

Ανοσογονικότητα βιολογικών παραγόντων

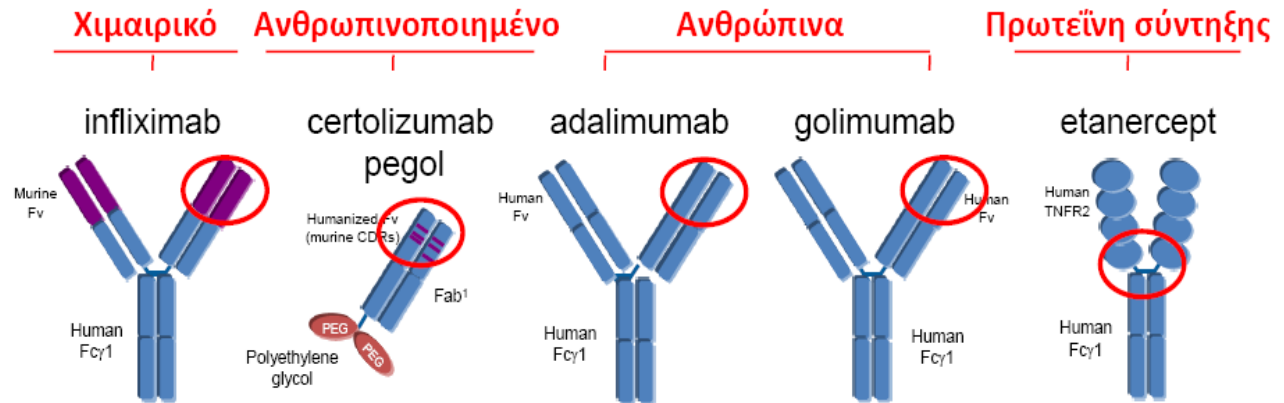


Νικόλαος Ζερβός

Ρευματολόγος

251 ΓΝΑ

Μοριακή δομή και Ιδιότητες των ανταγωνιστών του TNF



	Infliximab	Certolizumab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept
Τάξη	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Fc-πρωτεΐνη σύντηξης
Δομή	Μο/Ηu χιμαιρικό IgG1κ	PEG-Hu IgG1κ Fab ¹	Hu IgG1κ	Hu IgG1κ	Hu sTNFR2-Fcγ1
Μοριακό Βάρος (kDa)	150	~95	150	150	150
Ειδικότητα	TNF	TNF	TNF	TNF	TNF/LT
TNF ligands	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, (tmTNF)

CDR, complementarity-determining region; Fab, fragment antigen-binding; Fc, crystallizable fragment; Fv, variable fragment; Hu, human; IgG, immunoglobulin G; LT, lymphotoxin; Mo, mouse; sTNF, soluble tumour necrosis factor; tmTNF, transmembrane tumour necrosis factor; TNFR, tumour necrosis factor receptor

 : Συνήθεις περιοχές-στόχοι αντισωμάτων

Ανοσογονικότητα

Συχνότητα παρουσίας αυτοαντισωμάτων

1. Έχει σχέση με το ίδιο το φάρμακο
2. Την οδό χορήγησης
3. Την συχνότητα και ποσότητα χορήγησης

Μέθοδοι μέτρησης

1. Διαφορετική ειδικότητα και ευαισθησία

Κλινική σημασία

1. Απώλεια αποτελεσματικότητας
2. Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση της ανοσογονικότητας των βιολογικών παραγόντων

- Πολυπλοκότητα της μέτρησης αντισωμάτων έναντι αντισωμάτων
- Διαφορετικό εύρος αντισωματικής απάντησης από χαμηλής συγγένειας IgM αντισώματα μέχρι υψηλής συγγένειας IgG1 αντισώματα και αδυναμία διαχωρισμού τους από τις υπάρχουσες μεθόδους.
- Διαφορετική ειδικότητα και ευαισθησία κάθε μεθόδου ELISA vs RIA
- Η παρουσία του φαρμάκου στον ορό επηρεάζει την μέτρηση των παραγόμενων αντισωμάτων ενώ η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων επιταχύνει την απομάκρυνση του φαρμάκου

Ανοσογονικότητα infliimab

- Ο σχηματισμός αντισωμάτων στους ασθενείς που λάμβαναν μεγαλύτερη δόση φαρμάκου ήταν μικρότερος

10 mg/kg	→	7%	
3mg/kg	→	21%	
1mg/kg	→	53%	<i>Maini et al</i>

- Η χορήγηση μικρών δόσεων MTX μειώνει τον σχηματισμό αντισωμάτων
- Στην μελέτη ATRACT μετά από 2 έτη ο αριθμός των ασθενών που εμφάνιζαν αντισώματα ήταν 8% και η παρουσία των αντισωμάτων δεν συνοδευόταν με κλινική αναποτελεσματικότητα *Maini et al 2004*
- Νεότερες μελέτες έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα *Wolbink et al 2006*

