISA	ADM	CD/UC	Detectable	SLR	RIA
IFX	CD/UC	≥3.3 U/mL	Lack of post-adjustment endoscopic remission	HMSA					
IFX	CD/UC	Detectable	Treatment-related adverse events	ELISA					
IFX	CD/UC	Detectable ^a	PNR (w14)	ELISA					
IFX	CD/UC	>4.3 μg/mL-eq ^b	PNR (w14)	ELISA					
IFX	CD/UC	>9.1 U/mL	IFX discontinuation	HMSA					
IFX	CD/UC	>9.1 U/mL	Infusion reactions	HMSA					
IFX	CD/UC	>200 ng/mL-eq	No response to treatment optimization	ELISA					

Papamichael et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1655-1668

ATI TITERS ASSOCIATED WITH THERAPEUTIC OUTCOMES: ELISA

TDM assay	ATI units	Assay type	ATI titer	Therapeutic outcome	
ELISA	ng/ml	RIDASCREEN (r-biopharm)	<282	Higher success rate of treatment optimization	
			>222	Unable to overcome immunogenicity	
	U/ml	IDKMonitor (Immundiagnostik)	LISA-TRACKER (Theradiag)	>200	Lack of response to treatment optimization
			<10	Recapture clinical remission	
			>30	Non-response to dose intensification	
			µg/ml	Prometheus Laboratories	>8
	Janssen (in house)	>4.9		SLR	
	Anti-human lambda chain antibody (in house)	≥4		Treatment discontinuation	
		>9		Longer duration of response when anti-TNF agents are switched than when dosage is increased for SLR	
		>4.3 ^a		PNR at week 14	
		>2.5 ^b			

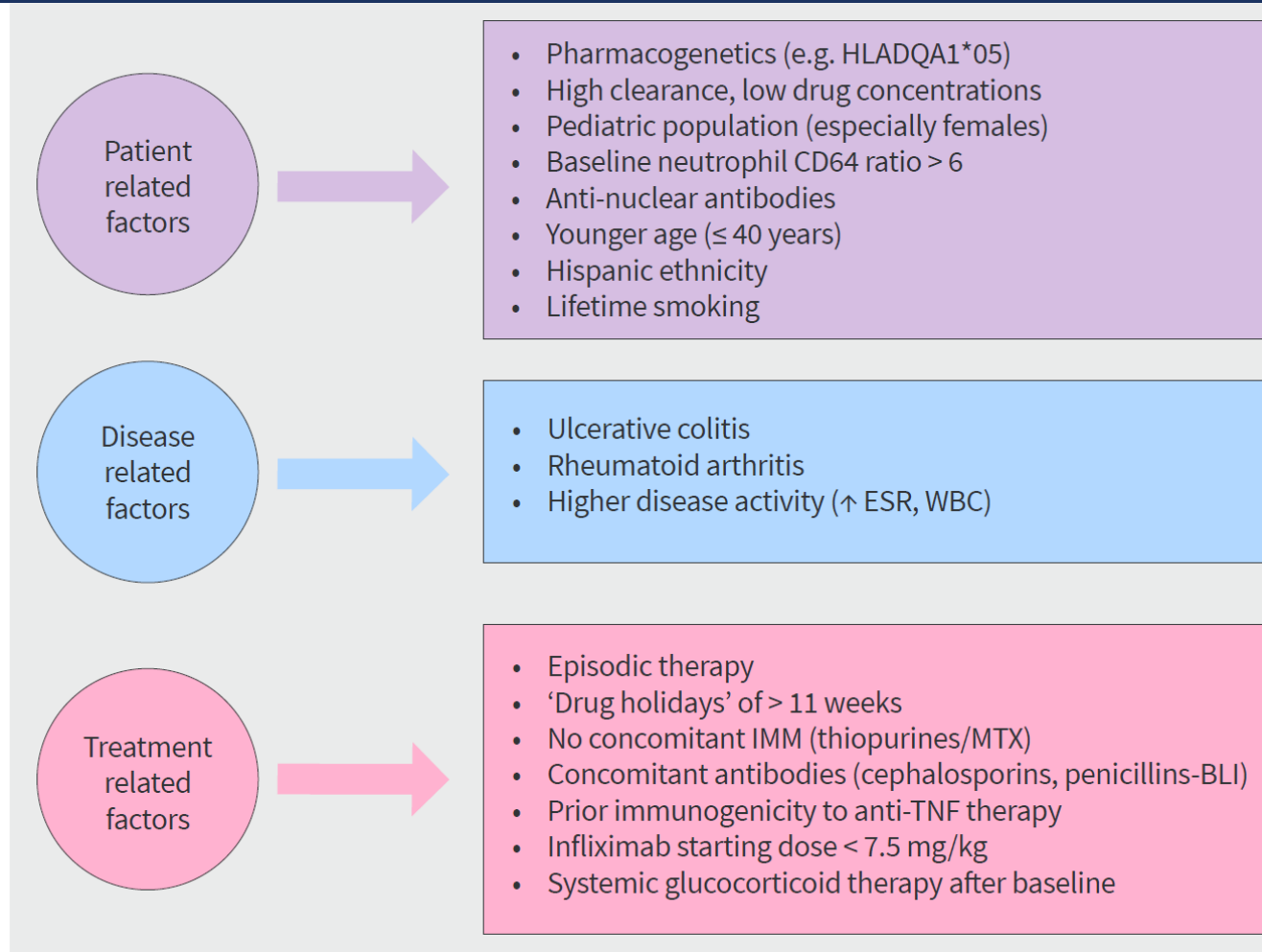
ATI TITERS ASSOCIATED WITH THERAPEUTIC OUTCOMES: HMSA

