

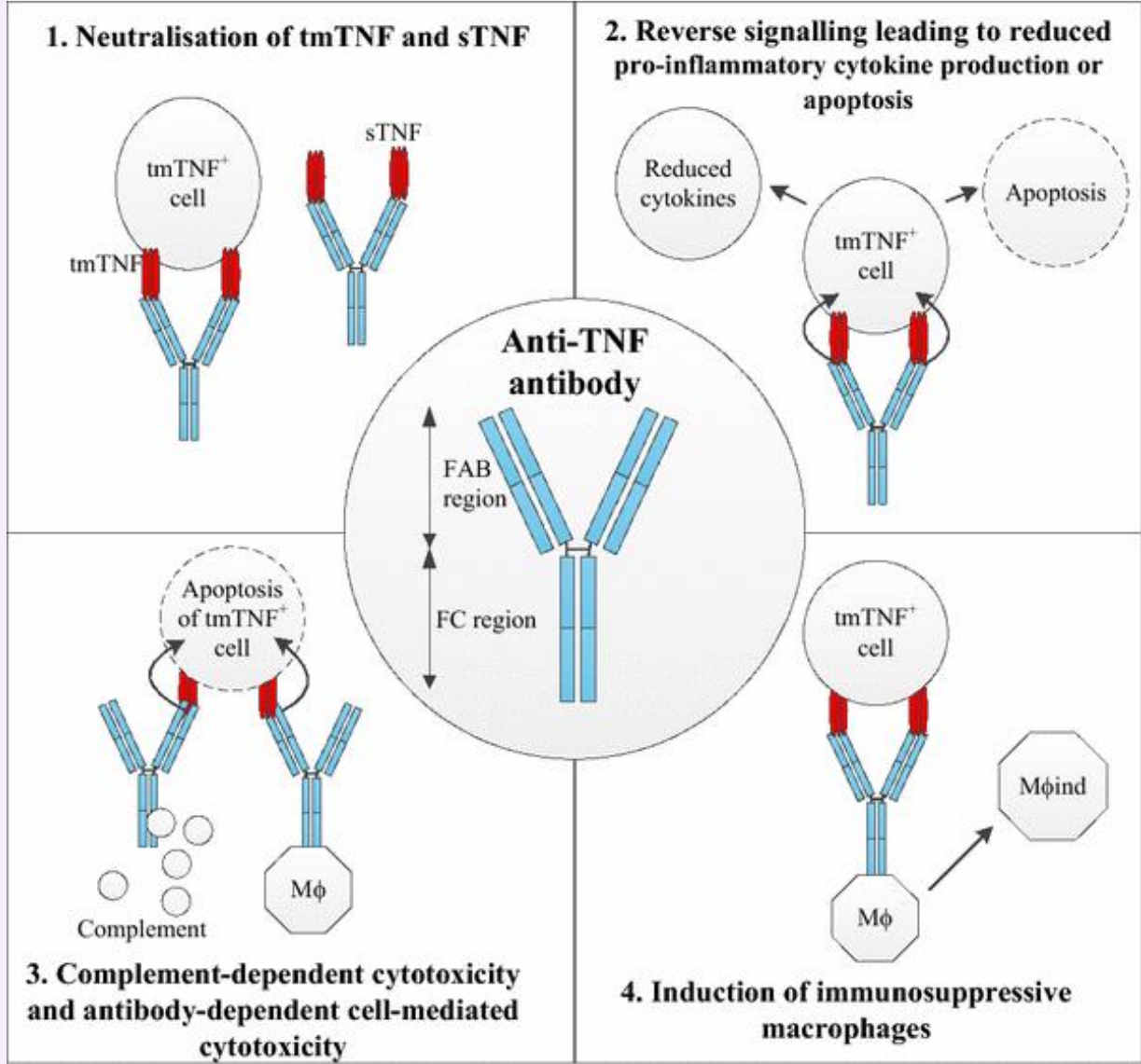


Postępowanie w przypadku wtórnej nieskuteczności inhibitorów TNF-alfa

Agnieszka Owczarczyk – Saczonek

*Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej*

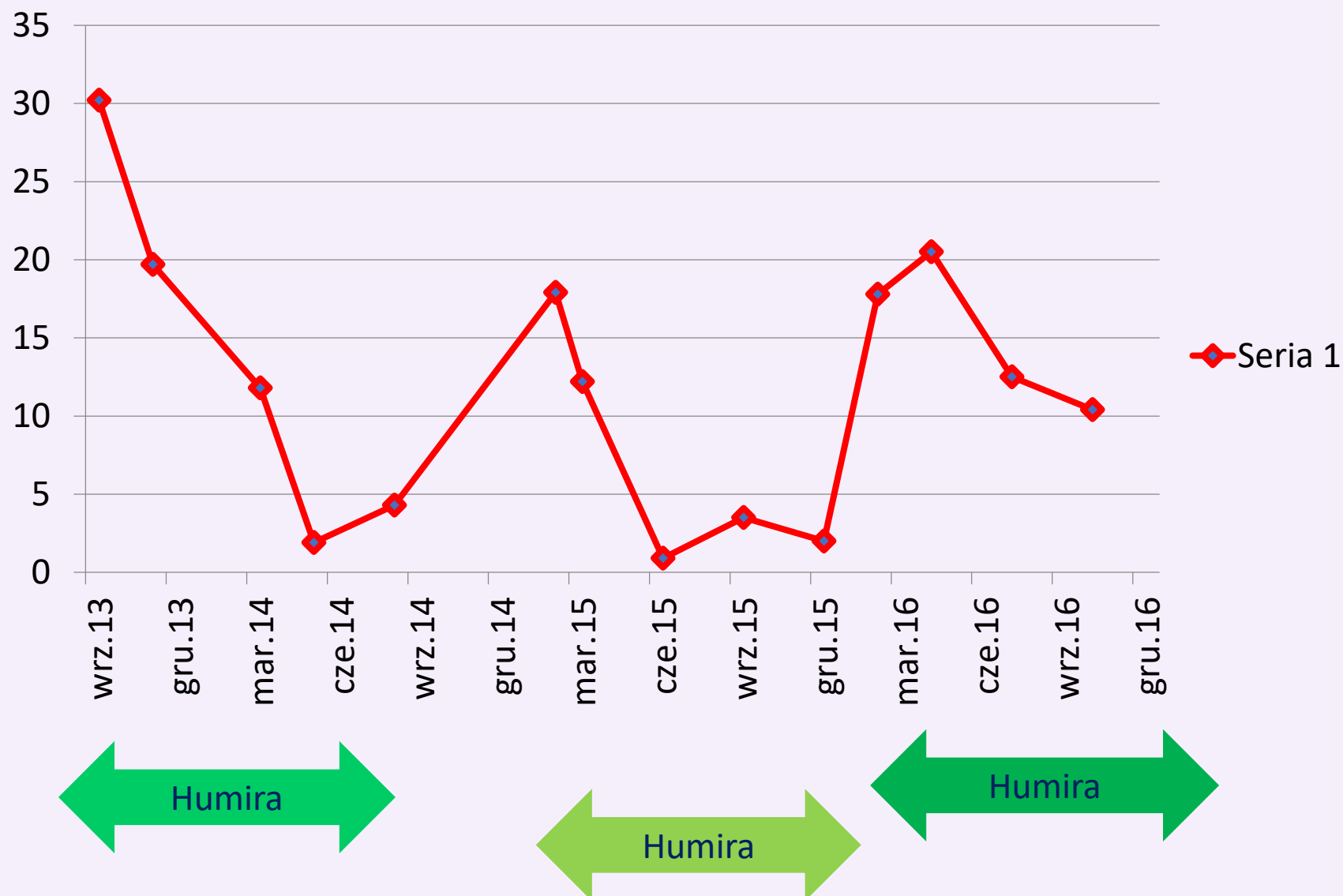
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie



Wtórna nieskuteczność leczenia