Ανάπτυξη αντι infliximab αντισωμάτων και κλινική απόκριση

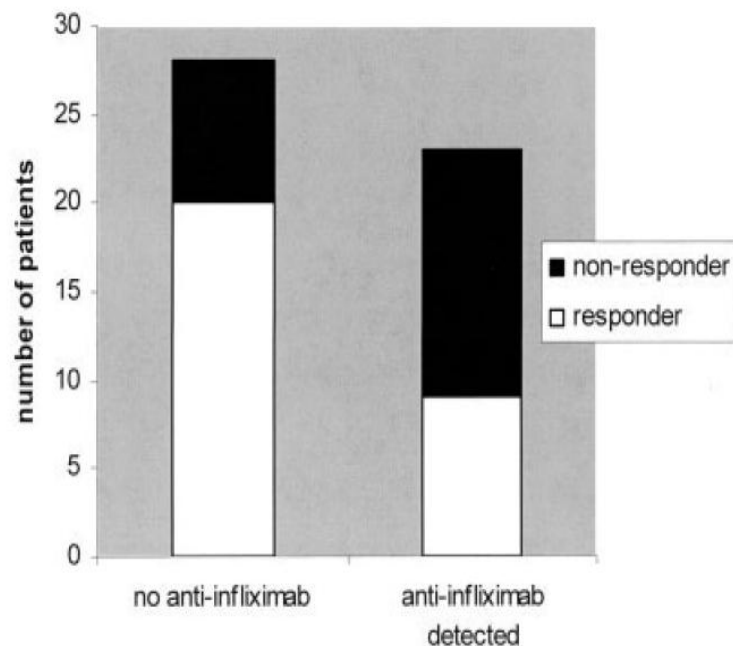


Figure 1. Presence or absence of detectable antiinfliximab antibodies in relation to response to treatment (according to the European League Against Rheumatism criteria) with infliximab. Patients without detectable antiinfliximab were significantly more often classified as responders compared with patients with detectable antiinfliximab (20 of 29 [69%] versus 8 of 22 [36%]; $P = 0.04$).

- Σε σύνολο 51 ασθενών αντισώματα κατά του φαρμάκου ανέπτυξαν 22 ασθενείς(43%) ενώ 29 ασθενείς δεν ανέπτυξαν αντισώματα(57%)
- Το ποσοστό των ανταποκριθέντων ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα αυτών που δεν ανέπτυξαν αντισώματα
- 3 ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση κατά την έγχυση είχαν όλοι Abs.
- Για την ανίχνευση των Abs χρησιμοποιήθηκε RIA, ενώ για τον προσδιορισμό των επιπέδων του Infliximab χρησιμοποιήθηκε ELISA

Ασθενείς με Ab κατά του Infliximab απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκου

Table 4. Demographic and clinical characteristics of patients positive and negative for anti-infliximab antibody.

	Anti-infliximab antibody positive (n = 13)	Anti-infliximab antibody negative (n = 20)
Required dose increase, n (%)	9 (69)	10 (50)
Age, yrs, mean (SD)	49 (9)	59* (10)
Female, %	77	60
Weight, kg, mean (SD)	69 (167)	74 (14)
Duration of RA, yrs, mean (SD)	13 (9)	16 (10)
HAQ, mean (SD)	1.7 (0.6)	1.7 (0.7)
ESR, mm/h, median (range)	31 (5–73)	26 (1–71)
Swollen joint count, mean (SD)	20 (7)	24 (10)
RF positive, %	92	79
Failed DMARD, mean (SD)	3.5 (1.8)	2.8 (1.4)
Failed previous biologic therapy, %	38	25
Baseline infliximab dose, mg/kg every 8 wks, mean (SD)	3.4 (0.5)	3.2 (0.4)
Baseline MTX, % receiving/mean (SD) dose mg/kg	100/13.6 (6.1)	100/15.3 (6.8)
Baseline prednisone, % receiving	54	85
Last prednisone, % receiving	31	60
Baseline prednisone, mg/day, mean (SD)	3.7 (3.9)	7.4††,††† (4.3)
Last prednisone, mg/day, mean (SD)	2.5 (4.0)	4.1 (4.3)
Serum samples tested, mean (SD)	3.7 (0.6)	3.2 (1.1)
Mos between infliximab initiation and last serum sample, median(range)	24 (6–43)	23 (5–45)

* p = 0.003; ** p = 0.02, anti-infliximab antibody positive vs antibody negative patients, 2-tailed t test and p = 0.02, baseline prednisone vs. last prednisone dose, 2-tailed paired t test.