TDM assay	ATI units	Assay type	ATI titer	Therapeutic outcome
HMSA	U/ml	Anser IFX (Prometheus Laboratories)	<3.1	Biochemical remission (CRP \leq 5 mg/L)
			\geq 10	Immunogenicity to adalimumab
			<8.8	Drug retention
			>9.1	Failure of dose intensification after SLR
			>12	Higher risk for surgery
			<3.3	Post-adjustment endoscopic remission
			>9.1	Drug discontinuation / infusion reactions
			\leq 8.5	Drug concertation \geq 5 μ g/mL and no ATI
			>10	Not able to overcome

ATI TITERS ASSOCIATED WITH THERAPEUTIC OUTCOMES: ECLIA

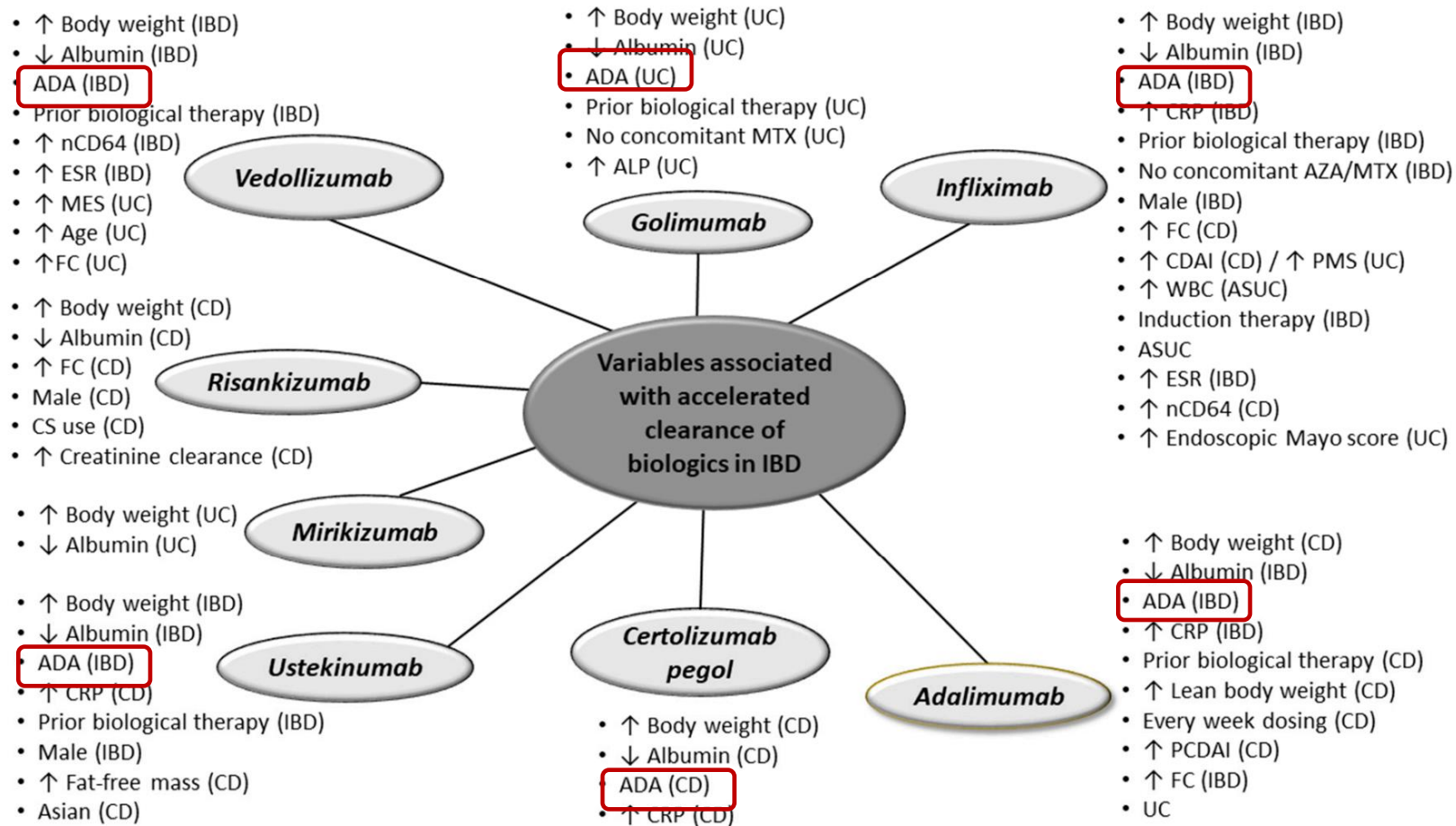
TDM assay	ATI units	Assay type	ATI titer	Therapeutic outcome
ECLIA	ng/ml	DoseASSURE IFX (Esoterix-Labcorp)	<197	ATI reversal
			>23	Increased drug clearance

FACTORS ASSOCIATED WITH IMMUNOGENICITY TO ANTI-TNF THERAPY



ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ (2)

