

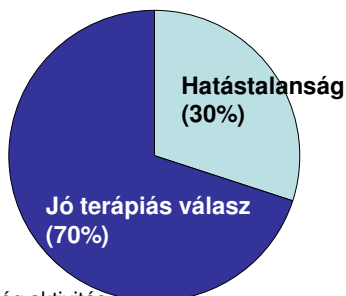


## Immunogenitás klinikai jelentősége biológiai terápiák kapcsán

Kiss Emese  
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás  
Intézet

### A biológiai terápiák (TNF $\alpha$ gátlók) várható eredménye krónikus gyulladással járó betegségekből

Rheumatoid arthritis  
Spondylarthritis  
Arthritis psoriatica  
Psoriasis  
Crohn betegség



- Remisszió
- Alacsony betegség aktivitás
- Strukturális progresszió gátlása
- Tünetek javulása
- Életminőség javulása

- Primér hatástalanság  
(nincs kielégítő terápiás válasz)
- Másodlagos hatásvesztés  
(kezdeti javulás után a betegség újra romlani kezd, aktiválódik)

## Jelenlegi gyakorlat elégtelen terápiás hatás esetén

- A TNF $\alpha$  gátló dózisának növelése
- A beadások közötti idő csökkentése
- Váltás másik TNF $\alpha$  gátlóra
- Váltás más hatásmechanizmusú biológikumra



## Elégtelen terápiás hatás okai

- Primér hatástalanság esetén
  - Téves diagnózis
  - Rosszul választott terápiás célpont
- Másodlagos hatásvesztés esetén
  - Immunogenitás
  - Gyógyszer elleni antitest (anti-drug antibody: ADA<sub>b</sub>)

## Immunogenitás

- Egy bizonyos anyag azon képessége, hogy specifikus immunreakciót váltson ki.
- Idegen és saját proteinek is immunválaszt/antitest termelődést válthatnak ki.
- Az immunválasz kialakulása vakcinák\* esetén a cél elérése érdekében szükséges és kívánt hatás.
- Potenciálisan minden biológiai terápiás készítmény, biotechnológiai módszerrel előállított protein képes **nem kívánt immunreakció** kiváltására.

### Ezek a következők:

- Hatásvesztés/neutralizáció
- Allergia/anaphylaxia
- Autoimmunitás

## Túlérzékenységi reakciók TNF $\alpha$ gátló kezelés mellett

### Lokális reakciók

- Késői típusú bőrreakciók (IV. típusú túlérzékenységi reakció)
- Arthus reakció (III. típusú túlérzékenységi reakció)

### Szisztémás reakciók

- Szérumbetegség (III. típusú túlérzékenységi reakció)
- IgE-mediált reakciók (I. típusú túlérzékenységi reakció)
- Láz

*Bendzen K: Case study: Immunogenicity of anti-TNF antibodies. 189-203;*

## Az immunogentiás/gyógyszer-elleni antitestek hatásmechanizmusa, típusai és következményei

### Neutralizáló antitestek

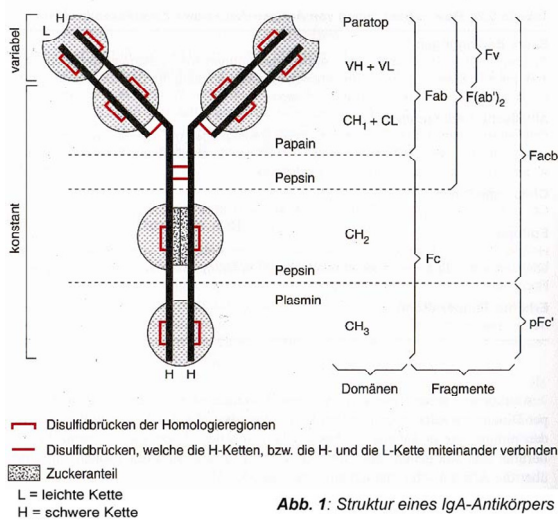
- A terápiás protein aktív kötőhelyéhez kapcsolódva blokkolják a gyógyszer aktivitását.
- Ezáltal a terápia hatástalan maradhat.

### Nem neutralizáló antitestek

- Kötődik a terápiás proteinhez, de nem befolyásolja annak aktivitását.
- Megváltoztatja a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiás tulajdonságait.
- Immunkomplexet képezve csökkenti a gyógyszer vérszintjét, ezáltal a terápia hatékonyságát.