Επίπεδα φαρμάκου και αντισωμάτων στον ορό(infiximab)

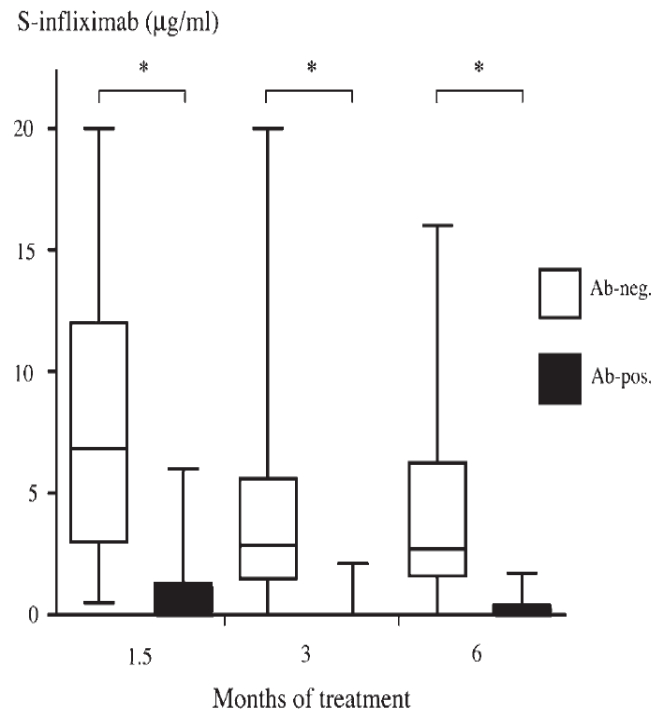
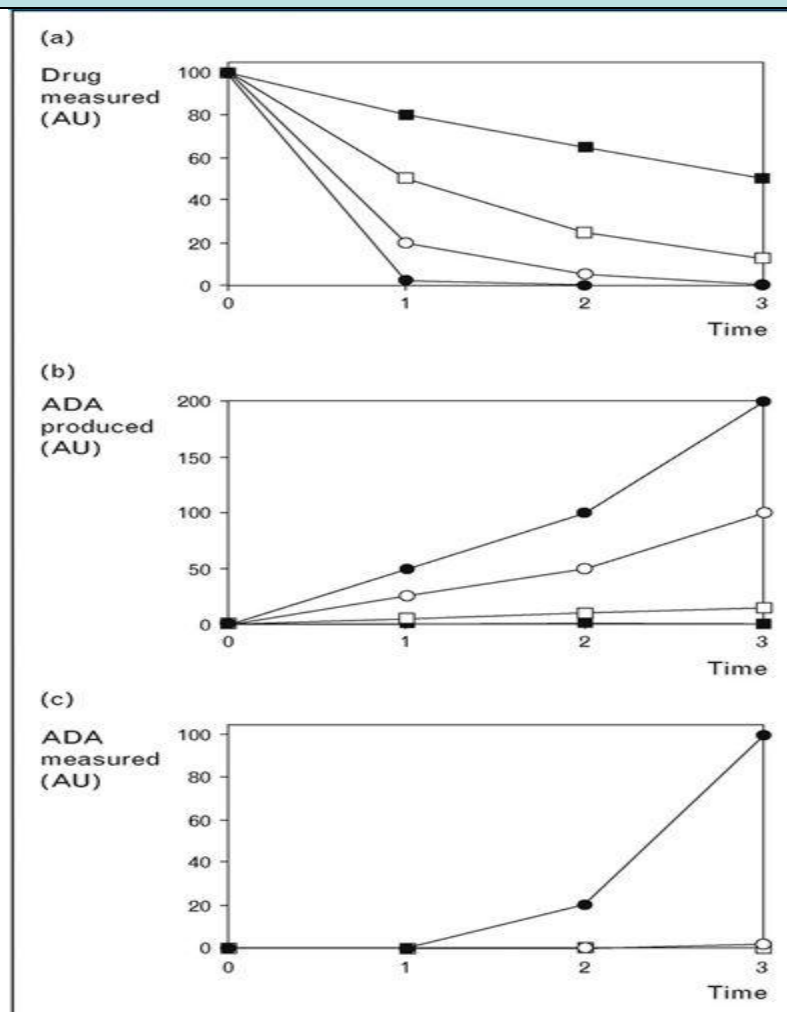


Fig. 1. Trough levels of functional infliximab in sera positive or negative for anti-infliximab Abs. Sera were collected from a cohort of 106 randomly selected RA patients at the indicated time points after start of infliximab therapy; 74 sera were available at 1.5 months, 75 at 3 months and 63 at 6 months. The levels of functional infliximab were calculated from the detected binding of ^{125}I -TNF- α . Anti-infliximab Abs were measured by fluid phase RIA detecting ^{125}I -infliximab in complex with λ -light-chain-positive Abs. The limit for Ab-positivity was set to 2 $\times$ background. Results are shown as medians (ranges/quartiles). * $P < 0.0001$ (Mann-Whitney rank sum test).