Τα αντισώματα έναντι των βιολογικών παραγόντων ↑ την κάθαρση των φαρμάκων



PREVENTION OF ADA TO ANTI-TNF THERAPY USING COMBINATION THERAPY WITH AN IMM

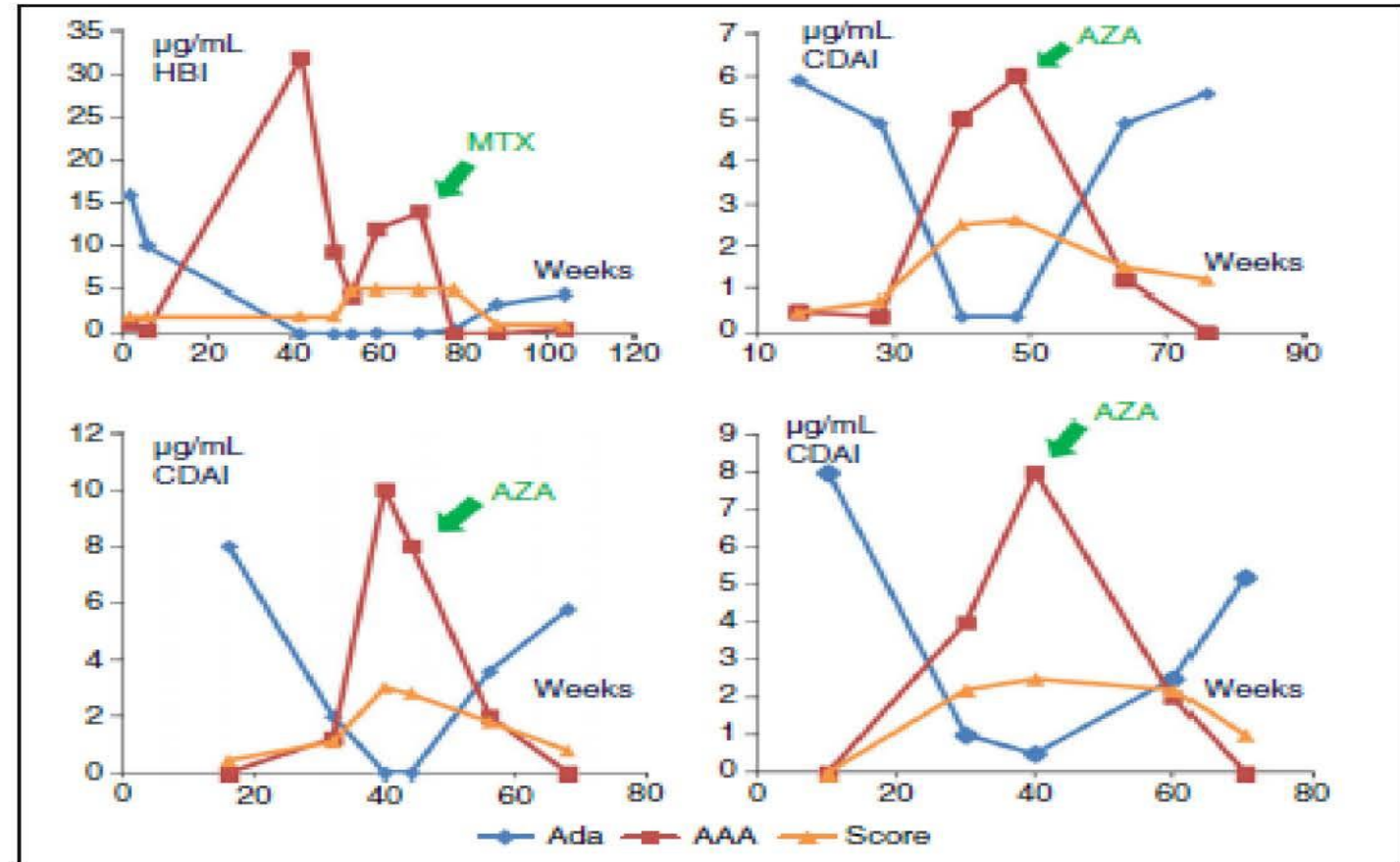
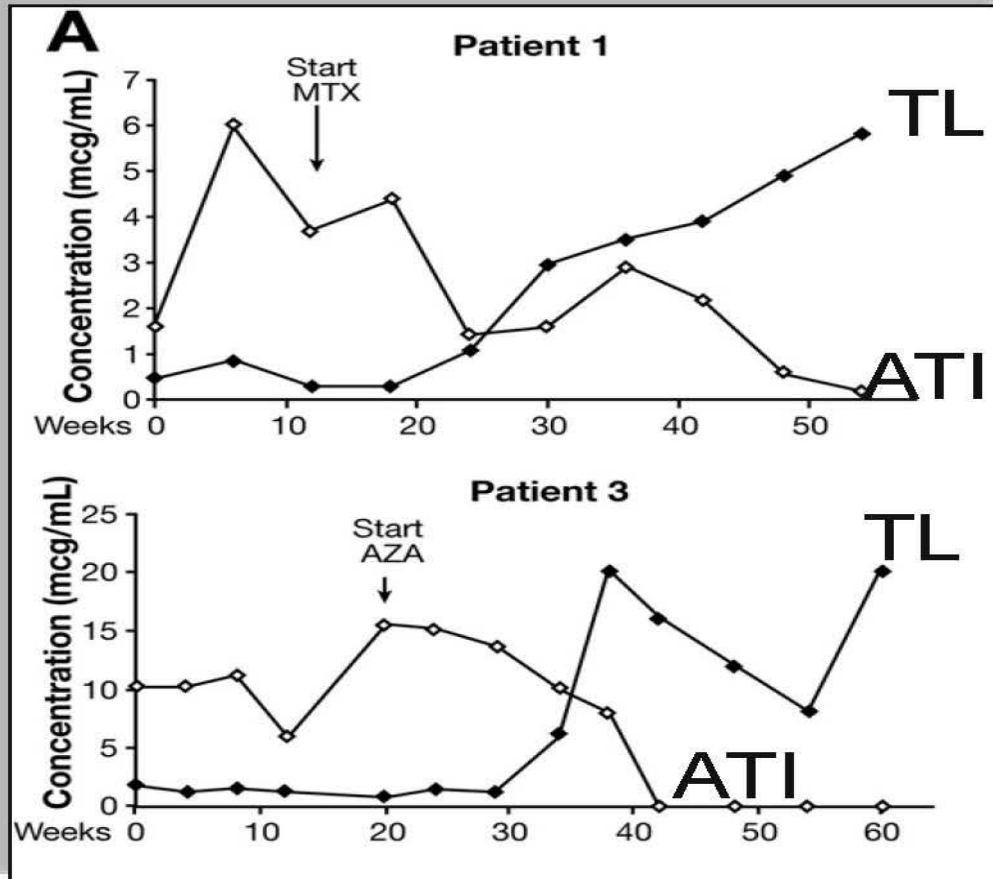
Anti-TNF	Study design	IBD	Number of patients	ADA on combo-therapy	Reference
IFX/ADM	Prospective	CD	IFX, n=366; IFX+MTX/THP, n=587	HR: 0.39; 95%CI: 0.32-0.46	Kennedy NA, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:341-353
			ADM, n=344; ADM+THP, n=311	HR: 0.44; 95%CI: 0.31-0.64	
IFX	Retrospective	CD/UC	IFX, n=139 IFX+MTX/6-MP, n=84	OR: 0.3; 95%CI: 0.1-0.7	Chi LY, et al. Inflamm Bow Dis 2018;24:1344-1351
IFX	Retrospective	CD	IFX, n=93 IFX+THP (past responders), n=52 IFX+THP (past THP failures), n=34 IFX+THP (de-novo combination), n=28	Adjusted HR: 0.47; 95%CI: 0.22-1.00 (past responders) Adjusted HR: 0.32; 95%CI: 0.11-0.93 (past failures)	Bar-Yoseph H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(1):69-75
IFX/ADM	RCT	CD/UC	IFX, n=21; IFX+AZA, n=29 ADM, n=24; ADM+AZA, n=16	HR: 0.16; 95%CI: 0.06-0.37 (drug sensitive assay) HR: 0.18; 95%CI: 0.08-0.41 (drug tolerant assay) HR: 0.12; 95%CI: 0.03-0.40 (drug sensitive assay) HR: 0.61; 95%CI: 0.30-1.24 (drug tolerant assay)	Roblin X, et al. Gut 2020;69:1206–1212.