Brinks V, et al. Pharm Res 2011; 8:2379  
Calabrese LH. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 241-248  
Aarden L et al. Curr Opin Immunol 2008; 20: 431-435  
Van der Laken CJ et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 253-256  
Van Schouwenburg PA et al. Ann Rheum Dis 2012; epub

## Az immunogenitás alapja, az immunglobulin funkcionális szerkezete



### Fab és F(ab)2:

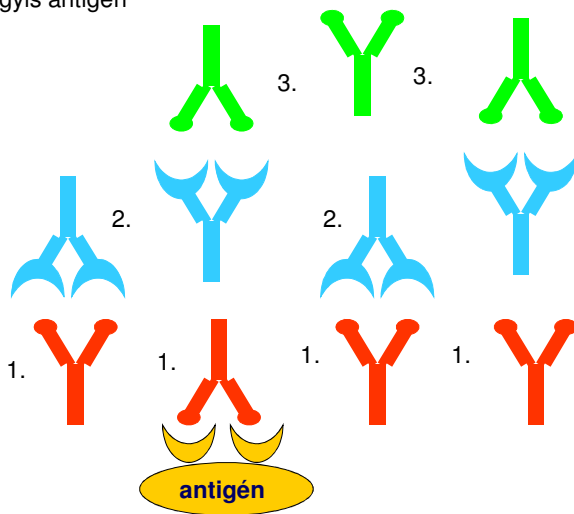
- Ag felismerés\*
- Ag neutralizáció
- Anti-idiotípus hatás\*

### Fc:

- Komplement fixáció és aktiválás (CR mediált fagocitózis, aktív komplement komponensek megkötése)
- FcγR-hoz való kötődés
- FcγRIIb: B sejtek AT termelésének gátlása, autoreaktív T/B sejtek gátlása, gyulladásgátlás
- Egyéb FcγR-ok:
  - opszonizáció, fagocitózis

## Az anti-idiotípiás hálózat

Az Ig maga is immunogén, vagyis antigén



4. Gátolják az antigén-antitest reakciót

3. Anti-antiidiotípus antitestek: reagálnak az antigénnel

2. Anti-idiotípus antitestek: gátolják az antigén - 1.antitest reakciót

1. Primer antitestek: reagálnak az antigénnel

# Orvosi Nobel Díj 1984-ben



Niels K. Jerne



Georges J.F. Köhler



César Milstein

## Idiotípus, anti-idiotípus hálózat leírása

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 77, No. 2, pp. 1125-1128, February 1980  
Immunology

### IgM antibodies induce the production of antibodies of the same specificity

(immune regulation/antigen-independent immune response/idiotypic network/anti-idiotypic T-helper cells)

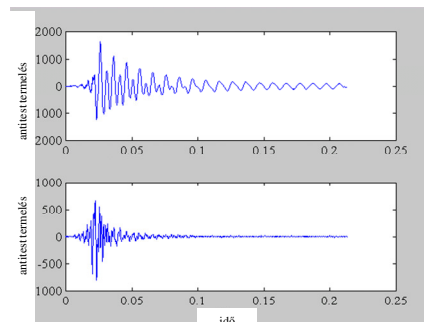
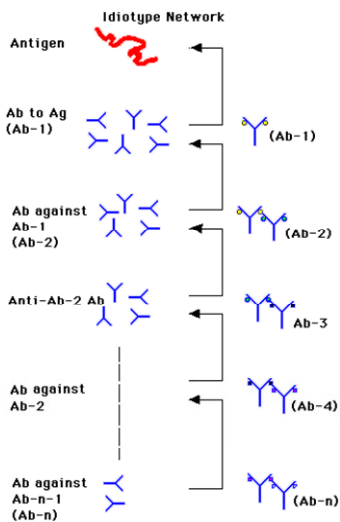
LUCIANA FORNI, ANTONIO COUTINHO, GEORGES KÖHLER, AND NIELS K. JERNE\*

Basel Institute for Immunology, Grenzacherstrasse 497, CH-4005 Basel, Switzerland