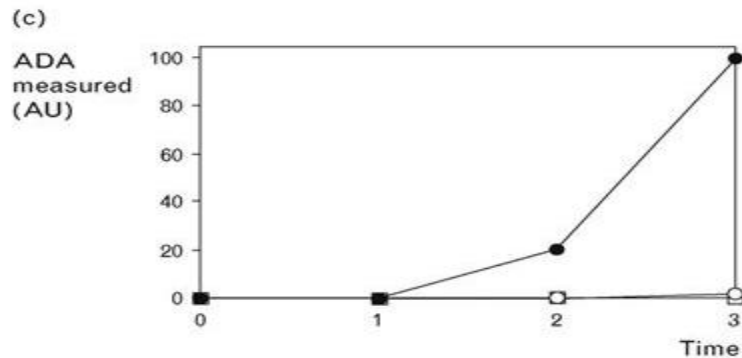
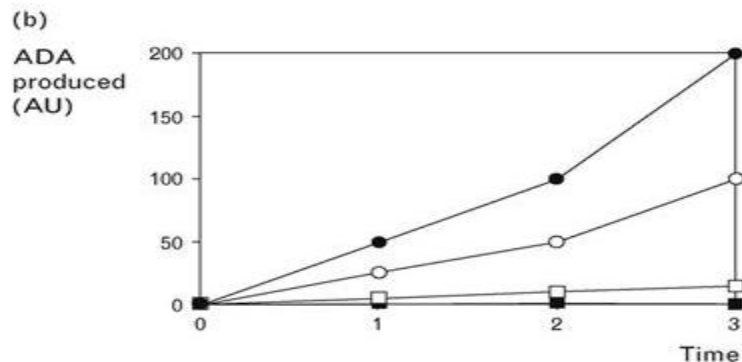
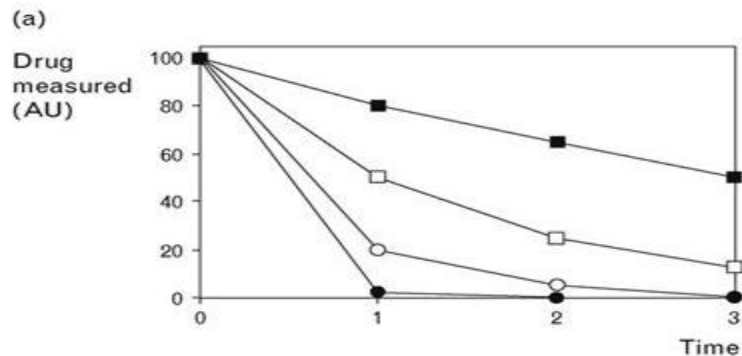
- Τα μέσα επίπεδα του φαρμάκου για τους οροαρνητικούς ασθενείς είναι πάνω από 2µg/ml συνεχώς
- Ενώ για τους οροθετικούς ασθενείς τα επίπεδα του φαρμάκου είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμα
- Για την ανίχνευση των αντισωμάτων και την ποσοτική μέτρηση του φαρμάκου χρησιμοποιήθηκε RIA

Σχέση μεταξύ χορηγούμενου φαρμάκου και παραγόμενων αντισωμάτων



The graphs show (a) drug levels measured, (b) antidrug antibodies produced and (c) antidrug antibodies measured. Four different situations, depending on the relationship between drug administered and antibodies produced. First, no antidrug antibodies (closed square, no ADA). Second, the amount of antibodies produced is not enough to clear all drugs after 3 weeks but trough levels are reduced (open square, $ADA < D$). Third, the amount of ADA is enough to clear all drug at 3 weeks (open circle, $ADA = D$). Fourth, all drugs are rapidly cleared by antibody formation, no drug level and high titer of ADA at week 3 (closed circle, $ADA > D$).

Σχέση μεταξύ χορηγούμενου φαρμάκου και παραγόμενων αντισωμάτων



The graphs show (a) drug levels measured, (b) antidrug antibodies produced and (c) antidrug antibodies measured. Four different situations, depending on the relationship between drug administered and antibodies produced. First, no antidrug antibodies (closed square, no ADA). Second, the amount of antibodies produced is not enough to clear all drugs after 3 weeks but trough levels are reduced (open square, $ADA < D$). Third, the amount of ADA is enough to clear all drug at 3 weeks (open circle, $ADA = D$). Fourth, all drugs are rapidly cleared by antibody formation, no drug level and high titer of ADA at week 3 (closed circle, $ADA > D$).

Source: Curr Opin Rheumatol © 2009 Lippincott Williams & Wilkins

Η χορήγηση MTX σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab μειώνει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την ανοσογονικότητα