SUPPRESSION OF ADA TO ANTI-TNF THERAPY USING COMBINATION THERAPY WITH AN IMM

Anti-TNF agent	Study design	IBD type	No. of patients (IMM)	Outcomes	Study (year)
IFX	Retrospective	CD	n=13, (AZA)	Decrease of ADA levels, [mean, (IQR)], [320 (200-600) to 60 (10-500) (P=0.01)] and elevation of IFX concentration [0.015 (0.01-0.02) to 0.9 (0.01-2.7) µg/mL (P=0.01)]. Clinical remission was achieved in 54% of patients	Peyrin-Biroulet, <i>et al</i> (2016) [19]
IFX	Retrospective	CD/UC	n=5, (THP/MTX)	Suppression of ADA levels, elevation of IFX trough concentrations and restoration of clinical response in all patients	Ben-Horin, <i>et al</i> (2013) [20]
ADM	Retrospective	CD/UC	n=23, (THP/MTX)	48% of patients achieved elimination of ADA	Ungar, <i>et al</i> (2017) [21]
IFX/ADM	Retrospective	CD	n=30, (AZA/MTX)	87% decrease of median ADA levels	Colman, <i>et al</i> (2021) [22]
IFX/ADM	Retrospective	CD/UC	n=17 (THP/MTX)	76% of patients achieved undetectable ADA	Strik, <i>et al</i> (2017) [23]

ADA, anti-drug antibodies; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IFX, infliximab; ADM, adalimumab; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; 6-MP, 6-Mercaptopurine; THP, thiopurines; IQR, interquartile range; IMM, immunomodulator