Contributed by Niels Kaj Jerne, November 5, 1979



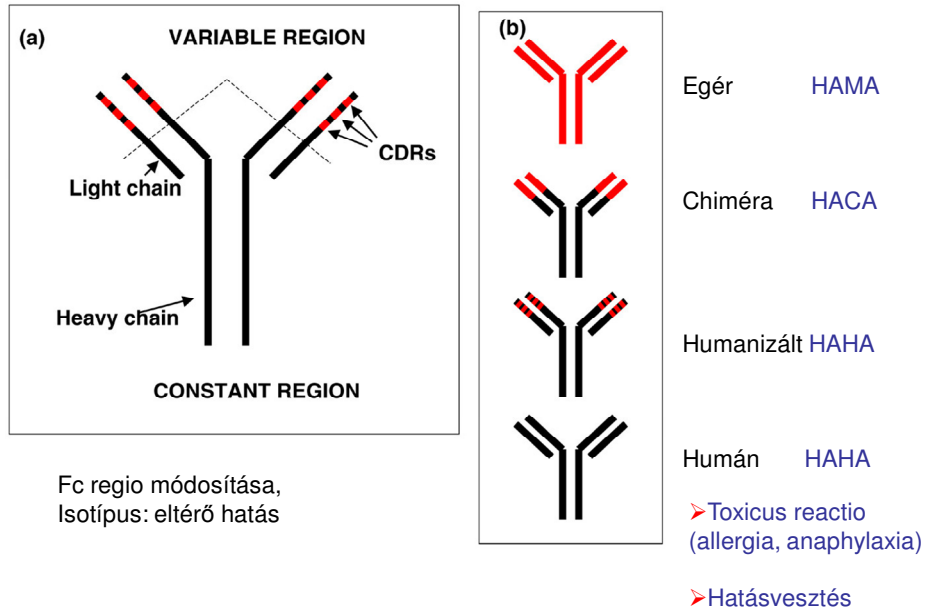
## Anti-idiotípus antitestek hálózata



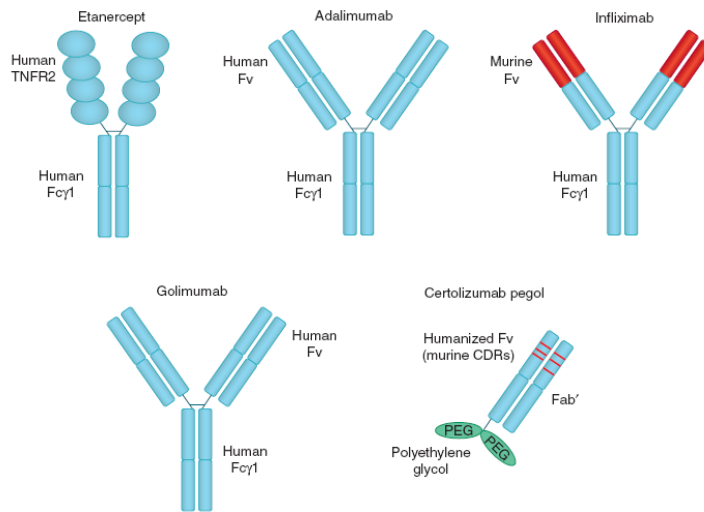
saját antigénekkal szemben lecsengő immunválasz jön létre

terápiás antitestek is ellenanyag termelést válthatnak ki

## Terápiás antitestek elleni antitestek



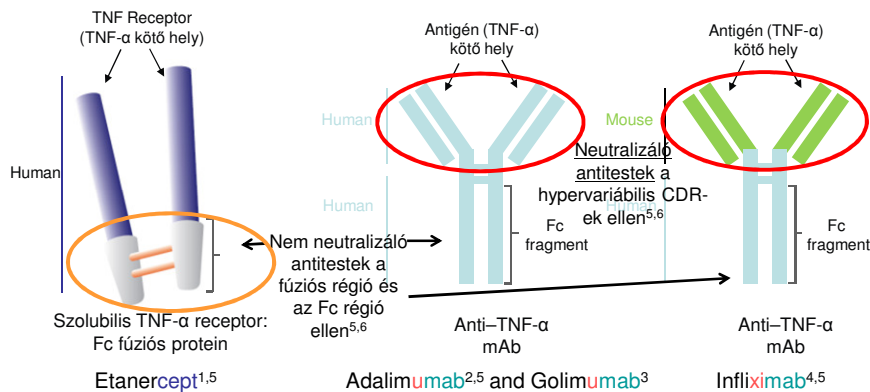
## Az TNF $\alpha$ -gátlók szerkezete



Stakute L & Ruderman EM. Expert Opin Investig Drugs 2010;19(1):105-15.