Redukcja PASI pod wpływem leczenia



Wtórna nieskuteczność leczenia anty-TNF- α

- Do 50% pacjentów z CD lub RZS, początkowo z dobrą odpowiedzią kliniczną anty-TNF α , stopniowo traci efekt działania leków.

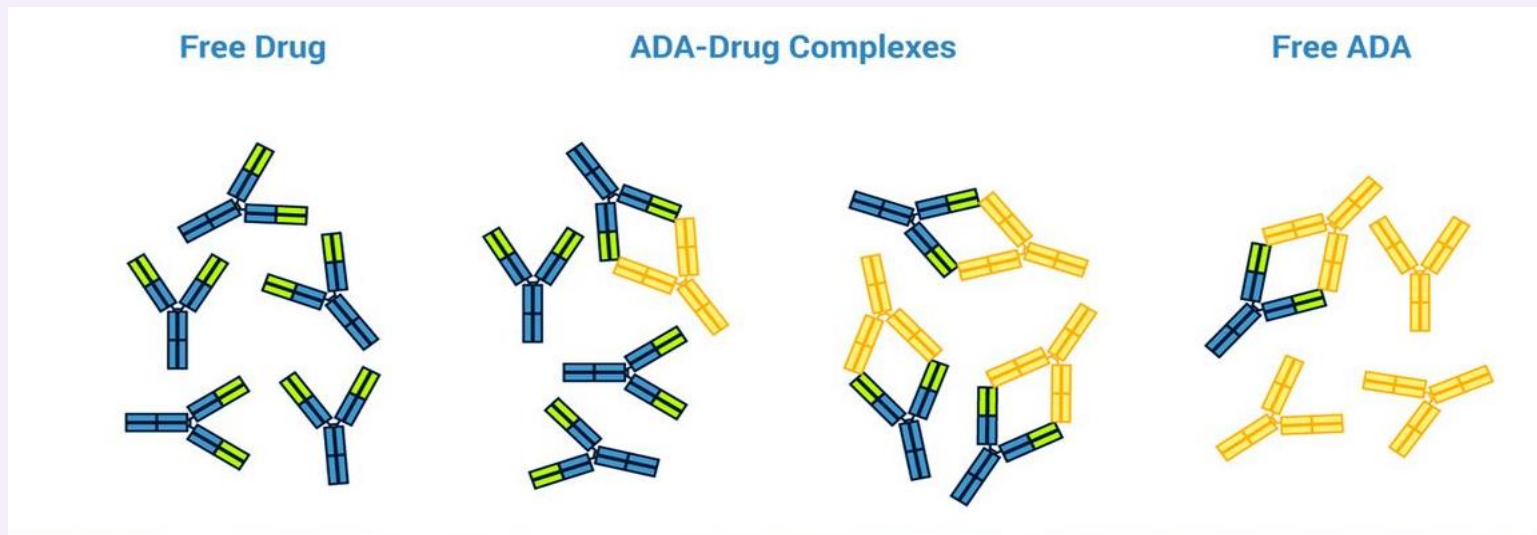
Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. Rheumatology (Oxf), 2012;51:22–30.