Προσθήκη ανοσοκατασταλτικού και επανάκτηση της απώλειας της αποτελεσματικότητας



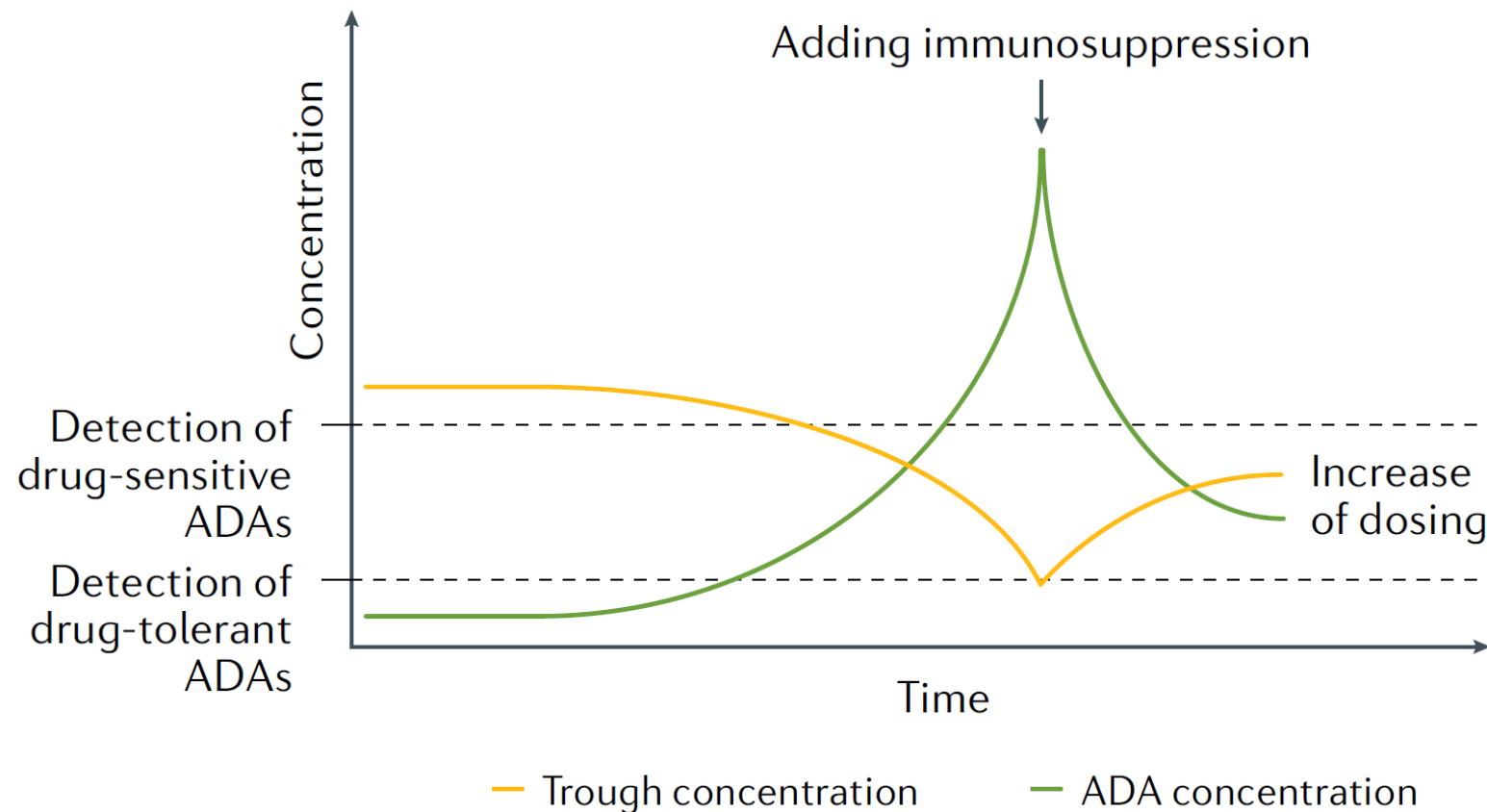
POSSIBLE RISKS OF ANTI-TNF COMBINATION THERAPY WITH AN IMM IN IBD

Outcome	Study design	Drug type	Risk of anti-TNF combination therapy with an IMM ^a	Study (year)
Serious infection	Retrospective	IFX/ADM	HR:1.23; 95%CI:1.05-1.45	Kirchgesner, <i>et al</i> (2018) [56]
	Meta-analysis (12 RCTs)	IFX/ADM	RR:1.20; 95%CI:0.83-1.73	Chen, <i>et al</i> (2021) [57]
Opportunistic infection	Retrospective	IFX/ADM	HR:1.96; 95%CI:1.32-2.91	Kirchgesner, <i>et al</i> (2018) [56]
	Meta-analysis (12 RCTs)	IFX/ADM	RR:1.13; 95%CI:0.94-1.36	Chen, <i>et al</i> (2021) [57]
Tuberculosis	Systematic review (40 RCTs) ^b	IFX/ADM/ CZP	OR:13.3; 95%CI:3.7-100	Lorenzetti, <i>et al</i> (2014) [58]
COVID-19	Retrospective	IFX/ADM/ CZP/GOL	aOR:4.01; 95%CI:1.65-9.78	Ungaro, <i>et al</i> (2021) [59]
Lymphoma	Retrospective	IFX/ADM	aHR:6.11; 95%CI:3.46-10.8	Lemaitre, <i>et al</i> (2017) [60]
NMSC	Meta-analysis (6 RCTs) ^c	ADM	RR:2.82; 95%CI:1.07-7.44	Osterman, <i>et al</i> (2013) [61]
Malignancies other than NMSC	Meta-analysis (6 RCTs) ^c	ADM	RR:3.46, 95%CI:1.08-11.06	Osterman, <i>et al</i> (2013) [61]

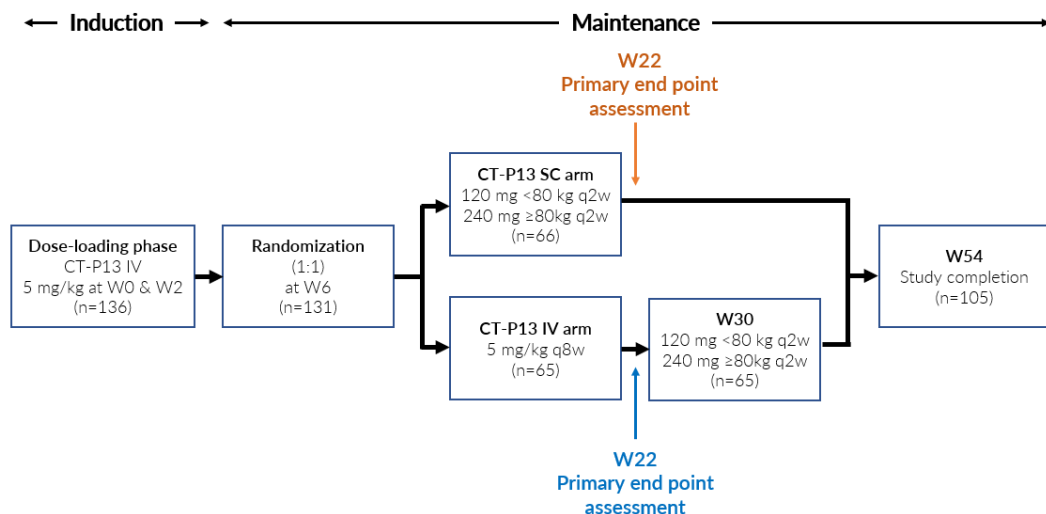
^aThiopurines/methotrexate; ^bIncluding also rheumatologic diseases; ^cCrohn's disease