Chan AC et al. Nature Rev Immunol 10:301 (2010)  
 Hansel TT et al., Nature Rev Drug Discov 9:325 (2010)

## A TNF gátlók elleni antitest képződést alapvetően az egyes szerek tulajdonságai határozzák meg



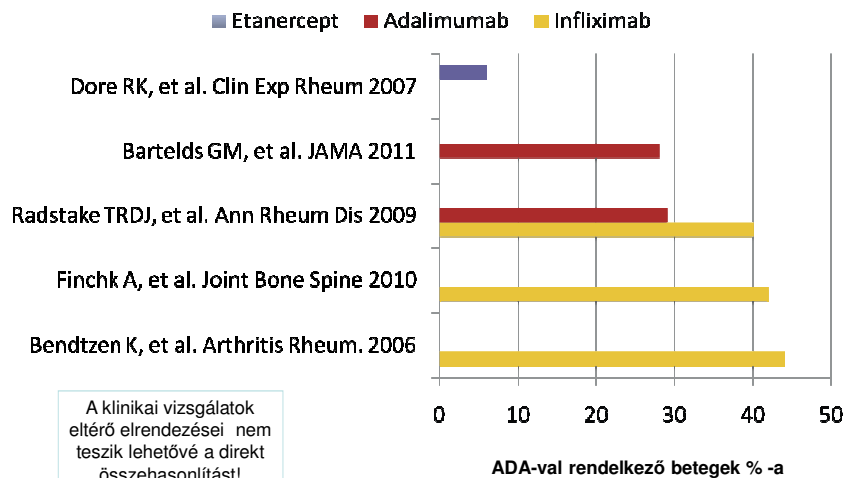
**Etanercept egyedi struktúrájú fúziós protein (humán szolubilis TNF receptor+ IgG1 Fc fragment)**

**Adalimumab és Golimumab humán mAb-ok**

**Infliximab chimericus mAb (humán konstans és egér variábilis régió)**

1. Enbrel EU SmPC; 2. Humira EU SmPC; 3. Simponi EU SmPC; 4. Remicade EU SmPC; 5. Emi Aikawa N, et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38:82-89.  
6. Fleischmann R, et al. *Mol Interv.* 2003;6:310-318.

## TNF $\alpha$ -gátlók elleni antitestek gyakorisága



1. Dore RK, et al. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:40-46; 2. Bartelds GM, et al. *JAMA.* 2011;13;305:1460-1468; 3. Radstake TRDJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1739-1745; 4. Finckh A, et al. *Joint Bone Spine.* 2010;77:313-318; 5. Bendtsen K, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:3782-3789.

## TNF $\alpha$ -gátlók elleni antitestek gyakorisága

- **Anti-IFX:** 6-61% (kimérikus MAb)
- **Anti-ADA:** 0,04-87% (humán)
- **Anti-CZP:** 3-25% (kevésbé befolyásolja az ADA b a th-s hatást)
- **Anti-GLM:** 0-7% (rövid távú megfigyeléseken alapszik)
- **Anti-ETN:** 0-18% (a kapocs régió ellen, nem neutralizáló, nem észlelték az ETN vérszint csökkenését sem, viszont a gyógyszer szint összefügg a terápiás válasszal)

Vincent FB et al: *Ann Rheum Dis.* 2013; 72, 165-178 Jamnitski A et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 88-91.

## Immunogenitást és az ADA b gyakoriságát befolyásoló tényezők

- A készítmény
  - Szerkezete
  - Tisztasága
- A kezelési mód
  - Beadási mód
  - Dózis, adagolás gyakorisága
  - Egyéb gyógyszerek
- A beteg
  - Genetika
  - Alapbetegség
- Az alapbetegség
- A kimutatásra alkalmazott teszt
- A vizsgálandó szérumban RF, immunkomplex és gyógyszer jelenléte



## Gyógyszer-elleni antitest (ADAB) kimutatására szolgáló vizsgálómódszerek

- Standard direkt és indirekt ELISA (olcsó, ismételhető, de sok az álpozitív eredmény, szenzitív, de nem specifikus)
- Bridging ELISA (szolid fázishoz kötött gyógyszer+vizsgálandó szérumbiotinilált gyógyszer+reagens, szenzitív és specifikus is, de főként az IgM típusú ADAB-ot detektálja, IgG1-et és IgG4-et nem)
- RIA antigén-binding teszt (szolid fázishoz kötött szérumbiotinilált ADAB/izotóppal jelölt gyógyszer, szenzitív és specifikus, méri az IgM és IgG1, IgG4 típusú ADAB-ot is, de drága és a sugárzás miatt előnytelen)
- **A kimutatást zavaró tényezők:**
  - Gyógyszer a vérben (in vivo megkötött az ADAB egy részét, in vitro álnegativitást ill csökkent értéket okozhat)
  - Immunkomplex (gyógyszer+ ADAB komplex, u.a.)
  - RF poz (IgM típusú Fc régió ellen irányuló immunglobulin)