- Zmniejszenie skuteczności terapii anty-TNF α w terapii przerywanej zaobserwowano w badaniach klinicznych. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pod wpływem leczenia PASI75 spadnie o około 11% pomiędzy 24 a 108 tygodniem w przypadku adalimumabu, o 12% z tygodnia 48 do 96 leczonych etanerceptem i o około 23% z tygodnia od 10 do 50 infliximabem.

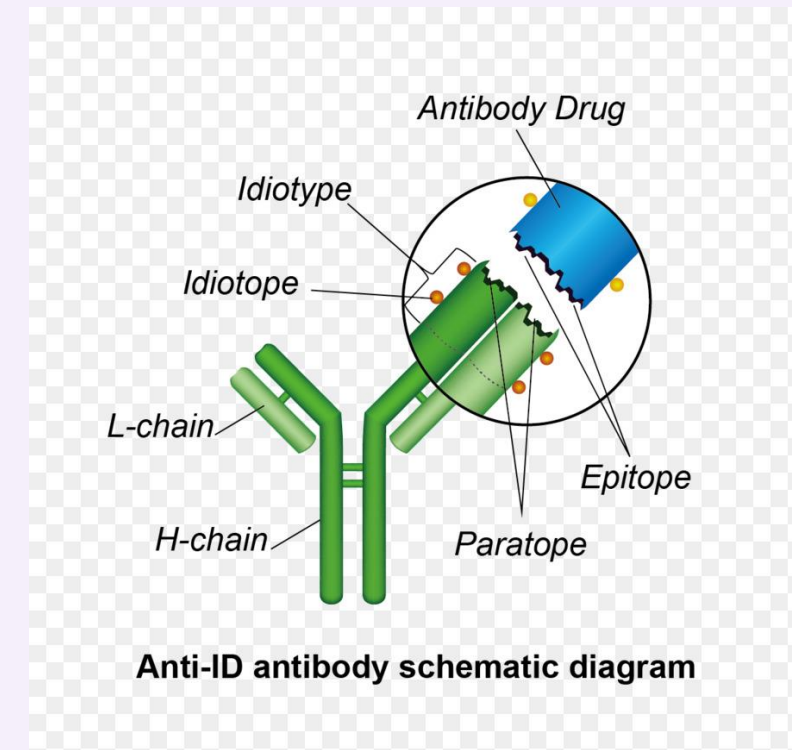
1. *Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2007;56:e1-15.*
2. *Papp K et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: Subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. JEADV, 2013;27:634-642.*
3. *Tyring S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007; 143: 719–726.*

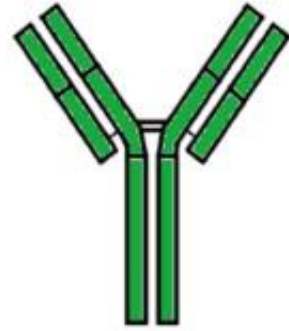
Przyczyny wtórnej nieskuteczności leczenia anty-TNF- α

1. Niskie stężenie leku w surowicy lub zbyt mała dawka leku (otyłość)
2. Immunogenność – pojawianie się przeciwciał przeciwlekowych (*antidrug antibody* - ADAs)



Skuteczność terapii

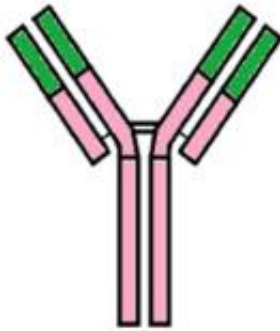




Mysie

- momab

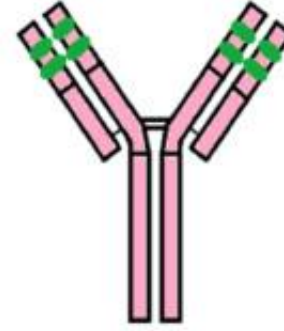
Całkowicie
mysie



Chimeryczne

- ximab

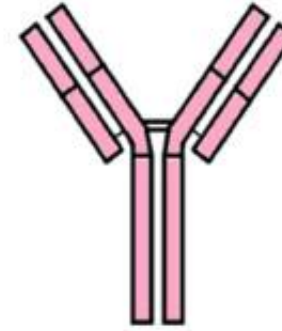
Regiony zmienne
pochodzą od
myszy
lub szczura.
Regiony stałe
są ludzkie
(Siltuximab)