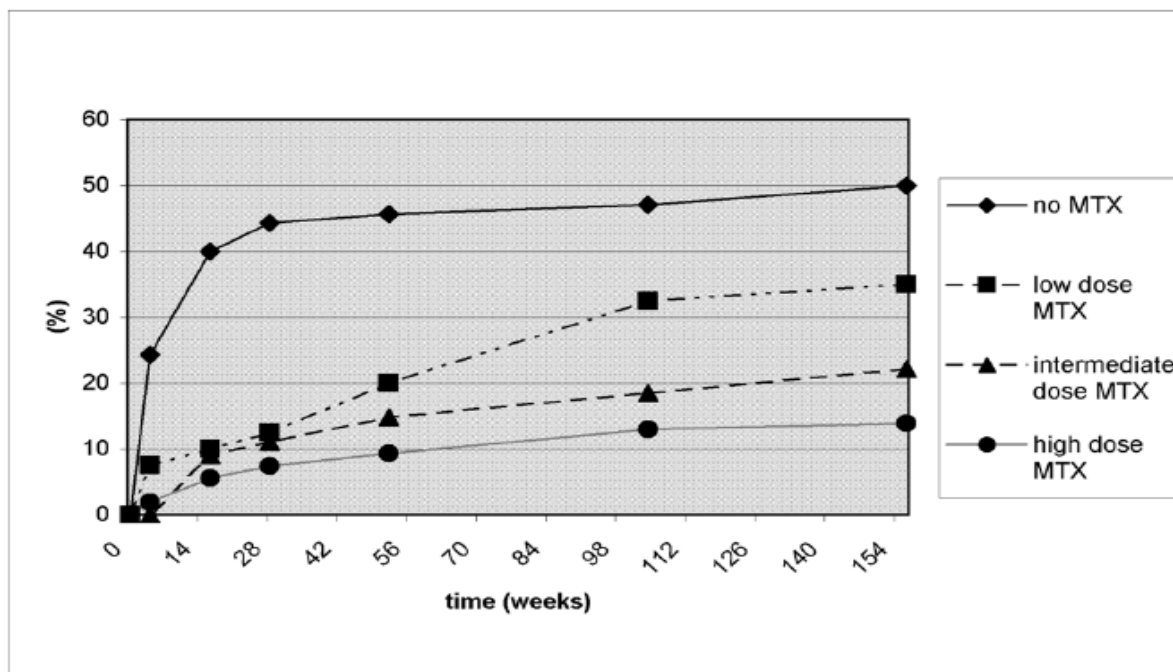


Figure 1 Percentage of patients developing antiadalimumab antibodies (AAA) per baseline methotrexate (MTX) dose group. No MTX (0 mg/week, n=70), low dose MTX (5–10 mg/week, n=40), intermediate dose MTX (12.5–20 mg/week, n=54), or high dose MTX (≥ 22.5 mg/week, n=108).

Ανοσογονικότητα infliximab και adalimumab στην ΡΑ

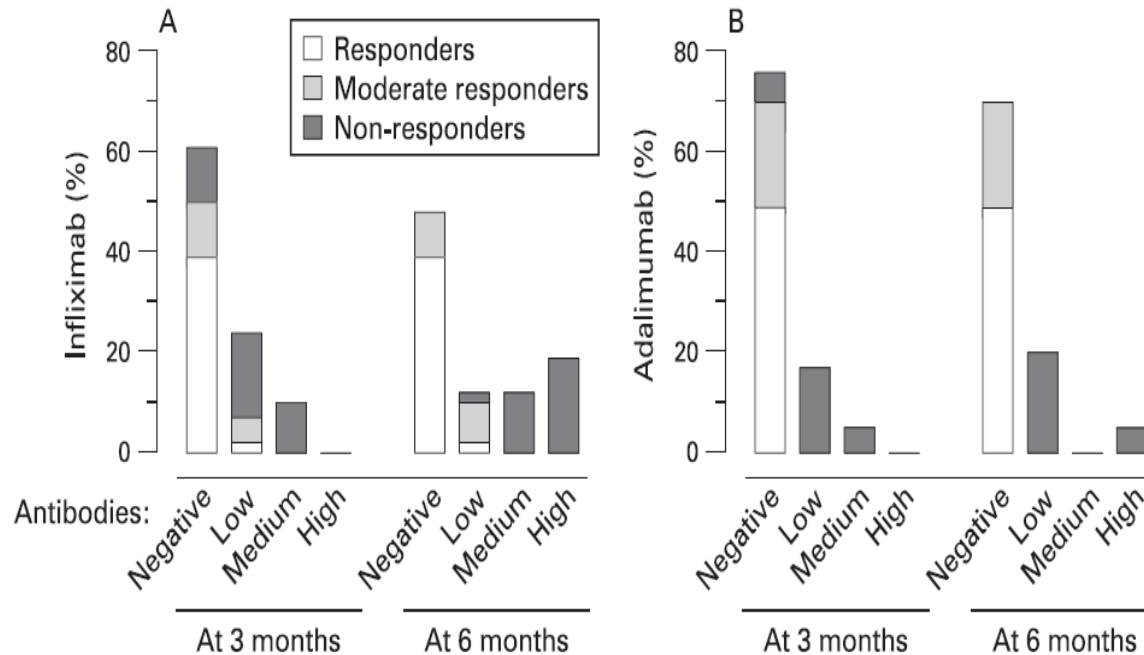


Figure 4 Occurrence of antibodies against infliximab and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis (RA). (A) The percentage (as a whole group) of patients with RA who develop anti-infliximab antibodies at 3 and 6 months, respectively; (B) those patients developing antibodies against adalimumab. Frequency of antibodies against infliximab (A) and adalimumab (B) after 3 and 6 months of treatment and stratified for non-responder, moderate responder and good responders to treatment. The white bars represent the responders whilst the grey and black bars represent the moderate and non-responders, respectively.