Wolbink GJ et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 711-715 Hart MH et al. *J Immunol methods* 2011; 372:196-203.  
Imaeda H. et al. *J Gastroenterol* 2012; 47: 136-143

## Biológiai terápiák immunogenitása

- **A hatóságok teljes mértékben felismerték az immunogenitás jelentőségét és elvárják a megfelelő, jól meghatározott tesztekkel végzett gyógyszerellenes antitest (ADA) vizsgálatokat. Az immunogenitási vizsgálatok kritikusak a biológiai terápiák fejlesztése, törzskönyvezése és gyakorlati használata során.**

Nechansky A, Kircheis R. *Expert Opin. Drug Discov* 5:1067 (2010)  
Shankar G et al. *Trends Biotechnol* 24:274 (2006)  
Shankar G et al. *Nature Biotechnol* 25:555 (2007)  
Swann PG et al. *Bioanalysis* 3:597 (2011)  
Yanover C et al. *Nature Biotechnol* 29:870 (2011)

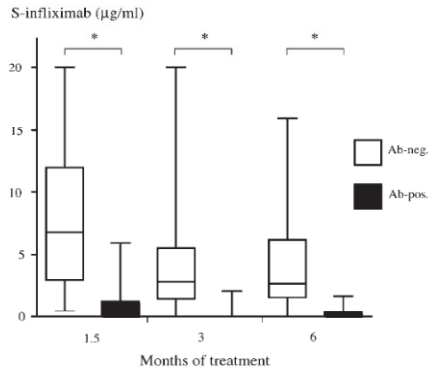
- **Az immunogenitás kérdése kritikus a biohasonlóság elemzésekor.**

Kozlowski S et al., *NEJM* 365:385 (2011)

# Az infliximab immunogenitása RA-ban

Az infliximab szérumszintje anti-infliximab Ab pozitív és negatív betegekben

106 Véletlenszerűen kiválasztott RA – s beteg szérumát gyűjtötték össze a jelzett időpontokban az infliximab kezelés megkezdése után; 74 szérum állt rendelkezésre 1,5 hónaphál, 75 3 hónap után és 63 6 hónap után. Az anti-infliximab Ab szintjét folyékony fázisú RIA-val mérték. Az eredmények a mediánokat mutatják. \* $P < 0.0001$



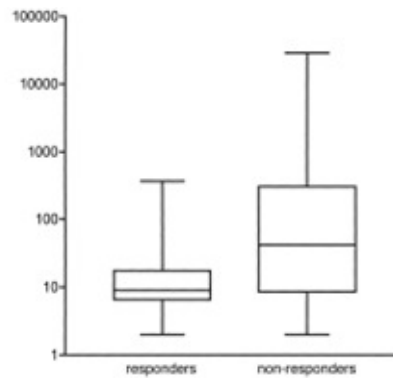
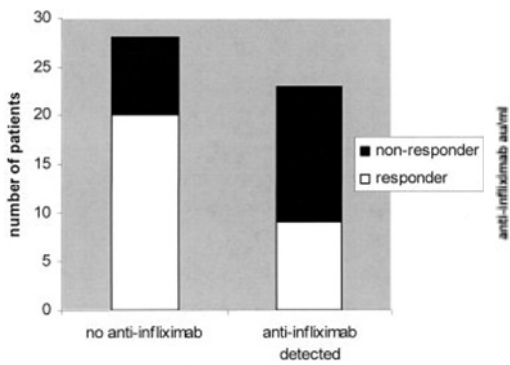
- Infliximab-elleni antitest jelenlétében szignifikánsan alacsonyabb volt az infliximab szérumszintje, mint az infliximab-elleni antitest negatívak esetében.

Abs, anti-infliximab antibodies

Svenson M, et al. *Rheumatology* 2007;46:1828-1834.

## Infliximab-elleni blokkoló antitestek RA-ben

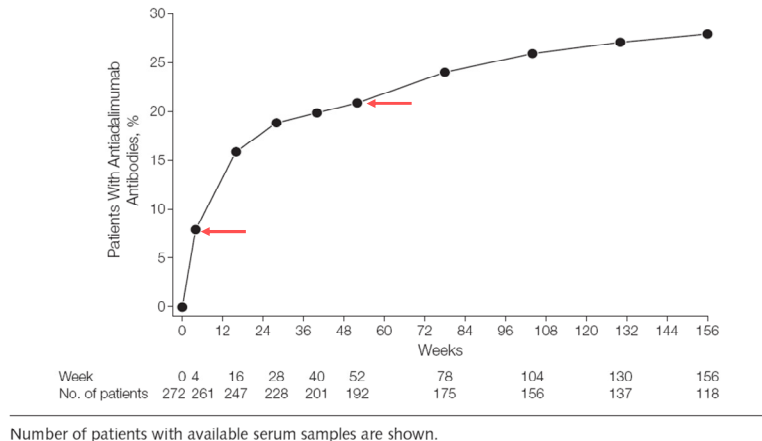
- 51 beteget vizsgáltak
- Anti-infliximab antitest a betegek 43%-ában volt
- 3 betegnél allergiás reakció infúzió alatt, mindhárom anti-infliximab AT+
- A klinikai válasz és az anti-infliximab AT között inverz korreláció igazolható



Wolbink GJ, et al: *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):711-5.

## Adalimumab elleni blokkoló antitestek RA-ben

- 272 beteget 3 évig követték
- Anti-adalimumab antitest 28%-ban volt
- A 4. héten 10%, az 52. héten 22%

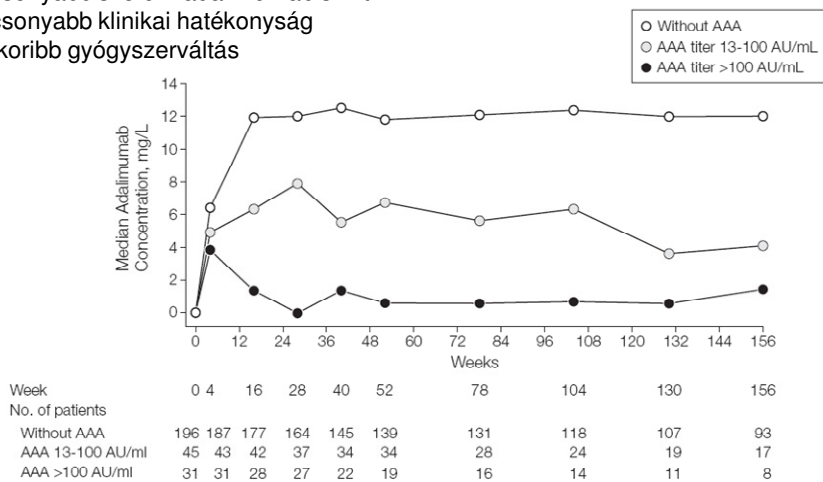


Bartelds GM et al: JAMA 2011; 305: 1460-68

## Adalimumab elleni blokkoló antitestek RA-ban

anti adalimumab antitestek mellett:

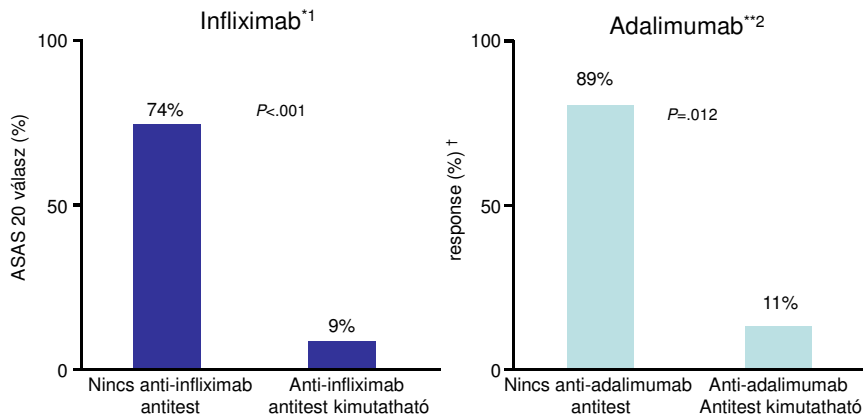
- alacsonyabb szérumban adalimumab szint
- alacsonyabb klinikai hatékonyság
- gyakoribb gyógyszerelváltás



Bartelds GM et al: JAMA 2011; 305: 1460-68

# Klinikai válasz SPA-s betegekben anti-TNF mAb antitestek jelenlétében

Negatív korreláció a terápiás válasz és a gyógyszer-elleni AT jelenléte között



\*terápiás válasz az 54 héten

\*\* terápiás válasz a 6. hónapban

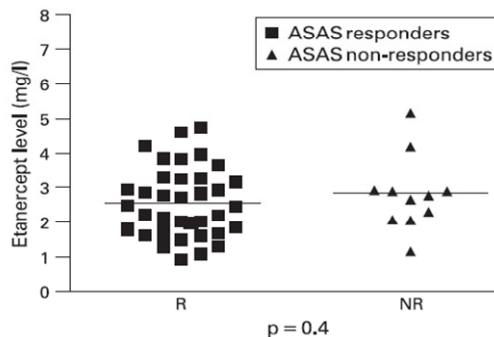
†Clinical response was defined as a 50% improvement or an absolute improvement of 2 points on the BASDAI scale AS, ankylosing spondylitis; ASAS, ankylosing spondylitis assessment scale.

1. Adapted from de Vries MK, et al. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1252-1254. 2. Adapted from de Vries MK, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1787-1788.

## Az Enbrel immunogenitása SPA-ban

Etanercept szérumszintek a reszponderek és non-reszponderek esetén nem különböznek

Etanercept szintek (mg/l) ASAS reszponderek\* és non-reszponderek esetén 3 havi kezelés után

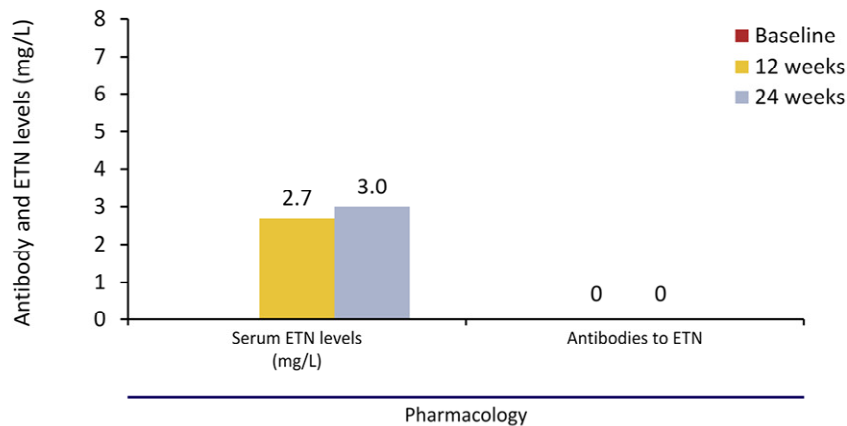


Az átlagos etanercept szérumszint 3 hónap kezelés után nem különbözött az ASAS reszponderek és non-reszponderek között

de Vries MK, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:531-535.

## The Relationship Between Serum Etanercept and Clinical Response in AS

Improvement in clinical measures corresponds to increased serum levels of etanercept



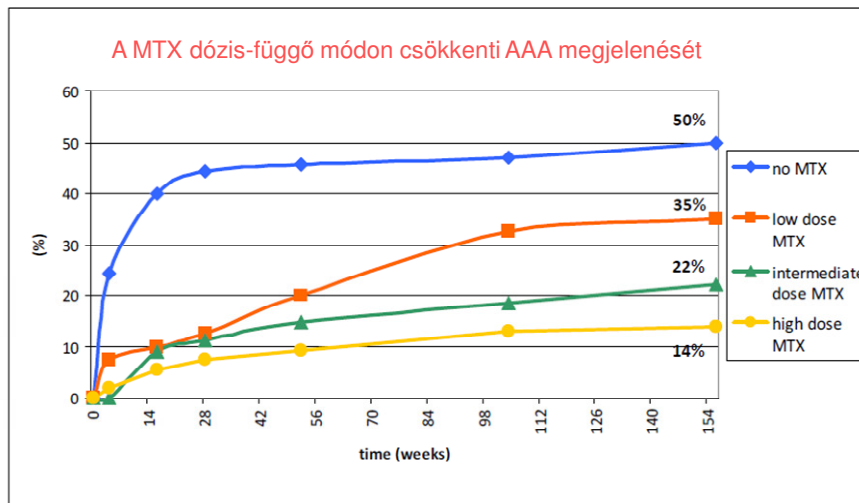
de Vries MK, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:531-535

## Immunogenitást befolyásoló tényezők: **MTX**

	Total n = 272	Patient with AAA n = 76	Patients without AAA n = 196
Age, years	54 ± 12	53 ± 13	54 ± 11
Female, no. (%)	219 (81)	62 (82)	157 (80)
RF, no. (%)	196 (72)	57 (75)	139 (71)
Prior DMARDs	3.1 ± 1.4	3.4 ± 1.5*	3.0 ± 1.3*
<b>MTX use, no. (%)</b>	<b>202 (74)</b>	<b>41 (54)*</b>	<b>161 (82)*</b>
<b>MTX dose (mg/wk)</b>	<b>25 (15-25)</b>	<b>18 (10-25)*</b>	<b>25 (15-25)*</b>
No DMARD, no. (%)	51 (19)	28 (37)*	23 (12)*
Disease duration (years)	8 (3-17)	12 (5-18)*	8 (3-16)*
Erosive disease, no. (%)	201 (74)	63 (83)*	138 (70)*
ESR (mm/h)	23 (11-42)	35 (18-60)*	21 (11-39)*
CRP (mg/L)	12 (5-29)	19 (7-46)*	11 (4-22)*
DAS28	5.2 ± 1.2	5.5 ± 1.1*	5.1 ± 1.3*

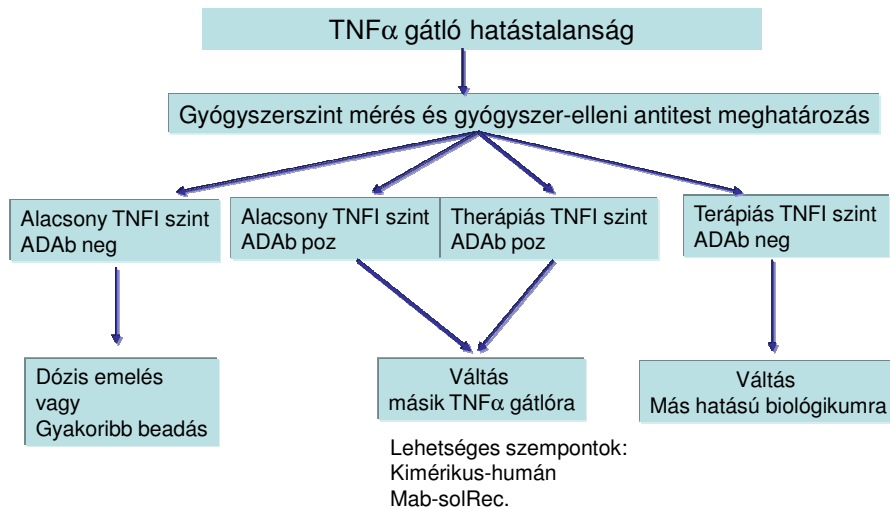
Bartelds GM, et al. *JAMA*. 2011;305:1460-1468;

## Adalimumab-elleni antitest pozitív betegek aránya a MTX dózisának függvényében



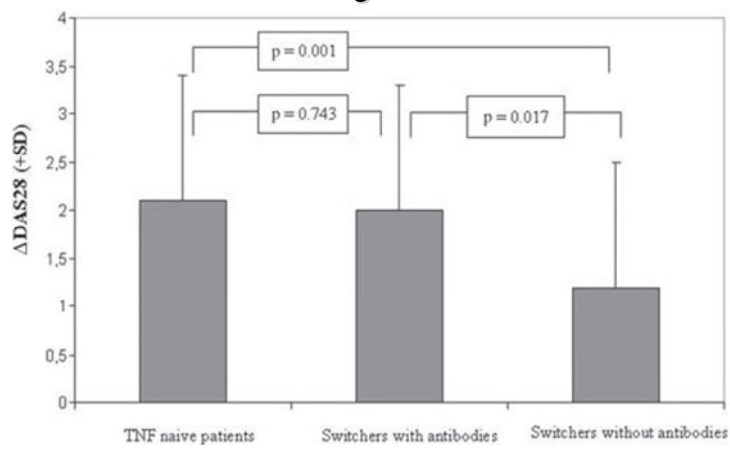
Krieckaert CL et al. *Ann Rheum Dis* 2012; doi: 10.1136/Annrheumdis-2012

## Döntési algoritmus TNF $\alpha$ gátló eredménytelensége esetén



Vincent FB et al. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72, 165-178

A DAS28 változás mértéke etanercept hatására TNF $\alpha$  gátló naiv, ill. korábban adalimumabbal vagy infliximabbal kezelt és ADA b antitest pozitív és negatív RA-es betegekben



Jamniczki A et al: Ann Rheum Dis 2011;**70**:284–288.