IBD, inflammatory bowel disease; Ahr, adjusted Hazard ratio; NMSC, non-melanoma skin cancer; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; RR, relative risk; RCT, randomized clinical trial; TNF, tumor necrosis factor; IMM, immunomodulator; IFX, infliximab; ADM, adalimumab; CZP, certolizumab pegol; GOL, golimumab

OVERCOMING IMMUNOGENICITY TO BIOLOGICS



Εγκριτική μελέτη 1.6



- Το ποσοστό των ασθενών θετικών σε ADA δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων έως την W54
- Στατιστικά μικρότερο ποσοστό ασθενών της ομάδας CT-P13 SC ανέπτυξε NAb αντισώματα έως το τέλος της μελέτης σε σχέση με την ομάδα IV [18,2% vs 36,9%, p=0,0194]

Ασθενείς, n (%)	CT-P13 IV (N=65)	CT-P13 SC (N=66)
ADA+	40/63 (63,5)	46/66 (69,7)
NAb+	24/65 (36,9)	12/66 (18,2)
W0		
ADA+	2 (3.1)	0
NAb+	0	0
W6		
ADA+	7 (10.8)	3 (4.5)
NAb+	1 (1.5)	1 (1.5)
W22		
ADA+	32 (49.2)	21 (31.8)
NAb+	12 (18.5)	4 (6.1)
W30		
ADA+	35 (53.8)	25 (37.9)
NAb+	19 (29.2)	2 (3.0)
W54		
ADA+	25 (38.5)	31 (47.0)
NAb+	9 (13.8)	4 (6.1)

Μελέτη 1.6 IBD part 2

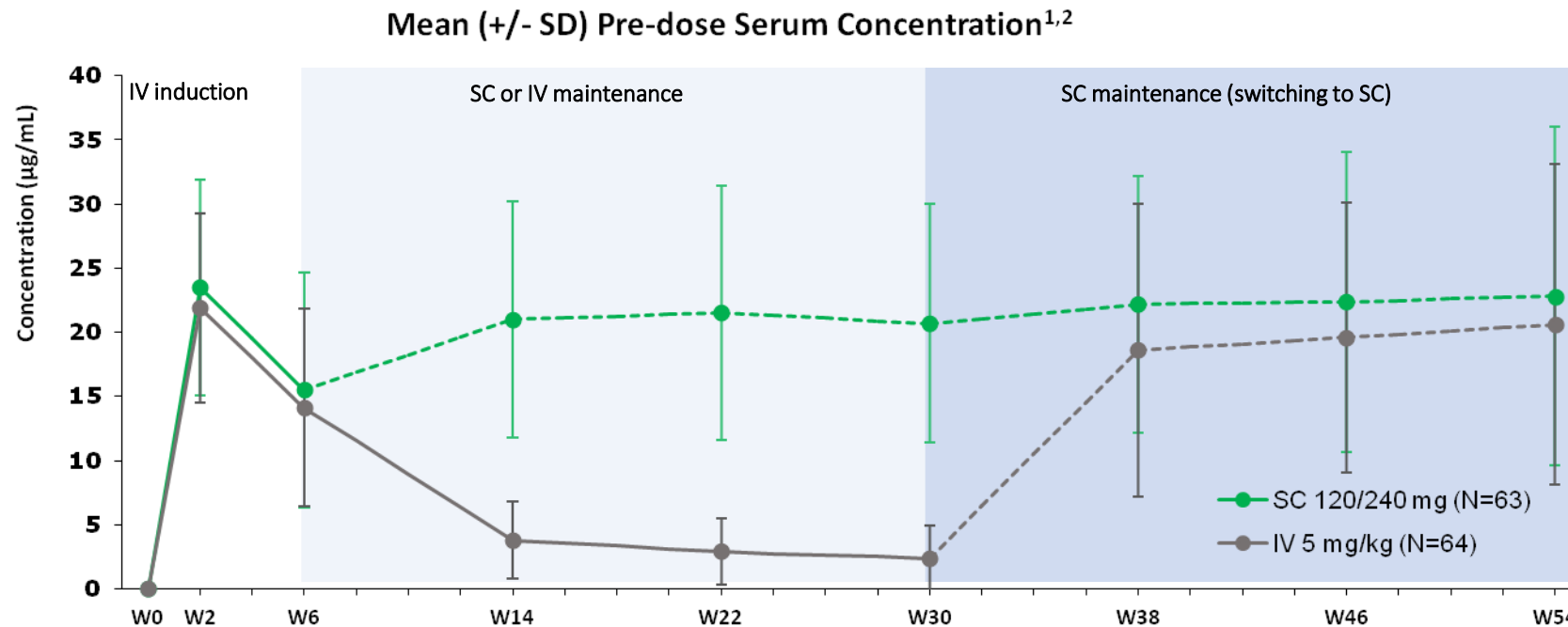
Αποτελέσματα μελέτης – Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- Το ποσοστό των ασθενών με θετικών σε ADA δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων έως την W54.
- Την W22, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του IV ήταν θετικό σε Nab
- Αλλαγή από IV σε SC, δεν είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της ανοσογονικότητας

Visit	Patients, n (%)	CT-P13 IV (N=65)	CT-P13 SC (N=66)
Week 0	ADA+	2 (3.1)	0
	NAb+	0	0
Week 6	ADA+	7 (10.8)	3 (4.5)
	NAb+	1 (1.5)	1 (1.5)
Week 22	ADA+	32 (49.2)	21 (31.8)
	NAb+	12 (18.5)	4 (6.1)
Week 30	ADA+	35 (53.8)	25 (37.9)
	NAb+	19 (29.2)	2 (3.0)
Week 54	ADA+	25 (38.5)	31 (47.0)
	NAb+	9 (13.8)	4 (6.1)

