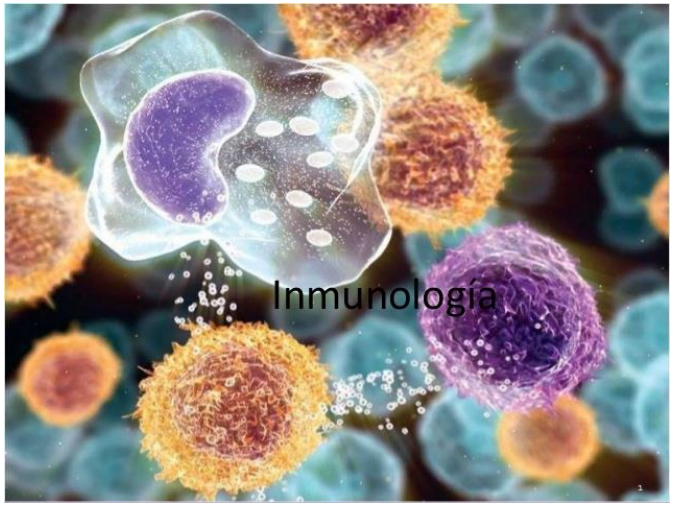
Inmunogenicidad de los fármacos anti-TNF



Rosa Merino
Reumatología Infantil
Hospital U. La Paz
10º Congreso SERPE
Nov 2013

Inmunogenicidad
Formación de Ac frente a proteínas

Ac frente a proteínas terapéuticas
Ac-antifármaco

ADA *(anti-drug antibodies)*

ADA *(anti-drug antibodies)*

ADA anti-TNF

Los fármacos anti-TNF se han impuesto en el tratamiento de la AIJ poliarticular refractaria a terapéutica convencional

FALLO PRIMARIO
Ausencia de respuesta

FALLO SECUNDARIO
Fallo de eficacia tras un tiempo de buena respuesta

Inmunogenicidad

¿?

La inmunogenicidad se relaciona con:

Fallo secundario

Efectos adversos

(reacciones infusionales …)

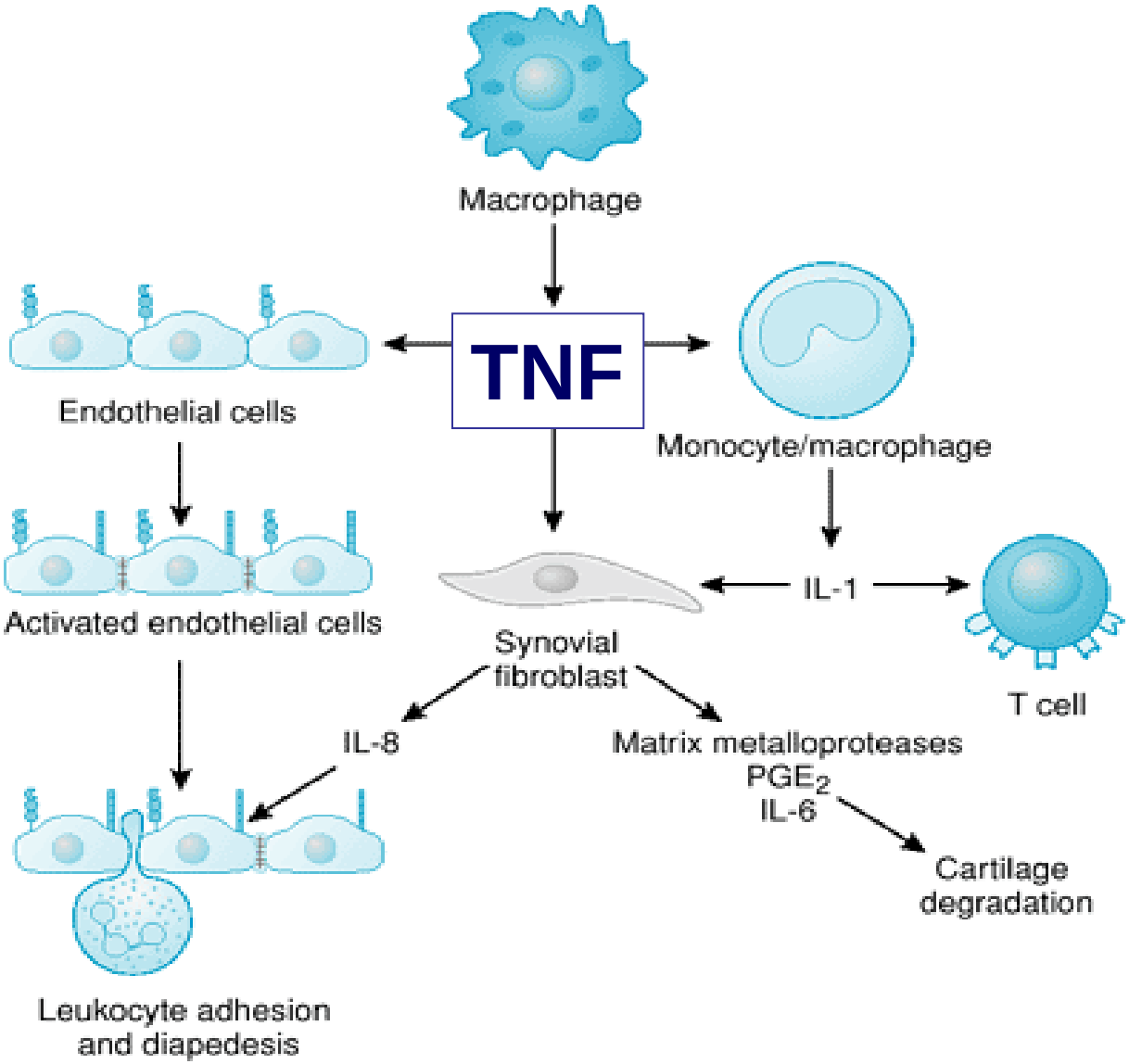
Discontinuación del tratamiento

ADA transitorios



Inmunotolerancia ¿?

TNF (factor necrosis tumoral)

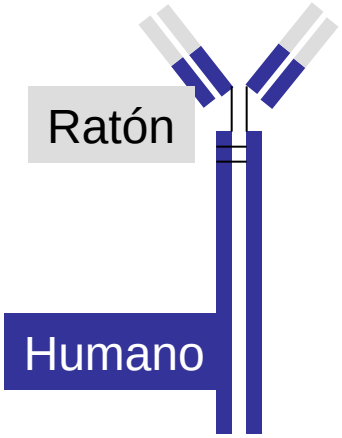


Fármacos anti-TNF

	EVIDENCIA	EMA
Etanercept	Estudio controlado	AIJp ≥ 2a
Adalimumab	"	AIJp ≥ 4a
Infliximab	"	EII ≥ 6a
Goli/Certoli	Estudios en curso	No

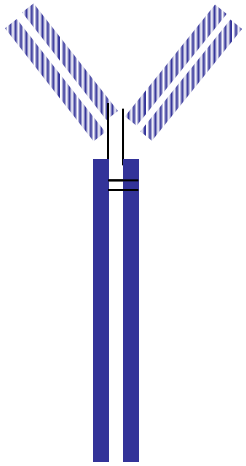
EMA = Agencia Europea del Medicamento
AIJp = Artritis Idiopática Juvenil poliarticular

Fármacos anti-TNF. Tto de AIJp



Infliximab

Ac-mon quimérico

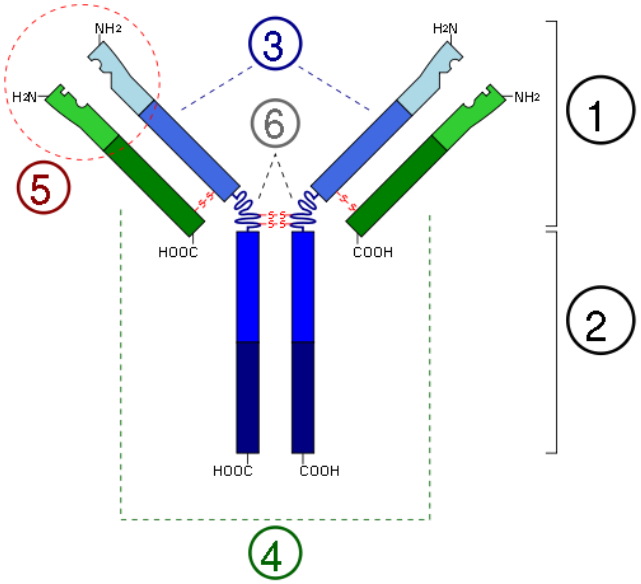


Etanercept

Proteína de fusión

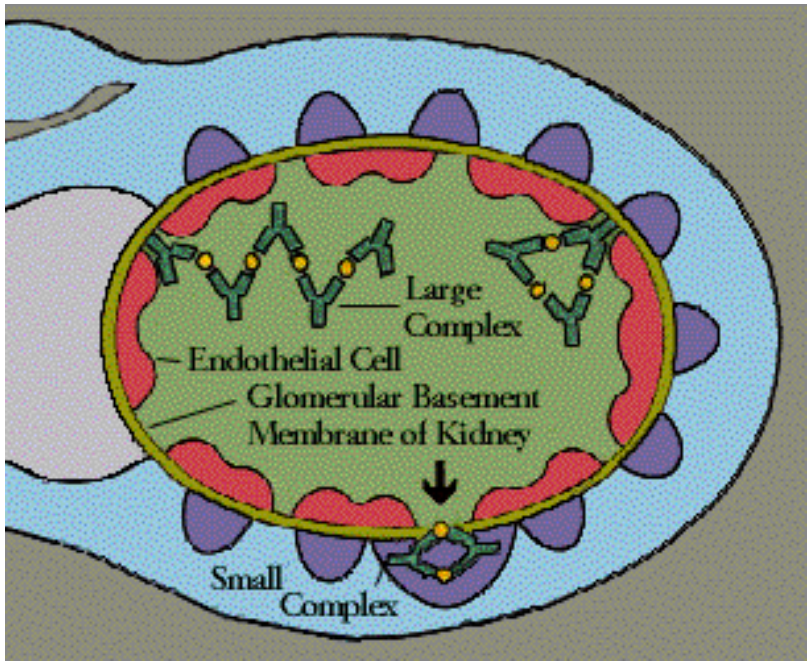
Efecto en la eficacia del fármaco

Ac antifármaco (ADA)



ADA neutralizantes
ADA no neutralizantes

Inmunocomplejos (IC)



ADA + Fármaco = IC
Disminuyen vida media

Efecto en la eficacia del fármaco

Fármaco	ADA	IC
Infliximab	Neutralizantes	Sí (G)
Adalimumab	Neutralizantes	Sí (G)
Etanercept	No neutralizantes	Sí (P)

Isotipos de Ac: IgA, IgM, IgE

sobre todo IgG (IgG_1, IgG_4)

Factores - Inmunogenicidad



Paciente

Tratamiento

Fármaco

Factores - Inmunogenicidad

Paciente

Activación S inmune
Genotipo IL-10?
…

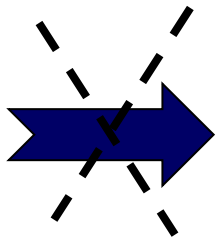
Tratamiento

Menos dosis
Mas Tº de uso
Vía ¿?
Inmunomoduladores
…

Inmunomoduladores: MTX, AZT, CE …

Hipótesis (MTX en AR)

- Supresión de expansión de cél T y B
- Efecto sinérgico, ↓ inflamación
- ↓Síntesis de purinas y ≠ clonalidad cél T

Anti-TNF  **Ac anti-TNF**

Factores - Inmunogenicidad

Paciente

Activación S inmune
Genotipo IL-10?
…

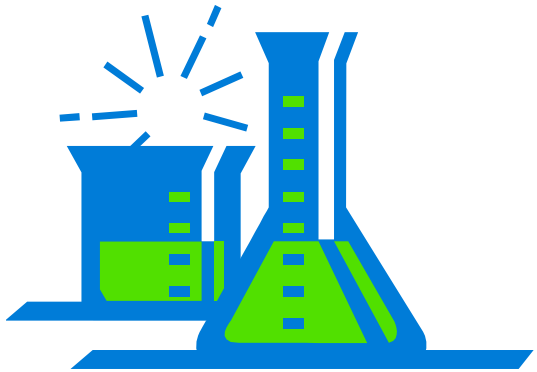
Fármaco

Estructura
Tamaño IC
Epítopos cel T
Epítopos cel B
…

Tratamiento

Menos dosis
Mas Tº de uso
Vía ¿?
Inmunomodulación
…

Técnicas detección de ADA

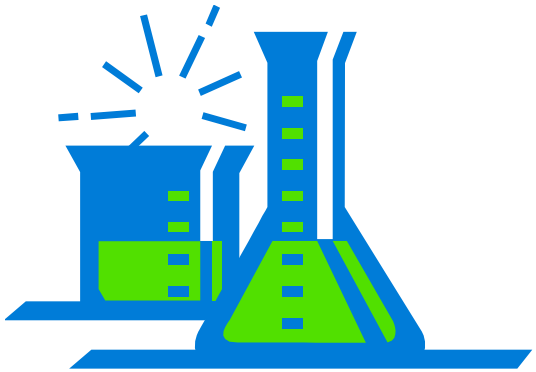


1. ELISA
2. RIA
3. Otras

Para interpretar resultados y que tengan utilidad clínica

Conocer sus limitaciones Estandarizarlas

Técnica de ELISA



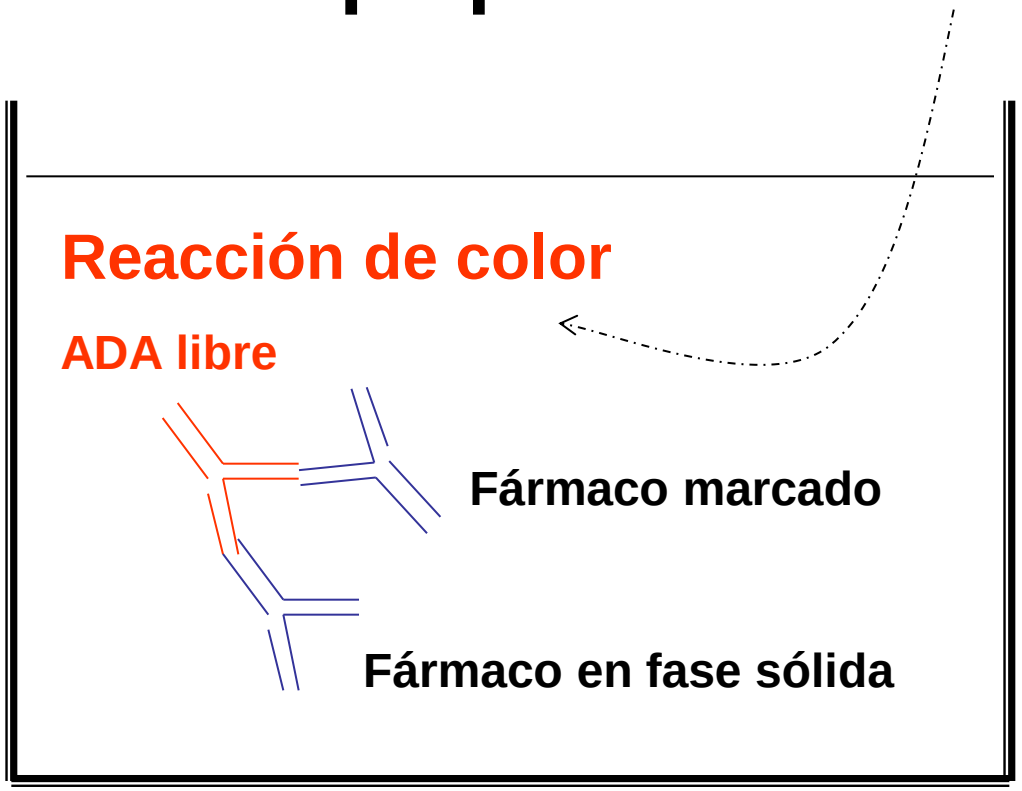
1. Biodisponibilidad

Fámaco libre –ELISA tipo captura (ng/ml)

2. Inmunogenicidad

Ac-antifármaco libres –ELISA tipo puente (AU/ml)

ELISA tipo puente. Detección ADA



Anti-TNF libre

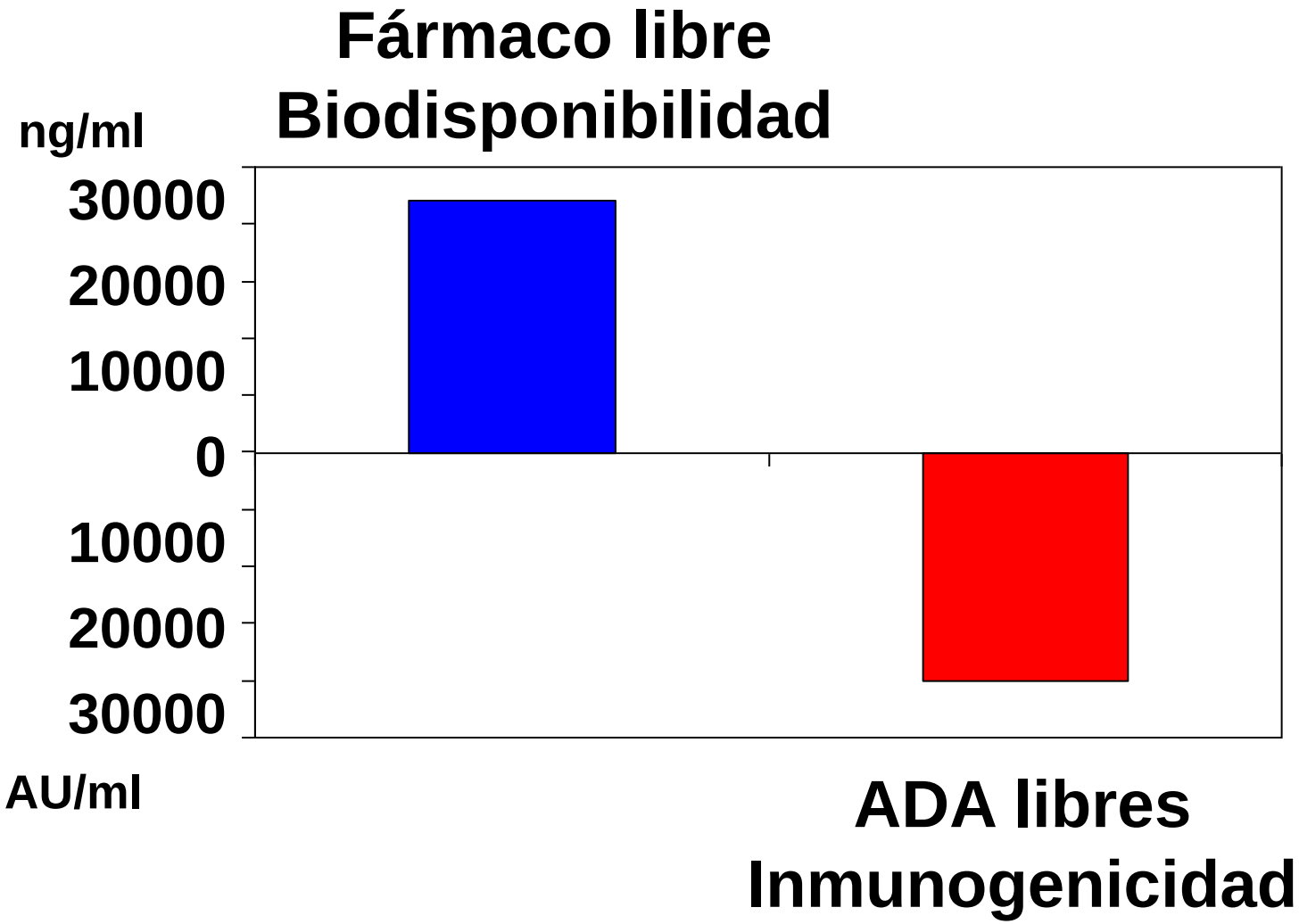
ADA libres

Detección de ADA.

	ADA libres
ELISA	Sí
RIA	Sí

Schouwenburgb PA et al. Nat Rev Reumatol 2013;9:164-72

Con ELISA

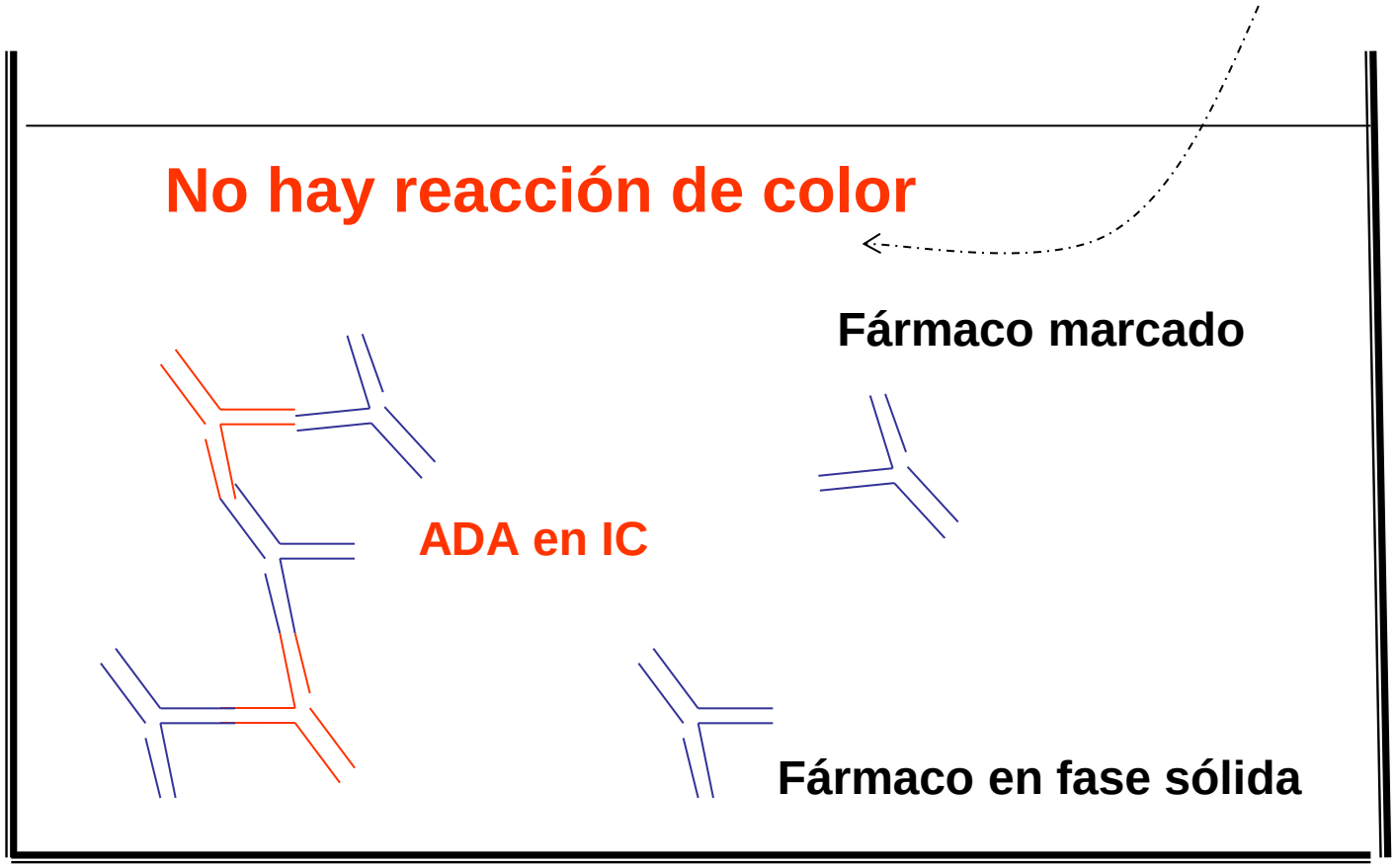

Fármaco libre
Biodisponibilidad
ng/ml
30000
20000
10000
0
10000
20000
30000
AU/ml
ADA libres
Inmunogenicidad

Limitaciones de ELISA

La detección de ADA – Ausencia fármaco libre

Infravalora los ADA en IC

ELISA tipo puente. Detección ADA



Limitaciones de ELISA

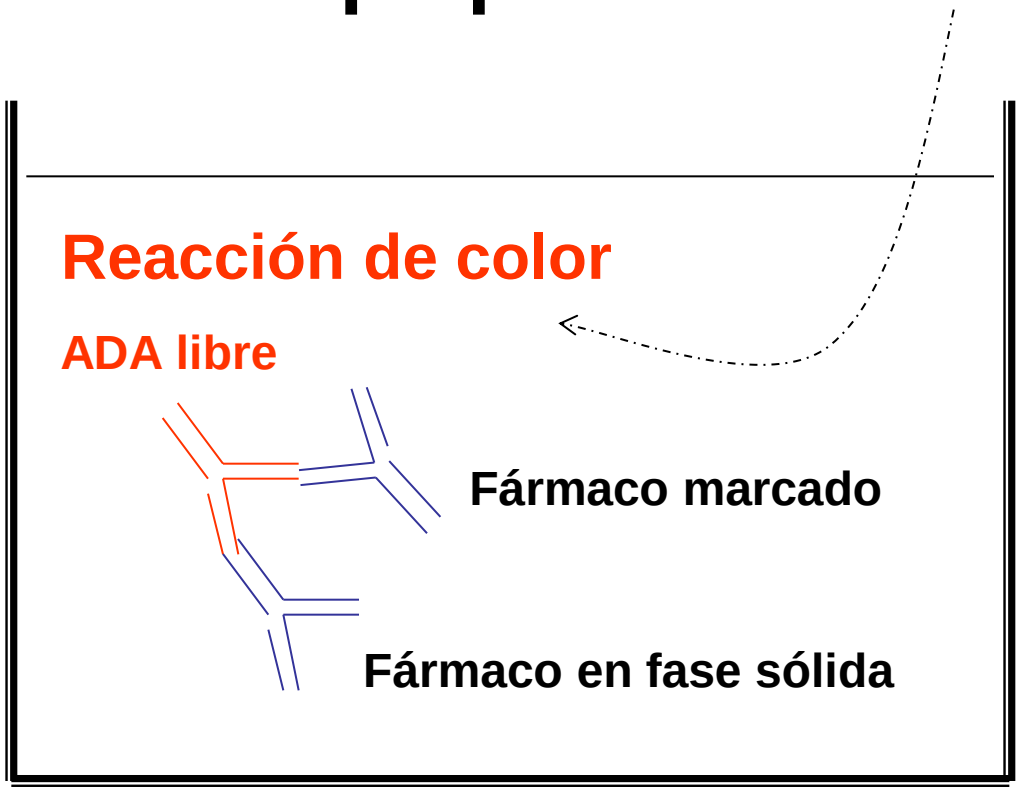
La técnica de disociación ácida detecta ADA en IC con escasa repercusión clínica

Lo relevante son niveles de fármaco libre

Limitaciones de ELISA

No detecta los Ac IgG_4

ELISA tipo puente. Detección ADA



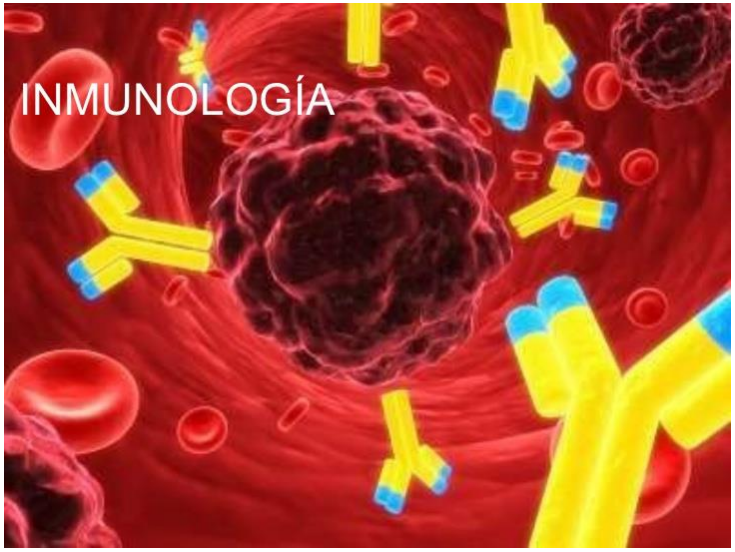
Los ADA de tipo IgG4 son monovalentes

Bendtzen K. Personalized medicine: theranostics (therapeutics diagnostics) essential for rational use of tumor necrosis factor-alpha antagonists. Discov Med. 2013 Apr;15(83):201-11.

Recomienda theranostics (niveles fármaco y ADA) **en cada individuo**, no una aproximación generalizada, para mejorar coste-efectividad

- Algoritmos -

Experiencia piloto

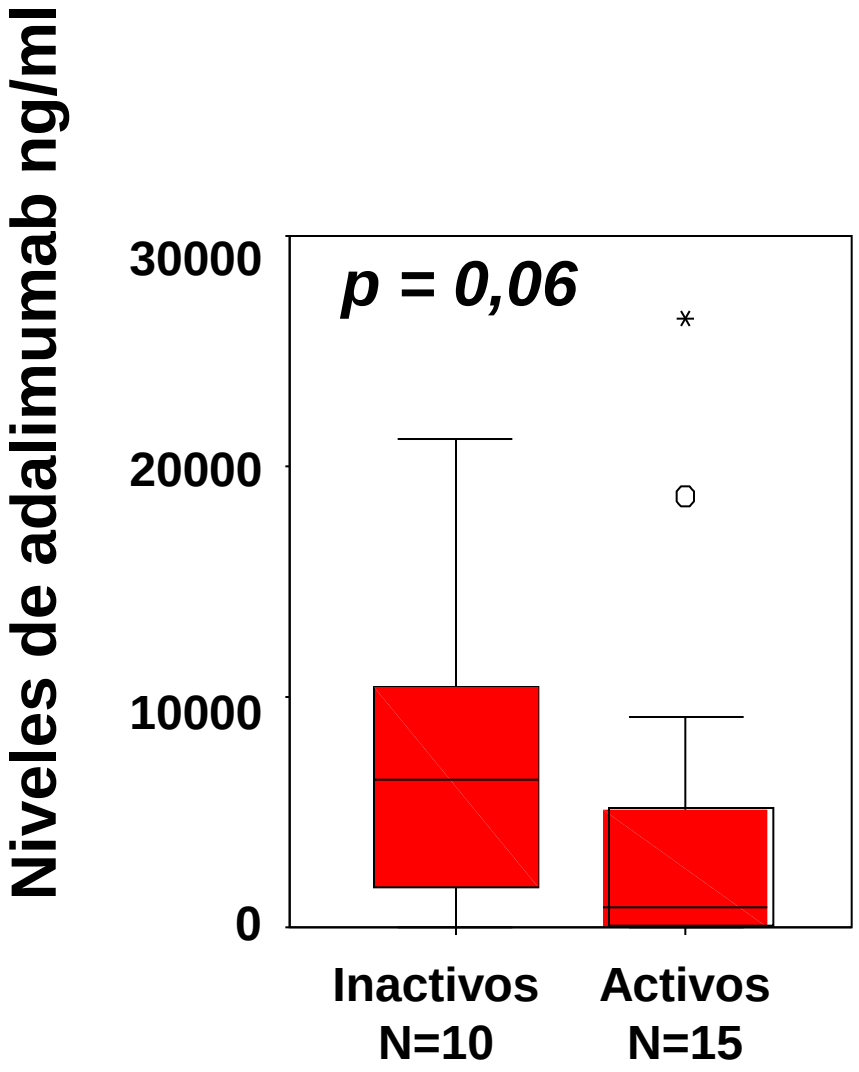


Marzo 2013, 25 pacientes con Adalimumab y estudio de inmunogenicidad

OBJETIVO

Explorar la relación entre ADA (+)

1. Actividad de la enfermedad
2. La decisión terapéutica


Niveles de adalimumab ng/ml
30000
20000
10000
0
p = 0,06
Inactivos
N=10
Activos
N=15

RESULTADOS

Niveles de fármaco tienden a ser más elevados en pacientes inactivos (p=0,06)

Características de los pacientes

	ADA (+) N = 8 (32)	ADA (-) N = 17 (68)	*p*
Niña (%)	75	77	*NS*
AIJ (%)	50	88	*NS*
Uveítis (%)	100	77	*NS*
Uveítis activa (%)	75	18	*0,01*
Artritis activa (%)	25	29	*NS*
MTX (%)	25	35	*NS*

RESULTADOS

Niveles de fármaco tienden a ser más elevados en pacientes inactivos (p=0,06)

ADA (+) se asoció a uveítis activa (p=0,01)

Actividad e Inmunogenicidad

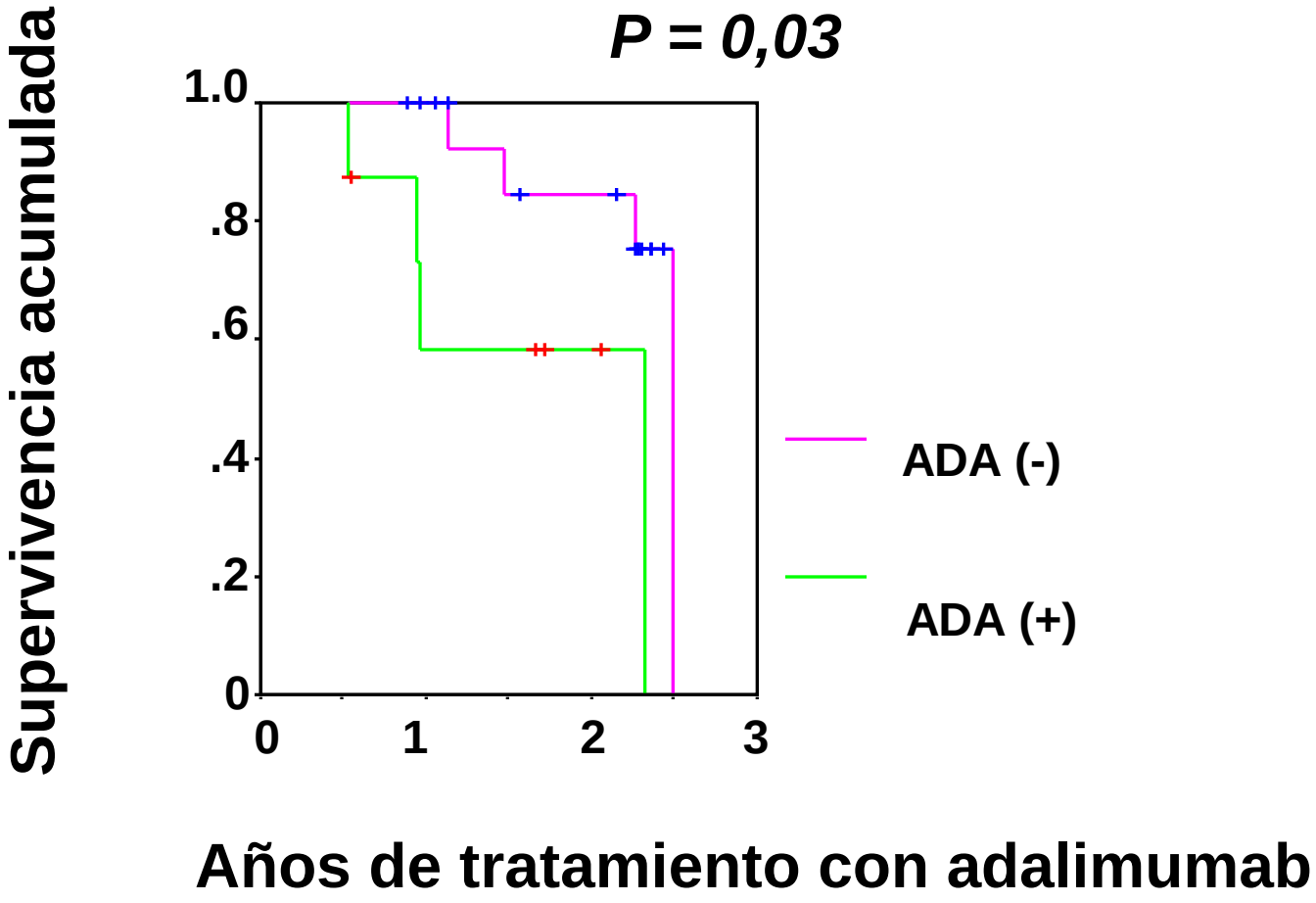
	Enfermedad activa N = 15	Enfermedad inactiva N = 10
ADA (+) N = 8	7 (88)	1
ADA (-) N = 17	8 (47)	9

RESULTADOS

Los niveles de fármaco tienden a ser más elevados en pacientes inactivos (p=0,06)

ADA (+) se asoció a uveítis activa (p=0,01)

La inmunogenicidad sólo explicó el 50% de los casos con enfermedad activa


P = 0,03
Supervivencia acumulada
1.0
.8
.6
.4
.2
0
0
1
2
3
ADA (-)
ADA (+)
Años de tratamiento con adalimumab

RESULTADOS

Los niveles de fármaco tienden a ser más elevados en pacientes inactivos (p=0,06)

ADA (+) se asoció a uveítis activa (p=0,01)

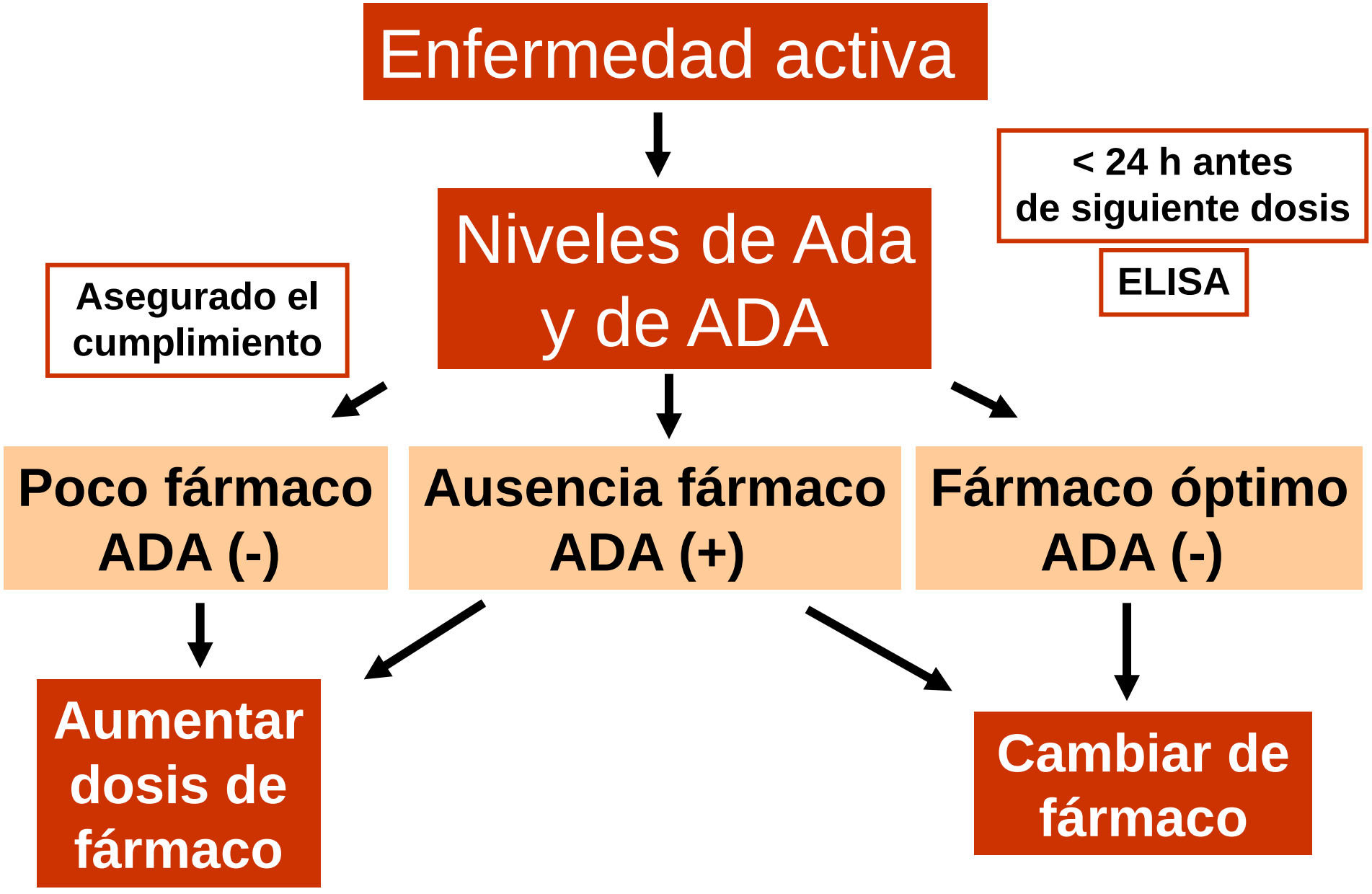
Inmunogenicidad sólo explica el 50% de los casos con enfermedad activa

ADA (+) se asoció a discontinuación de tratamiento (p=0,03)

Comentario

- **Estudio retrospectivo**
- **Muestra pequeña**

- **Aún así la presencia de ADA ayudó a tomar una decisión terapéutica**


Enfermedad activa
Niveles de Ada y de ADA
< 24 h antes de siguiente dosis
ELISA
Asegurado el cumplimiento
Poco fármaco ADA (-)
Ausencia fármaco ADA (+)
Fármaco óptimo ADA (-)
Aumentar dosis de fármaco
Cambiar de fármaco

Se precisan estudios amplios

- eventos clínicos
- valores de ADA
- niveles de fármaco

Con la técnica disponible

El reto para el futuro

- investigar factores genéticos
- conocer mejor respuesta inmune
- caracterizar IC y su influencia



Gracias