Ανοσογονικότητα Infliximab στην Α.Σ.

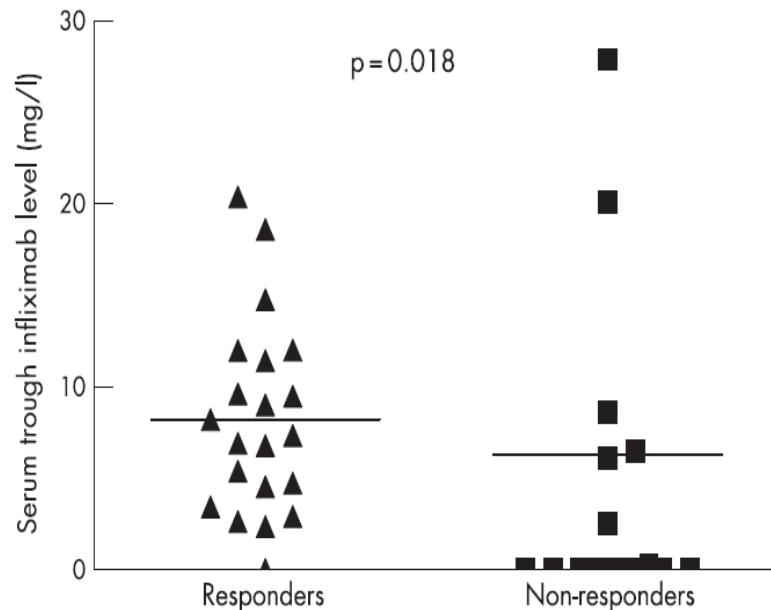


Figure 1 Serum trough infliximab level for responders (n=21; 8.2 mg/l) and non-responders (n=17; 6.3 mg/l) according to the ASAS-20 response criteria, at week 54 (p=0.018).

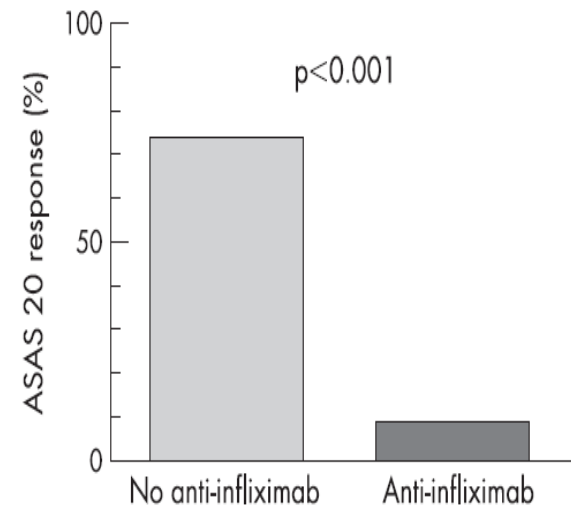


Figure 2 Percentage of patients (n=38) with (9%) and without (74%) ATI fulfilling ASAS-20 response criteria at week 54 *p<0.001).

Table 1. Frequency of reported antibodies to infliximab and adalimumab in various inflammatory diseases

Inflammatory disease	ATIs, percentage	AAAs, percentage	References
Rheumatoid arthritis	8-52	12-44	[2-9]
Crohn disease	14-75	2.6-17	[10-17]
Juvenile idiopathic arthritis	NA	17	[18]
Ankylosing spondylitis	29	31	[19,20]
Psoriatic arthritis	NA	18	[21]
Psoriasis	NA	45	[22]

AAA, anti-adalimumab antibody; ATI, antibody to infliximab; NA, not applicable.

Μελέτη ανοσογονικότητας Etanercept στην P A

Table II. Summary of adverse events by patient immunoassay response.

	50 mg/mL Etanercept Liquid QW. Postbaseline Immunoassay Response (N = 214)	
	Positive (n = 12) n (%)	Negative (n = 202) n (%)
Any adverse event	10 (83.3)	172 (85.1)
Adverse events related to etanercept	4 (33.3)	93 (46.0)
Severe adverse events	1 (8.3)	22 (10.9)
Injection site reactions	3 (25.0)	60 (29.7)
Serious adverse events	1 (8.3)	10 (5.0)
Infections	7 (58.3)	94 (46.5)
Serious infections	0	2 (1.0)
Adverse events leading to etanercept withdrawal	1 (8.3)	7 (3.5)
Adverse events leading to study withdrawal	1 (8.3)	6 (3.0)
Deaths	0	0

N: number of patients who received at least 1 dose of etanercept and had at least 1 postbaseline blood sample tested for etanercept seroreactivity. %: n/N *100. QW: once weekly.