Humanizowane

- zumab

Tylko regiony
determinujące
dopasowanie
są pochodzenia
mysiego
(Elotuzumab)



Ludzkie

- umab

W pełni
ludzkie
(Daratumumab)

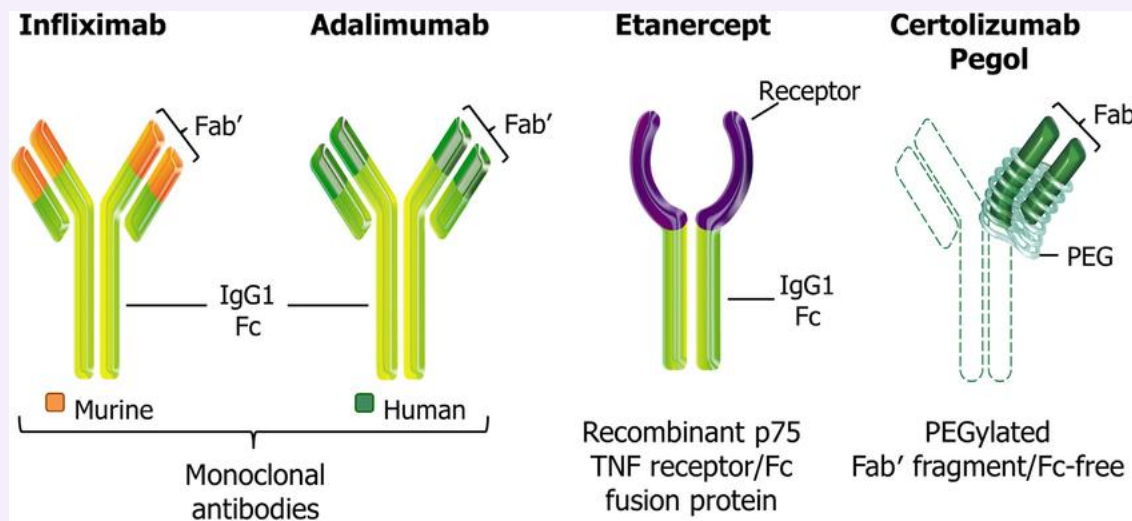


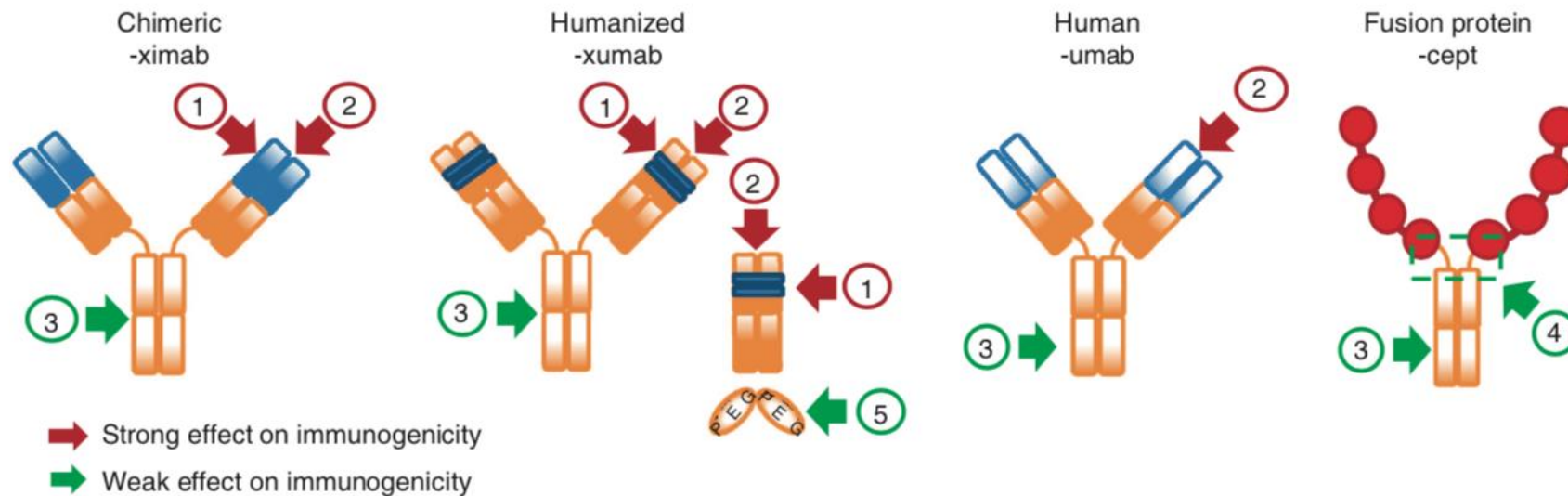
Ryzyko immunizacji

Czynniki wpływające na immunogenność substancji biologicznych

- **Zależne od leku:**

- Pierwotna struktura molekularna leku i jego modyfikacje posttranslacyjne (pegylacja).
- Zanieczyszczenia, zaróbki, stabilność produktu związane z produktem i procesem (glikozylacja),





Julien D et al. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. J Invest Dermatol, 2015;135:31-38.

Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review*

L. Hsu, B.T. Snodgrass and A.W. Armstrong

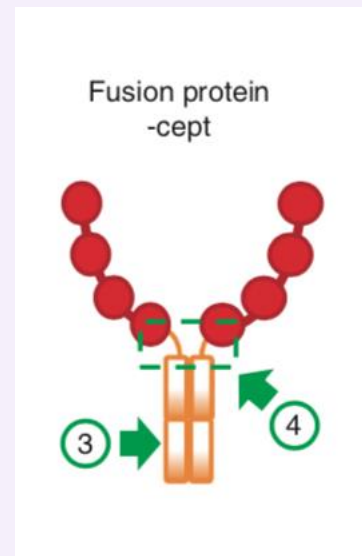
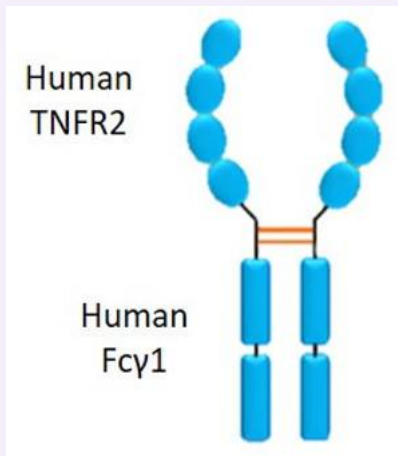
Department of Dermatology, University of California, Davis, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, U.S.A.

	Rzs	Ch. Crohna	ZZSK	Łuszczycyca
Infliximab	12-43%	6-73%	3-29%	5.4-43.6%
Etanercept	3-5.6%	-	0%	0-18.3%
Adalimumab	1-17%	2.6-20%	31%	6-45%
Ustekinumab	-	0.7%	-	3.8-6%

Białka fuzyjne a ADAs

- Zwykle dochodzi do produkcji ADAs nieneutralizujących - łączą się one z epitopem nie uczestniczącym w wiązaniu TNF- α .
- ADAs wykryto aż u 18% pacjentów chorych na łuszczycę otrzymujących etanercept ale nie miały one znaczenia klinicznego.

Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Biologics. 2014 Apr 17;8:169-82.



Czynniki wpływające na immunogenność substancji biologicznych

- **Czynniki zależne od pacjenta:**

- Nie wszyscy pacjenci otrzymujący ten sam produkt biologiczny w podobnych warunkach rozwiną ADA. Jednak ci, którzy rozwijają ADA przeciwko pierwszemu inhibitorowi TNF, z większym prawdopodobieństwem rozwiną ADA przeciwko drugiemu (podatności genetyczna).
- Choroba podstawowa pacjenta – częściej u pacjentów z RZS, aktywność choroby ($\uparrow$ zużycia leku i szybki $\downarrow$ jego stężenia).
- U niektórych pacjentów ADA ulegają zmniejszeniu w czasie, co sugeruje indukcję tolerancji immunologicznej.

Czynniki wpływające na immunogenność substancji biologicznych

- **Czynniki związane z leczeniem:**

- Dawka leku (i stężenie w surowicy), droga podawania, częstość podawania i czas trwania leczenia.
- ✓ Mniejsza dawka podawana z przerwami jest zazwyczaj bardziej immunogenna niż większa podawana bez przerwy.
- Droga podania
- ✓ Podawanie dożylnie jest mniej immunogenne niż śródskórne lub podskórne, ponieważ sprzyjają one wychwycie przez komórki prezentujące antygen.

Skutki immunogenności

- Brak skuteczności.
- Wzrost ryzyka reakcji niepożądanych (np. odczyny alergiczne w trakcie infuzji infliksymabu, skurcz oskrzeli, choroba posurowicza i reakcje Arthusa).

Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. Expert Opin. Drug Metab Toxicol, 2008;4:1537–1549.

- Nieneutralizujące przeciwciała → tworzenie krążących kompleksów immunologicznych i późniejsze usuwanie leku przez komórki śródbłónka (autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF antibodies. In: Immunogenicity of Biopharmaceuticals (Vol. VIII). van de Weert M, Møller EH (Eds). Springer, NY, USA, 2008:189–203.

- Pozytywizacja i wzrost ANA (ANA wykryto u 54% pacjentów po niepowodzeniu leczenia jednym TNFi, u 78% leczonych nieskutecznie dwoma lekami i u 83% trzema)

Pink AE et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. Br J Dermatol. 2010;162:780–5.

Leki anty TNF- α a wątroba

- Około 9% przypadków **autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH)** wywołują leki, w tym 2% p/ciała monoklonalne.
- Prawdopodobnie reaktywne metabolity anty-TNF- α są neoantygenami wywołującymi autoimmunizację.
- Zaleca się w trakcie terapii anty-TNF- α monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych i ANA, przy utrzymywaniu się nieprawidłowych wyników wykonanie biopsji wątroby (rozpoznanie **AIH**).
- Wskazany etanercept w przypadku **AIH** wywołanego przez TNFi.

Nakayama S. Autoimmune hepatitis triggered by Anti-TNF- α therapy. Case Rep Med. 2013;2013:561748.

LETTER TO THE EDITOR

Increase in antinuclear antibody levels through biologic treatment for psoriasis

- Pacjenci leczeni co najmniej 6 miesięcy
- Żaden z pacjentów nie był jednocześnie leczony CsA ani MTX
- Zmiana ANA została uznana za istotną, gdy miano wzrosło o 940 lub więcej u pacjentów, którzy mieli wynik negatywny przed leczeniem (dodatnia konwersja) lub gdy zwiększyło się czterokrotnie lub więcej u tych, którzy mieli ANA dodatnie przed leczeniem (wzrost miana).

ANA titer	Adalimumab (n = 10)	Infliximab (n = 4)	Ustekinumab (n = 6)
Increased titer	75% (3/4)	100% (1/1)	0% (0/1)
Positive conversion	16% (1/6)	100% (3/3)	0% (0/5)
Total of significant change of ANA	40% (4/10)	100% (4/4)	0% (0/6)

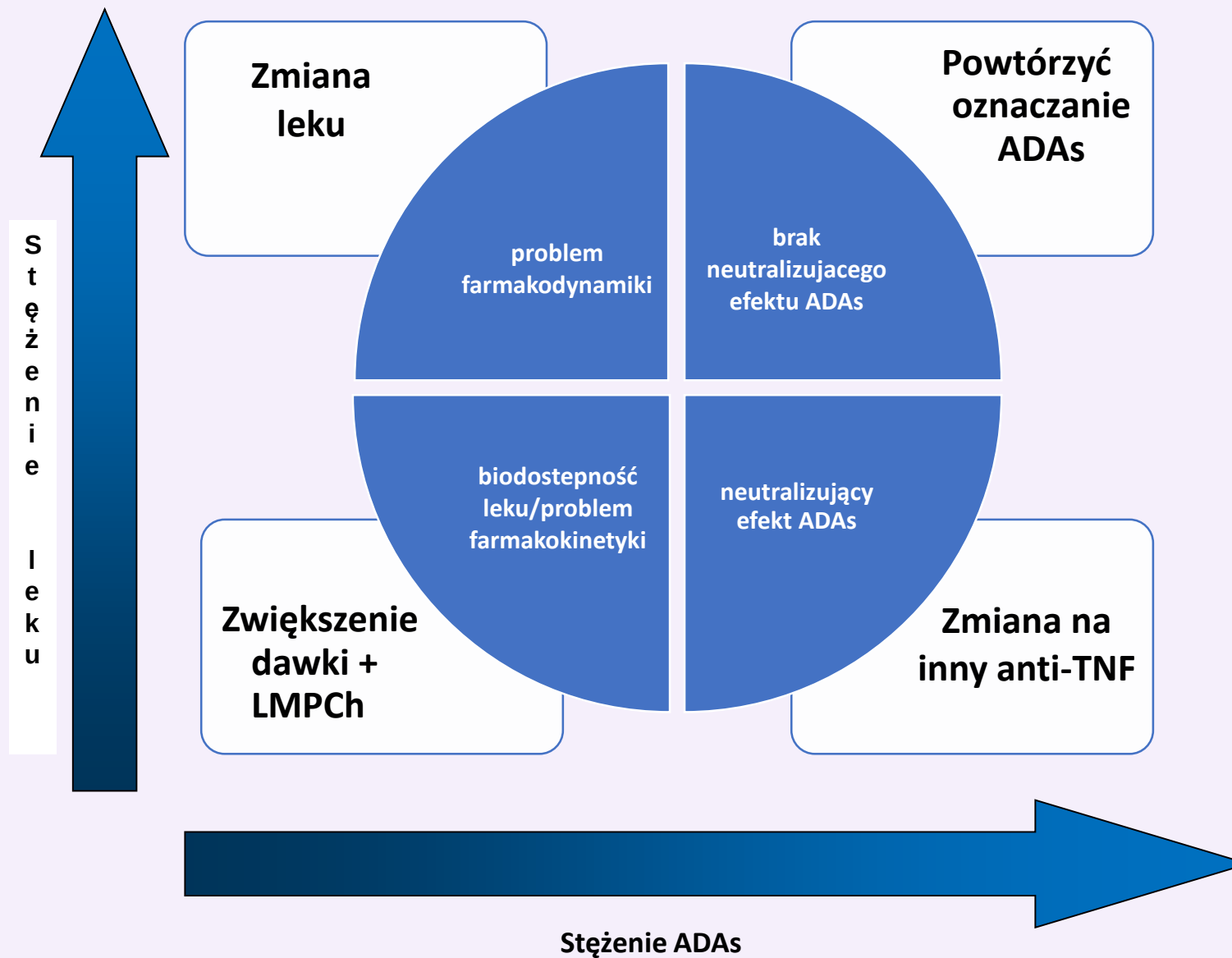
Program lekowy NFZ – przerywana terapia

- Stężenie ADAs zmniejsza się z czasem w trakcie leczenia, co sugeruje rozwój tolerancji immunologicznej.
- Stan tolerancji immunologicznej wymaga ciągłej ekspozycji na lek: stężenie ADAs u pacjentów otrzymujących adalimumab co tydzień jest niższe niż przy podawaniu co 2 tygodnie.
- *European Medicines Agency* zaleca ciągłe podawanie, a nie krótki i przerywany cykl leczenia, co wydaje się zmniejszać ryzyko immunogenności.

Jullien D, Prinz JC, Nestle FO. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. J Invest Dermatol. 2015;135:31-8.

Postępowanie w przypadku wtórnej nieskuteczności leków biologicznych

1. Zwiększenie dawki leku.
2. Jednoczesne stosowanie niektórych LMPCh co może zmniejszyć produkcję ADAs (redukcja immunogenności).
 - u pacjentów stosujących jednocześnie MTX i adalimumab częstość występowania ADAs u pacjentów wynosiła 5,9%, a bez MTX aż 25,6%.
 - MTX – korzystne (↑ skuteczności, ↓ immunogenności)
 - Cs-A – nie zaleca się (↑ ryzyko nowotworów i toksyczności)
 - Acitretyna – bardzo korzystna odpowiedź
3. Ocena ADAs i stężenia minimalnego leku w surowicy zapewniłby bardziej racjonalną decyzję wyboru leczenia pacjentów
4. Zmiana leku (etanercept może być zastosowany przy nieskuteczności TNFi)





A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy

Stanley B. Cohen^{1*}, Rieke Alten², Hideto Kameda³, Tomas Hala⁴, Sebastiao C. Radominski⁵, Muhammad I. Rehman⁶, Ramesh Palaparthi⁷, Karl Schumacher⁸, Susanne Schmitt⁸, Steven Y. Hua⁷, Claudia Ianos⁹ and K. Lea Sewell¹⁰

- **Cel:** Podwójnie ślepe, randomizowane badanie w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetkę (PK) i immunogenność biosimilaru infliksymabu (IxifiTM/Zessly®), w porównaniu z infliksymabem (Remicade®) u pacjentów biologicznie nieleczonych z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego pomimo leczenia MTX w ciągu 30-tyg. okresu leczenia.
- **Metody:** Pacjentów (N = 650) randomizowano 1: 1 do grupy biosimilaru lub Remicade (3 mg/kg dożylnie), oceniając ACR20, PK i ADA.
- **Wyniki:** ACR20 w 14 tyg. osiągnęło 62,7% dla IxifiTM/Zessly® i 64,1% dla Remicade® infliksymabu-UE. Występowanie ADA po 30 tyg. leczenia wynosiły odpowiednio 48,6% i 51,2% dla obu leków. Profile bezpieczeństwa i stężenie leku w surowicy były podobne.

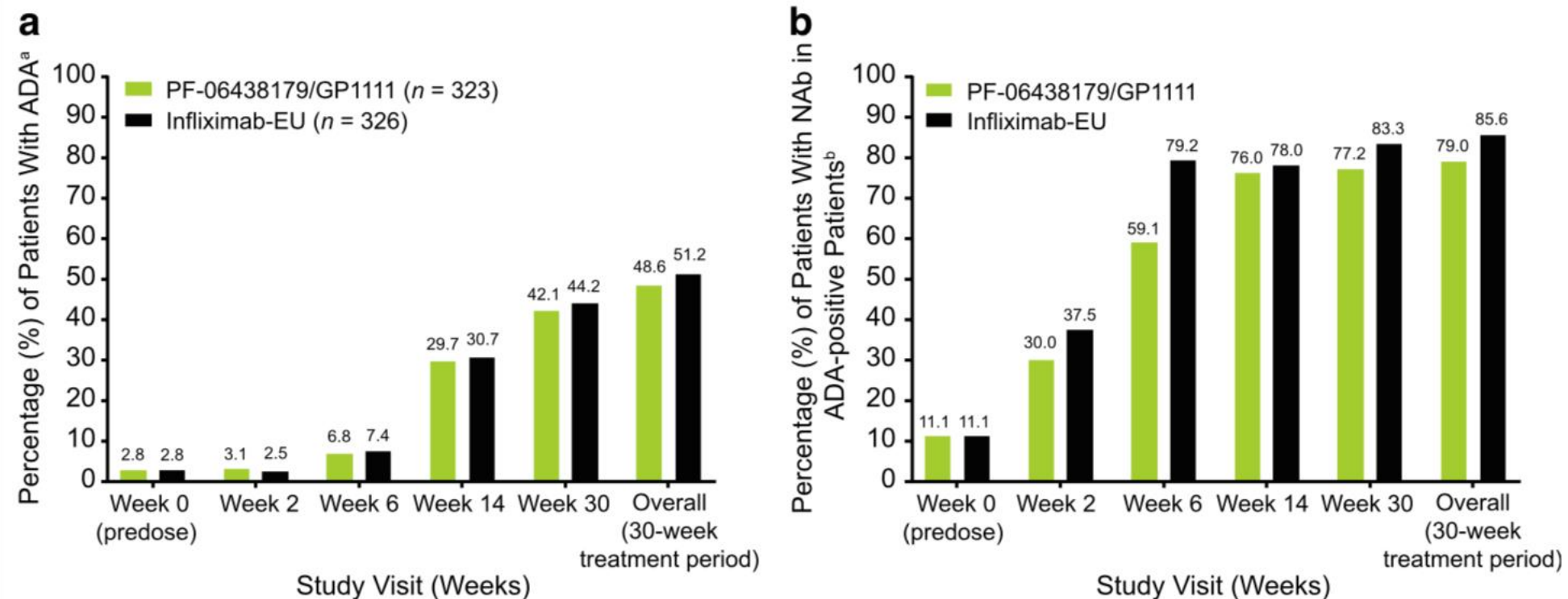
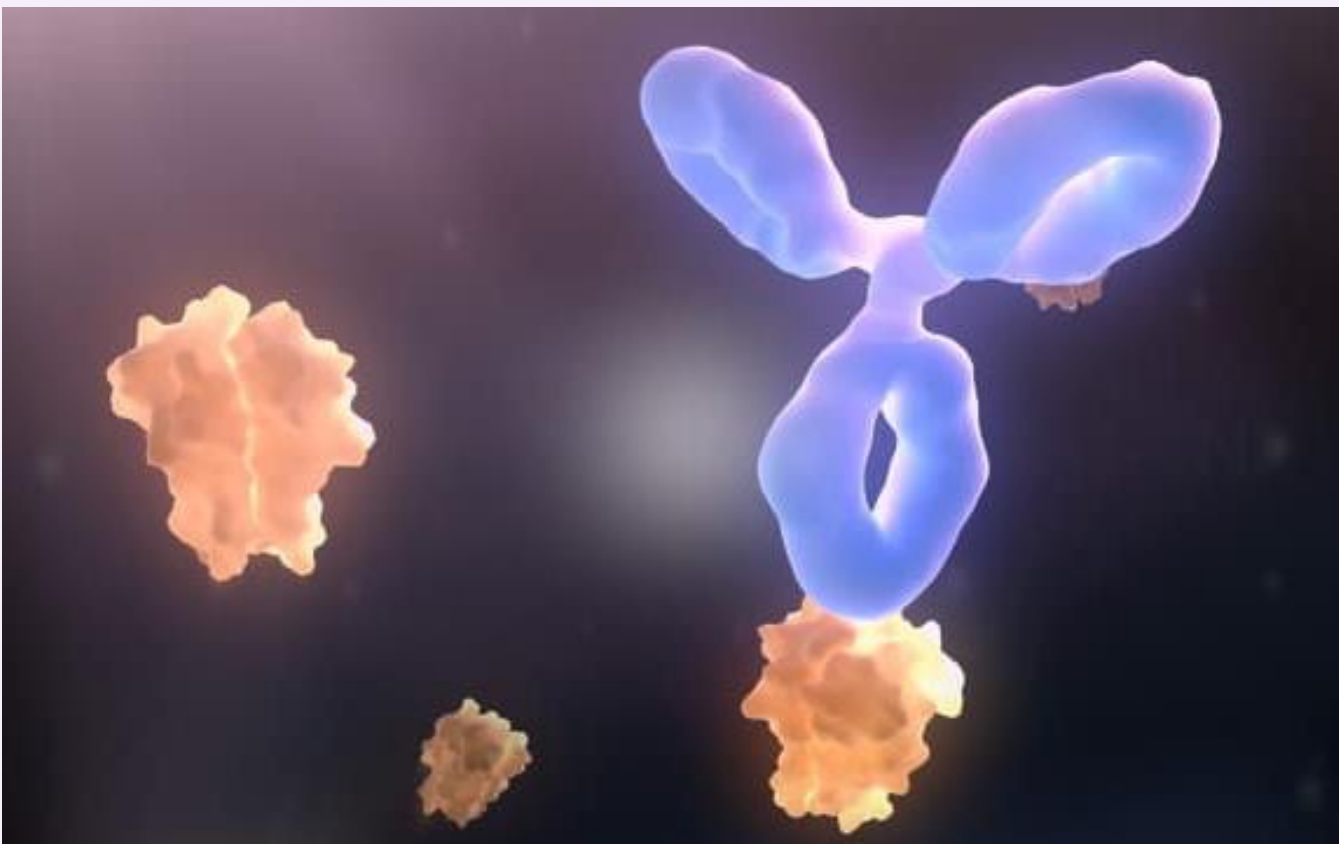


Fig. 3 ADA and NAb incidence by study visit (safety population). **a** ADA incidence. **b** NAb incidence. ^aADA-positive and ADA-negative test results were defined as ADA titer ≥ 1.30 and < 1.30 , respectively. Overall, a patient who tested positive was defined as having at least one postdose positive sample during the 30-week treatment period, regardless of predose ADA status. ^bNAb-positive and NAb-negative results were defined as NAb titer ≥ 0.70 and < 0.70 , respectively. Incidences of NAb-positive patients are expressed as percentages of ADA-positive patients. ADA Antidrug antibody; *Infliximab-EU* Infliximab sourced from the European Union, *NAb*, Neutralizing antibody



Dziękuję za uwagę!