Μελέτη 1.6 IBD part 2

Αποτελέσματα μελέτης - Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

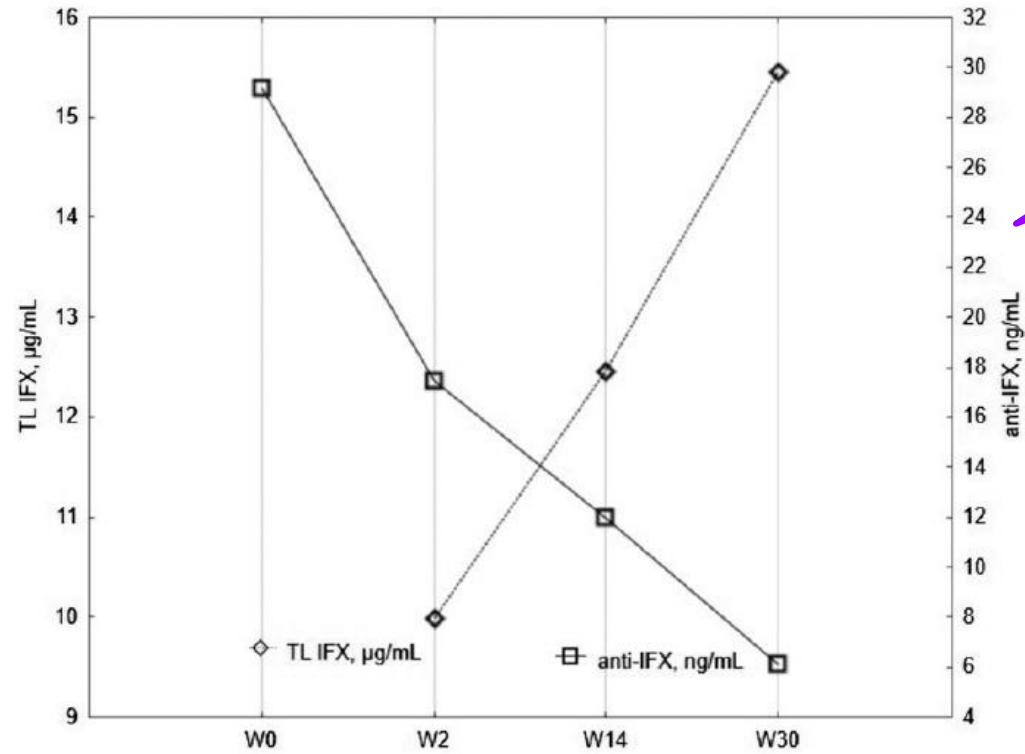


- Η μέση συγκέντρωση πριν τη δόση στην ομάδα του IV μετά το switching (W30), αυξήθηκε φτάνοντας σε παρόμοια επίπεδα με την ομάδα του SC και παρέμεινε σε σταθερά επίπεδα έως την W54
- **6 (9.1%) και 8 (12.3%) ασθενείς στην ομάδα SC και IV αντίστοιχα είχαν τουλάχιστον 1 κλιμάκωση της δόσης από 120 σε 240 mg την ή μετά την W30.**

Αποτελέσματα μελέτης

Ανοσογονικότητα IFX SC την Εβδομάδα 30

- Από τους 17 ασθενείς που είχαν ATIs, στους 10 τα αντισώματα εξαφανίστηκαν
- Από τους 15 ασθενείς που δεν είχαν ATIs, ένας μόνο ανέπτυξε αντισώματα



Τα διάμεσα IFX TL έδειξαν γρήγορη και σημαντικά ανοδική πορεία ξεπερνώντας τα 15,5 µg/mL την W30, ενώ τα διάμεσα επίπεδα ATIs μειώθηκαν σημαντικά

PROACTIVE TDM: ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ/ΔΙΑΚΟΠΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ANTI-TNF

- Στη μελέτη TAXIT ασθενείς με επίπεδα INFL>7 τη στιγμή της μείωσης του βιολογικού παράγοντα δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπών
- Ασθενείς που μείωσαν τη δόση του INFL μετά από TDM (INFL>7) είχαν λιγότερες υποτροπές σε σχέση με αυτούς στους οποίους έγινε εμπειρικά μείωση δόσης
- Ασθενείς που παρακολουθούνται με PROACTIVE TDM μετά από αποκλιμάκωση της δόσης (διατήρηση επιπέδων INFL>2,4) έχουν μικρότερο κίνδυνο υποτροπών
- Επίπεδα ADALIMUMAB>12,2 σχετίζονται με επιτυχή αποκλιμάκωση της θεραπείας

Vande Casteele N. Gastroenterology 2015; 148: 1320-9
Lucidarme C. Aliment Pharmacol Ther 2019; 49: 147-54
Petitcollin A. Clin Pharmacol Ther 2019; 106: 605-15
Aguas Peris M. Inflamm Bowel Dis 2017; 23: 1454-1460

PROACTIVE TDM: ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙ-TNF ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ (DRUG HOLIDAY)

- Ασθενείς που διακόπτουν τον anti-TNF έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων και εμφάνισης αντιδράσεων μετά την επαναχορήγηση
- Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ΑΕ είναι στη 2^η δόση
- Μέτρηση επιπέδων και Abs μετά την 1^η έγχυση μπορεί να προλάβει την εμφάνιση ΑΕ και να προβλέψει την καλή έκβαση της επαναθεραπείας

REACTIVE TDM: Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΔΕΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΕΤΑΙ (PNR)/ ΧΑΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (sLOR)