- Σε σύνολο 214 ασθενών αντισώματα έναντι του Etanercept ανιχνεύθηκαν σε 12(5.6%),εκ των οποίων οι 7 εμφάνιζαν χαμηλό τίτλο<1/50
- Η ανίχνευση των anti Etanercept Ab πραγματοποιήθηκε με ELISA και τα θετικά δείγματα επιβεβαιώνονταν με διπλής διάχυσης ELISA.
- Το σύνολο των Ab ήταν μη εξουδετερωτικά αντισώματα
- Στους 9 ασθενείς η παρουσία των αντισωμάτων ήταν παροδική
- Η οροθετικότητα δεν φαίνεται να επηρεάζει το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου .
- Τα ποσοστά απόκρισης κατά ACR των οροθετικών ήταν παρόμοια με όσους δεν εμφάνιζαν Ab.

Μελέτη ανοσογονικότητα etanercept στην Α.Σ

Table 1 Demographic data and baseline characteristics

Variables	Baseline	3 Months	6 Months
Males (number, %)	40 (76)		
Age (years)	41 (11)		
Caucasian (number, %)	45 (85)		
BMI	25 (4.4)		
HLA B27 + (number, %)	44 (88)		
Peripheral arthritis (number, %)	28 (53)		
BASDAI	6.4 (1.3)	3.1 (2.0)*	2.5 (1.7)*
Patient Global Disease Activity score	7.2 (1.9)	3.2 (2.4)*	2.5 (2.1)*
BASFI	6.2 (2.1)	4.1 (2.5)*	3.5 (2.5)*
ESR (median, range)	22 (1–114)	5 (1–58)*	4 (1–33)*
CRP (median, range)	17 (1–92)	4 (1–44)*	4 (1–74)*
Serum etanercept levels	0	2.7 (1.2)	3.0 (1.0)
Antibodies to etanercept	0	0	0

Except where indicated otherwise, the values are the mean (SD). Mean serum etanercept and antibodies to etanercept levels are in mg/litre. Normal CRP <8.0 mg/litre; normal ESR <10 mm/h.

*Significance level: $p < 0.001$.

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (0–10); BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (0–10); BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HLA B27, human leukocyte antigen B27.

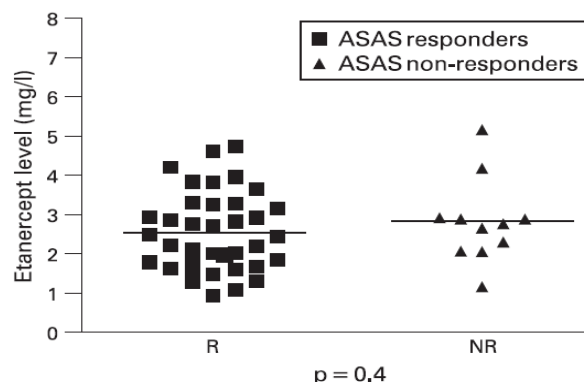


Figure 2 Etanercept levels (mg/litre) for Assessment of Ankylosi Spondylitis (ASAS) responders and non-responders after 3 months treatment.

- 53 ασθενείς συμμετείχαν στην μελέτη
- 25mg δύο φορές την εβδομάδα
- Για την μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου χρησιμοποιήθηκε ELISA, ενώ για την ανίχνευση αντισωμάτων RIA
- Το ποσοστό των ανταποκριθέντων ήταν 76%
- Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά του Etanercept με καμία μέθοδο
- Τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν παρόμοια τόσο στους ανταποκριθέντες όσο και στους μη ανταποκριθέντες

Ανοσογονικότητα certolizumab pegol στην Ρ. Α.

- Το ποσοστό ασθενών που αναπτύσσουν αντισώματα κατά του Cimzia είναι 7.7% με το 1/3 αυτών(2.6%) να είναι εξουδετερωτικά in vitro.
- Οι ασθενείς που λάμβαναν παράλληλα MTX είχαν μικρότερα ποσοστά ανάπτυξης Abs.
- Η παρουσία των αντισωμάτων συνοδευόταν από χαμηλότερη συγκέντρωση φαρμάκου στον ορό των ασθενών και σε μερικούς ασθενείς με μικρότερη αποτελεσματικότητα.
- Για την ανίχνευση των αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκε ELISA ενώ τα αποτελέσματα φαίνεται να επηρεάζονται από παράγοντες όπως η στιγμή που συλλέγονταν τα δείγματα, η αγωγή με DMARD's και το υποκείμενο νόσημα.
- Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της ανοσογονικότητας του συγκεκριμένου αντι-TNF παράγοντα.

Ανοσογονικότητα golimumab στην P.A.

- Τα ποσοστά εμφάνισης αντισωμάτων σύμφωνα με τις μελέτες φάσης III ήταν στο 5% και για τις τρεις ενδείξεις του φαρμάκου.
- Σε όλες τις περιπτώσεις τα αντισώματα ήταν εξουδετερωτικά.
- Η συχνότητα εμφάνισης ήταν μικρότερη στους ασθενείς που λάμβαναν MTX 3% έναντι 8% σε όσους το λάμβαναν μονοθεραπεία.
- Στους ασθενείς με θετικά αντισώματα ήταν συχνότερες οι αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης.
- Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την κλινική σημασία της παρουσίας των Abs.