- 1. Επιβεβαιώνω την ενεργότητα της νόσου (CRP, FcaI, ενδοσκόπηση)
- 2. Μετρώ (trough) επίπεδα φαρμάκου

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ (μg/ml)*

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΦΕΣΗ (μg/ml)	ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ (μg/ml)
INFLIXIMAB	>5	>10,6
ADALIMUMAB	>7,5	>12
CERTOLIZUMAB	>16,5	>20
GOLIMUMAB	>1,4	>3,4
USTEKINUMAB	>1,4	>4,5
VEDOLIZUMAB	>12,7	>25

ΑΛΛΑΖΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ OUT-OF-CLASS

ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ-ΜΗΔΕΝΙΚΑ

Μετρώ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (TNFis)

ΜΗΔΕΝΙΚΑ/ΧΑΜΗΛΑ

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ +/-ANK

- ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΩ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ
- ΞΑΝΑΜΕΤΡΩ ΕΠΙΠΕΔΑ (12-24 ΕΒΔ)
- ΔΕΝ ΑΛΛΑΖΩ ΕΑΝ ΔΕΝ ΠΕΤΥΧΩ ΕΠΙΠΕΔΑ >10 (INFL) ή >12 (ADA)

ΥΨΗΛΑ

	Επίπεδα Αντισωμάτων
INFLIXIMAB	> 8,7
ADALIMUMAB	>5,9

ΑΛΛΑΖΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- IN-CLASS+**ANK**
- ή
- OUT-OF-CLASS

ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ (ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ)

- ΑΦΟΡΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
- Η κάθαρση του φαρμάκου αυξάνεται σε:
 - ↑BMI
 - ↑CRP, Καλπροτεκτίνη
 - ↓Αλβουμίνη
 - Φύλο (άρρεν)
 - ↑Απώλεια φαρμάκου στα κόπρανα

- ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΘΑΡΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ (ΕΤΟΣ)	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΘΑΡΣΗΣ	ΤΙΜΗ ΚΑΘΑΡΣΗΣ (L/ημ)	ΕΚΒΑΣΗ (ΧΡ.ΟΡΙΟ)
Battat (2021)	IFX	ASUC	Baseline	≥0.627	ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ (6 μήνες)
Van de Gastele (2019)	IFX	EK (ACT1/2)	Baseline	<0.397 <0.364	MES≤1 (Εβδ 8) MES≤1 (Εβδ 30)
Chang (2023)	IFX	CROHN	Baseline Τέλος επαγωγής	<0.230	Κλ.ύφεση (5 μήνες)
Vermeire (2022)	IFX	IBD	Baseline + εβδ 2,6,14	<0.250	CRP – based κλινική ύφεση
Wright (2023)	Adalimumab	CROHN	Φάση συντήρησης	<0.350 <0.280 <0.300	SES-CD<3 FCalpro<100ug/g CRP-based κλινική ύφεση
Van de Castele (2022)	Vedolizumab	IBD	Baseline	<0.170 <0.160	Κλινική ύφεση (εβδ 52) Βαθιά ύφεση (Εβδ 52)

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΤΔΜ ΣΤΗ ΦΑΣΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ

- Μέτρηση επιπέδων φαρμάκου και αντισωμάτων στο τέλος του induction

ΕΒΔ 14 (INFLIXIMAB) – ΕΒΔ 4 (ADALIMUMAB)

7-10 µg/ml INFLIXIMAB
8-12 µg/ml ADALIMUMAB

ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ

- ✓ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ (↑δόσης+/- ↓μεσοδιάστημα)
- ✓ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΚΑ

ABs (-)/χαμηλά

- ✓ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΚΑ
- ✓ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ (↑δόσης, ↓μεσοδιάστημα)

ABs υψηλά

ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
IN CLASS (+ΑΚΑ)
OUT-OF CLASS

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Μη ανταποκρινόμενος
(PNR)
(CRP, FCAL,
ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ)

Ανταποκρινόμενος

ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αλλαγή ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
OUT-OF-CLASS

TDM at Secondary Loss of Response

Drug Concentration Anti-drug Abs	Subtherapeutic drug trough concentration	Therapeutic drug trough concentration
Undetectable ADAbs	<p>Nonimmune-mediated pharmacokinetic failure</p> <p>51%</p> <p>↓</p> <p>Dose escalate by either increasing the dose or decreasing the interval between drug administrations</p>	<p>Mechanistic or pharmacodynamic failure</p> <p>25%</p> <p>↓</p> <p>Switch to drug out of class</p>
Detectable ADAbs	<p>Immune-mediated pharmacokinetic failure</p> <p>19%</p> <p>↓</p> <p>Switch to drug in class and consider adding an immunomodulator</p>	<p>Mechanistic or pharmacodynamic failure</p> <p>5%</p> <p>↓</p> <p>Switch to drug out of class and consider adding an immunomodulator</p>

FIRST, look at
trough
concentration –
if optimal, then
ADAbs are
probably
inconsequential.

SECOND, if
trough low/un-
detectable, then
examine ADAbs

POINT-OF-CARE TESTING DEVICE.

- Poter



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα ιδανικά επίπεδα για κάθε ασθενή δεν είναι γνωστά
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σημασία της μέτρησης επιπέδων σε διαφορετικά χρονικά σημεία (peak levels, median levels).
- Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη διαχείριση των νεότερων θεραπειών/ υποδόριων σκευασμάτων (infliximab-vedolizumab)
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σημασία της μέτρησης επιπέδων στον ιστό.
- Διαφορές μεταξύ των μεθόδων μέτρησης επιπέδων και αντισωμάτων μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη χρήση του TDM για λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.
- Κόστος – διαθεσιμότητα – ταχύτητα λήψης των αποτελεσμάτων;