Ανοσογονικότητα Rituximab στο Σ. Sjögren (early/MALT primarySS)

- Φάση II μελέτη με 15 ασθενείς
- (8 early/7 MALT)
- 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις (375mg/m²)
- HACAs (Human Antichimeric Antibodies) ανέπτυξαν 4 (27%) ασθενείς όλοι με πρώιμο
- Σ Sjögren
- 3 ασθενείς με θετικά HACA ανέπτυξαν σύνδρομο ορονοσίας μετά την δεύτερη έγχυση (αρθραλγίες-αρθρίτιδα-πυρετό πορφύρα).
- Η βιοψία δεν ήταν συμβατή με λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα (εναπόθεση IgA IgM και συμπληρώματος και καθόλου IgG).

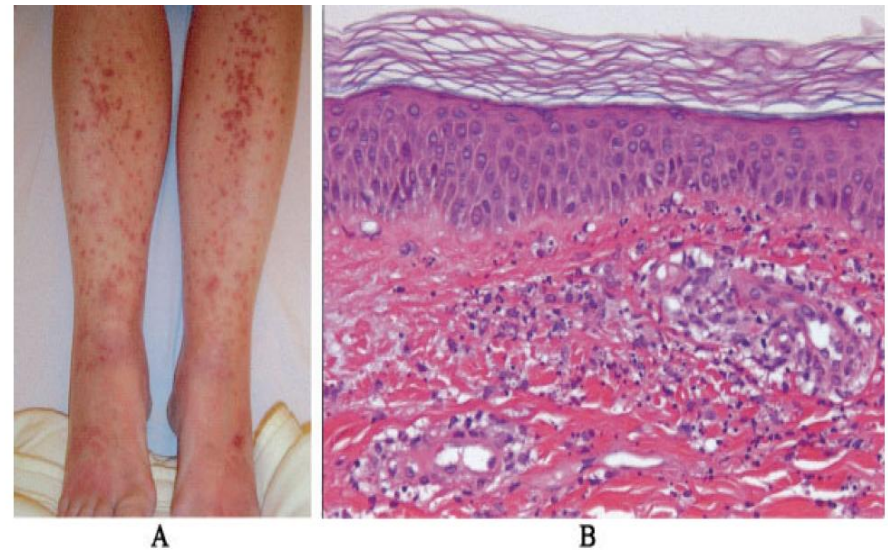


Figure 4. A, Purpura, which developed after the second infusion of rituximab, on the lower legs of patient 8. B, Biopsy of a purpuric lesion from patient 8, showing perivascular lymphocytic infiltration in the dermis and subcutis, with nuclear debris (hematoxylin and eosin stained; original magnification $\times 40$).

Ανοσογονικότητα

Συγκεντρωτικά στοιχεία από τις ΠΧΠ* των βιολογικών παραγόντων

Βιολογική θεραπεία	Αντισώματα κατά του φαρμάκου	Εξουδετερωτικά αντισώματα
Etanercept (Enbrel)	RA: 6%, AS: 2%, PsA: 7,5%, Ps: 7-9%, JIA: 3%, JPs: 7,5%	Μη-εξουδετερωτικά και παροδικά
Adalimumab (Humira)	RA: 5,5%, MTX(+): 0,6%, MTX(-): 12,4% JIA: 15,8%, MTX(+): 5,9%, MTX(-): 25,6%	Συσχετίστηκαν με αυξημένη κάθαρση του φαρμάκου και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία
Infliximab (Remicade)	RA: MTX(+): 8%, MTX(-): 24% RA: άλλα ανοσοκατασταλτικά(+):14%, PsA: 15% [MTX(+): 4%, MTX(-): 26%], Ps: 28%	Ασθενείς με abs είναι 2-3 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν ΑΕ κατά την έγχυση. Μειωμένη ανταπόκριση σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους
Certolizumab pegol (Cimzia)	RA: 7,7%, MTX(-) 15%	2,6% in vitro
Golimumab (Simponi)	5% των ασθενών (RA, PsA, AS) [MTX(+): 3%, MTX(-): 8%]	Σχεδόν όλα εξουδετερωτικά in vitro. Περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί η σχέση με κλινική ανταπόκριση και ασφάλεια
Anakinra (Kineret)	3%	Παροδικά. Δεν σχετίστηκαν με μειωμένη κλινική ανταπόκριση ή ΑΕ
Rituximab (MabThera)	12,7%	Δεν σχετίστηκαν με μειωμένη κλινική ανταπόκριση ή ΑΕ κατά την έγχυση
Tocilizumab (RoActemra)	1,6%	1,1%
Abatacept (Orencia)	4,8%-5,5%	Δεν σχετίστηκαν με μειωμένη κλινική ανταπόκριση ή ΑΕ κατά την έγχυση

*ΠΧΠ: Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος