

Naše zkušenosti s TDM Infliximabu a Adalimumabu

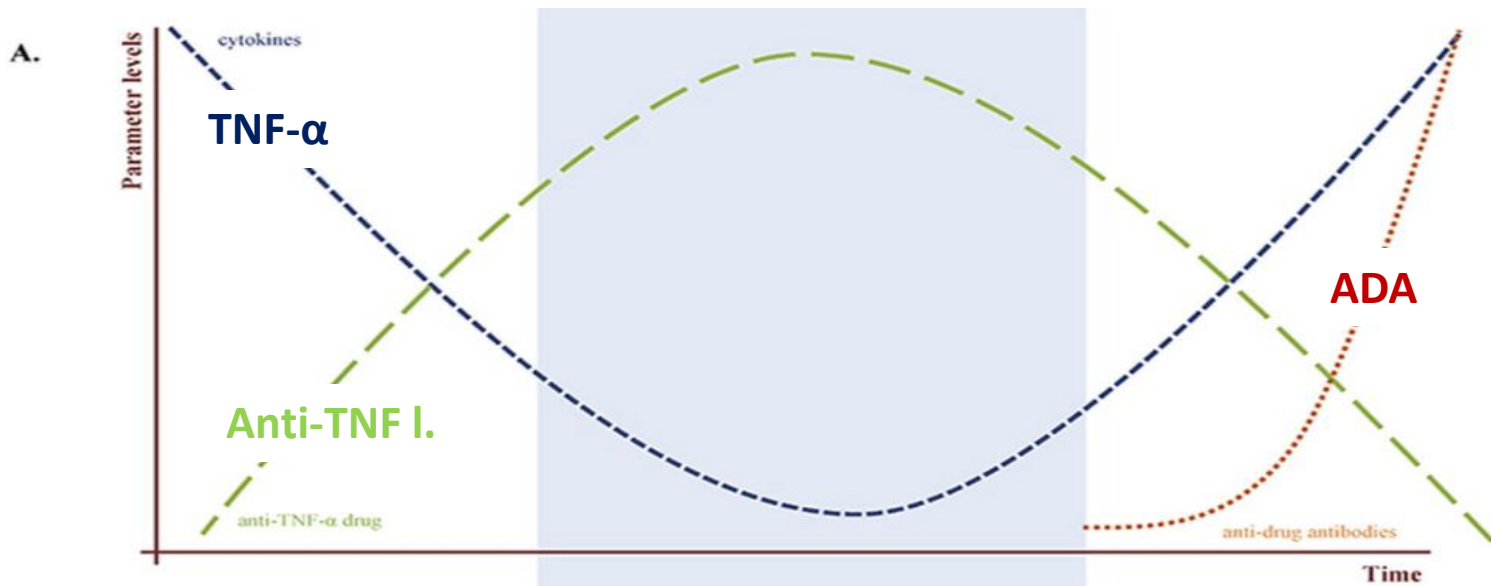
TOMÁŠ GUCKÝ a KRISTÝNA VLKOVÁ

Laboratoře AGEL a.s.

Analyt	Cílový antigen	Klinické indikace	TAT	Odběr - materiál
Infiximab	TNF α	Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza	Metoda se provádí 2x měsíčně	Srážlivá krev (odseparované sérum) Skladování vzorků při teplotě +2 až +8 °C (max 3 dny) nebo při teplotě -20 °C pro delší uchování, pokud jsou zamrazeny do 24 hodin po odběru
Infiximab protilátky				
Adalimumab	TNF α	Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza		
Adalimumab protilátky				
Etanercept	TNF α	Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida		
Etanercept protilátky				
Vedolizumab	$\alpha 4\beta 7$ integrin	Crohnova choroba, ulcerózní kolitida		
Vedolizumab protilátky				
Cetuximab	EGFR	Kolorektální karcinom, nádorová onemocnění hlavy a krku		
Cetuximab protilátky				
Bevacizumab	VEGF-A	Glioblastom, karcinom vaječníku, plic a prsu, kolorektální karcinom		
Bevacizumab protilátky				
Trastuzumab	HER2	Karcinom prsu, adenokarcinom žaludku		
Trastuzumab protilátky				

Význam TDM biologik

- Základní předpoklad pro TDM biologik: dobrá korelace mezi trough hladinou a terapeutickým efektem
- Identifikace příčiny selhávání terapie: odlišení primárních non-responderů a sekundárního selhávání terapie
- Prodloužení doby remise, snížení četnosti hospitalizací
- **REAKTIVNÍ vs. PROAKTIVNÍ TDM**

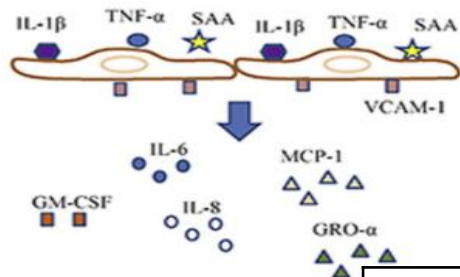


Active disease and treatment induction

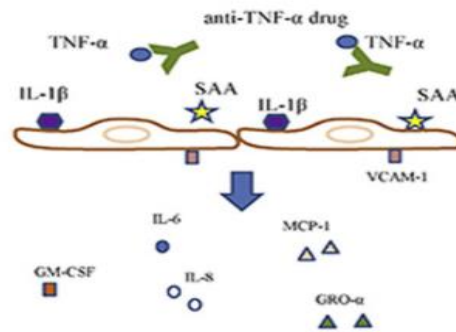
Successful treatment

Loss of response

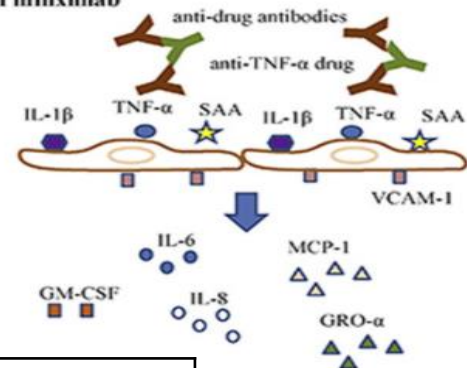
B. Cytokine effects on HCAEC



C. Influence of infliximab on cytokine effects



D. Anti-infliximab antibodies block the function of infliximab



	ATI-	ATI+
Half-lives		
T _{1/2} (days)	19.7 (Men) 18.0 (Women)	12.5 (Men) 12.3 (Women)

Příčiny selhávání terapie IFX

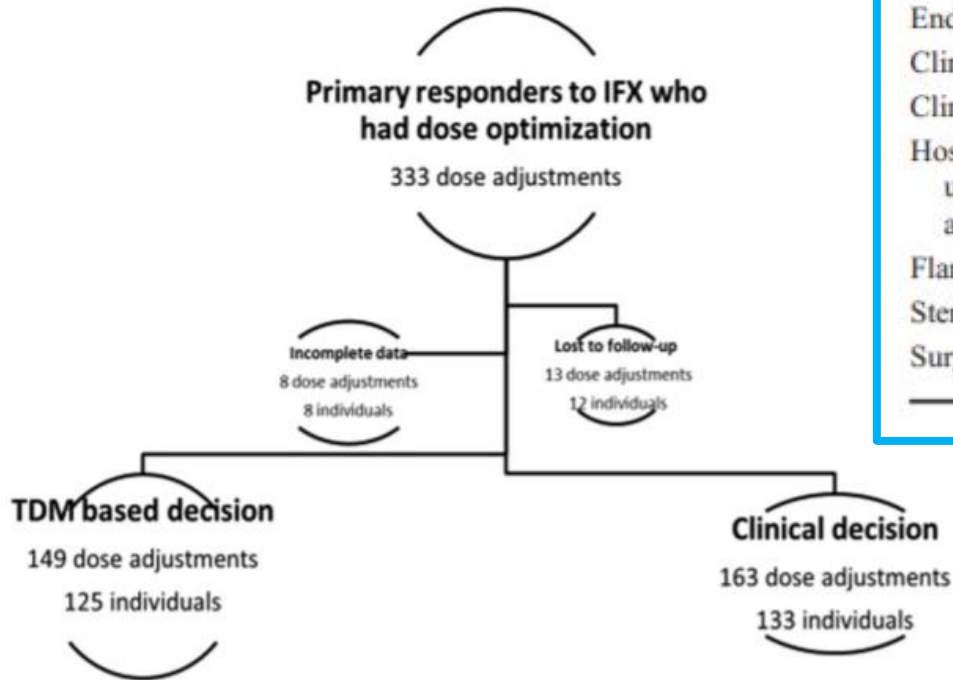
Farmakodynamické selhávání léčby:

V patogenezi onemocnění hrají dominantní roli jiné mediátory než TNF- α . Obvykle terapeutické trough hladiny biologika.

Farmakokinetické selhávání léčby:

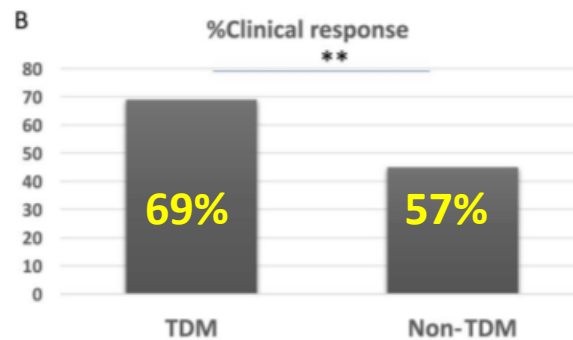
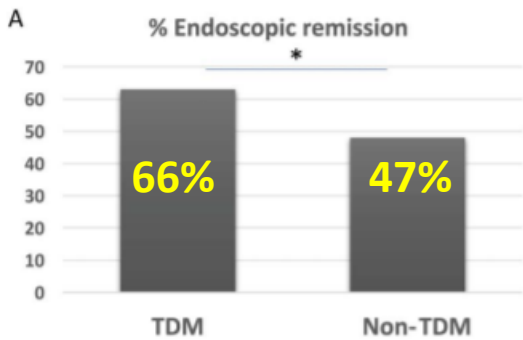
- charakteristické nízkými trough hladinami biologika:
 - a) neimunitně zprostředkované FK selhání – příčinou je zvýšená clearance léčiva při těžkém zánětu; katabolický stav nebo zvýšená ztráta do střeva
 - b) imunitně zprostředkované FK selhání terapie: charakteristické tvorbou protilátek proti biologiku

Retrospektivní studie



Outcome	TDM Group	Non-TDM Group	P
Endoscopic remission (%)	66.2	47.4	0.03
Clinical response (%)	69	57	0.007
Clinical remission (%)	52	48	0.2
Hospitalizations (% patients with 1 or more unscheduled visits in year after adjustment)	22	34	0.03
Flares (mean no. of flares per patient)	0.5	0.95	0.02
Steroid use (%)	15	23	0.46
Surgery (%)	21.6	13	0.11

Orlaith B. K. et al.: *Inflamm Bowel Dis* **23**, 1202-1209 (2017)

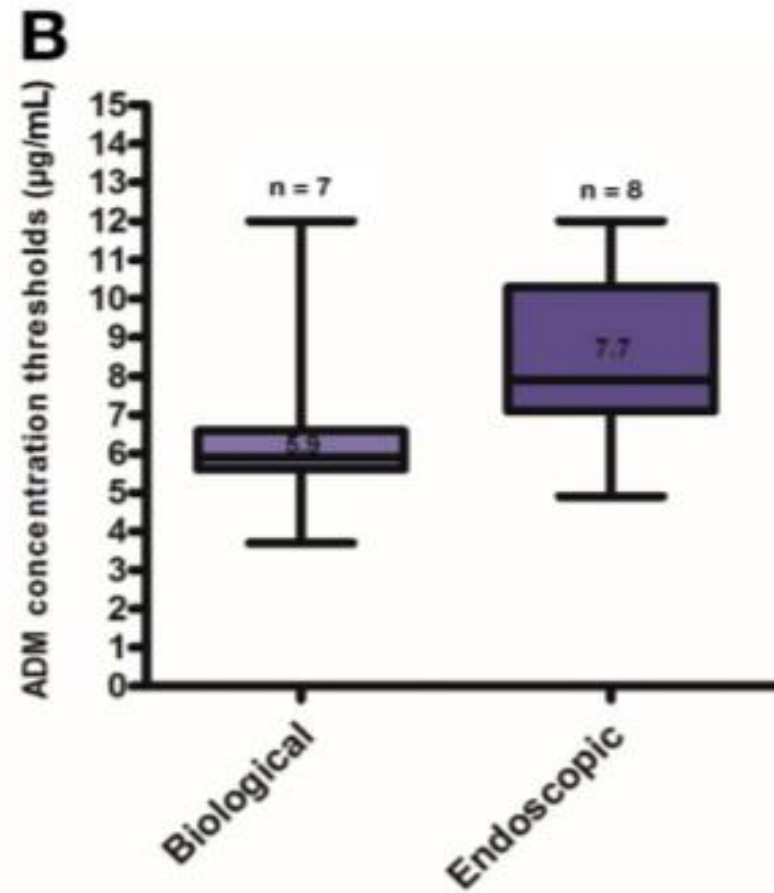
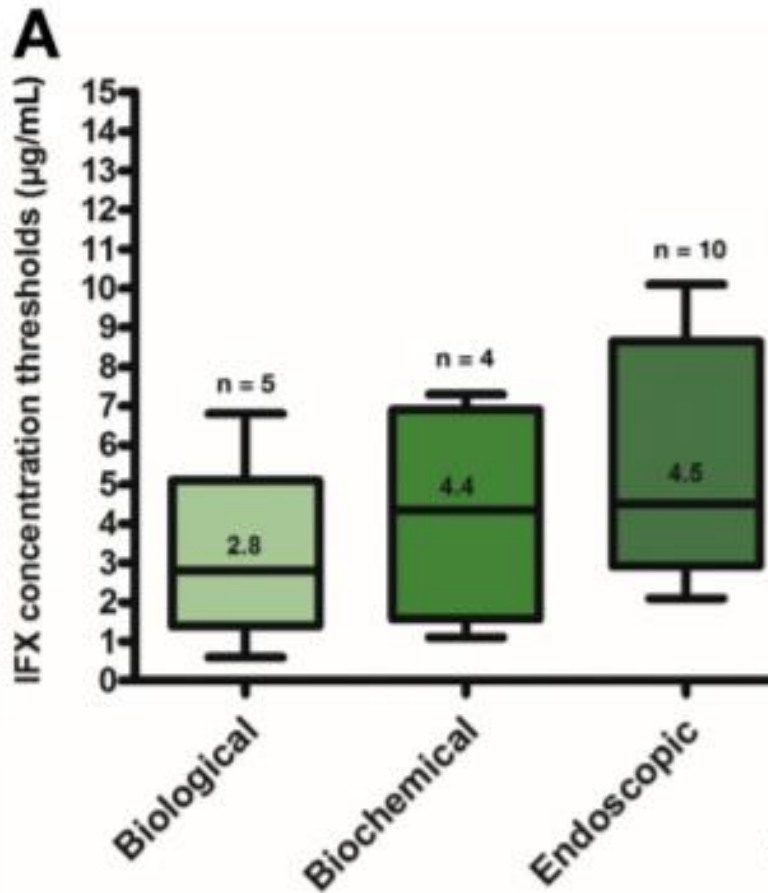


Mezinárodní konsenzus – BRIDGE group (Building

research in IBD Globally)

- Papamichael K.: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019, **17**, 1655-1668
- Jednoznačné doporučení panelu expertů (gastroenterologové, imunologové a farmakologové)
- TDM vždy na konci indukční fáze léčby
- TDM v pravidelných intervalech 2-4 x rok
- Při detekci přechodné hladiny ADA (anti-drug antibody) po úpravě dávkování
- **Definice minimálních trough hladin biologik**
- **Definice cut-off pro ADA**
- <https://www.bridgeibd.com/optimizer>

Mezinárodní konsenzus - BRIDGE group

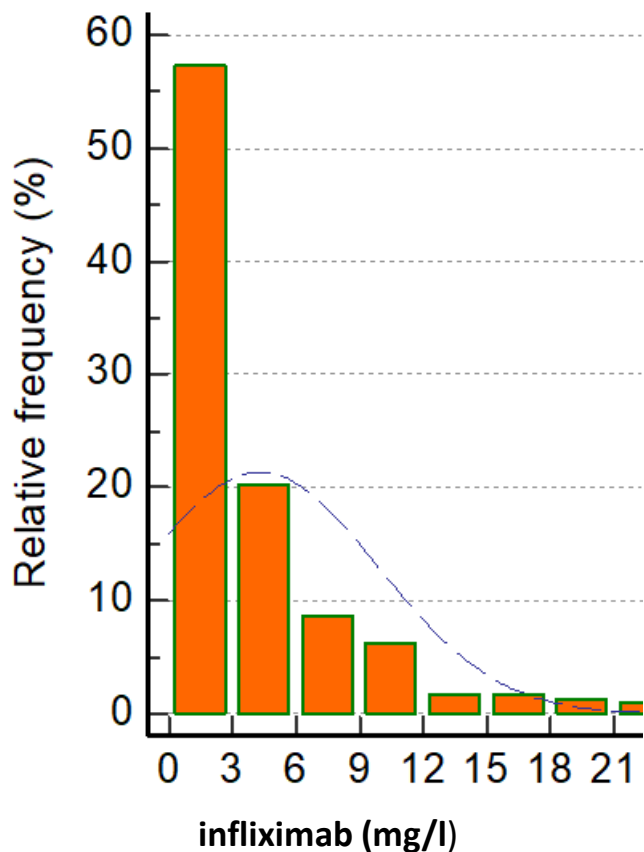


Mezinárodní konsenzus - BRIDGE group

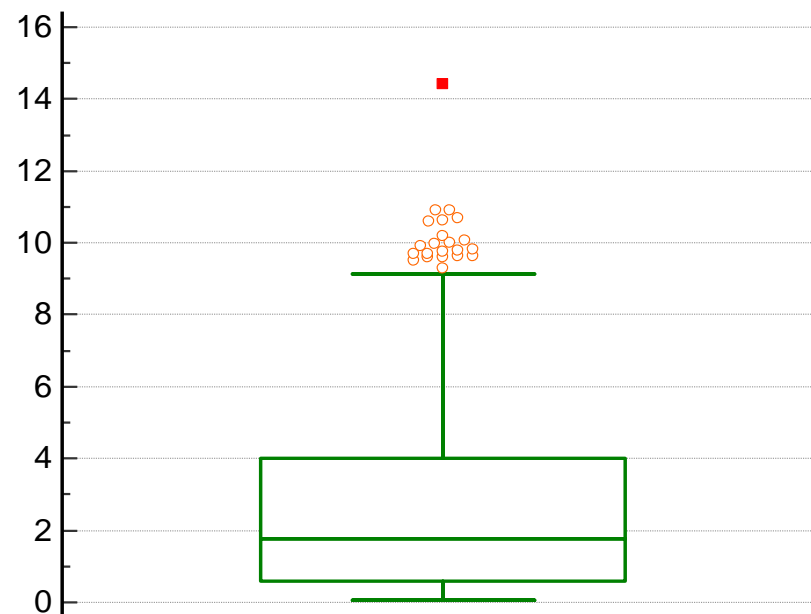
INFLIXIMAB:

- Minimální trough koncentrace po indukční fázi léčby: minimálně **3,0 mg/l** a **7 – 10 mg/l** jsou asociovány s vyšší pravděpodobností léčebné odpovědi
- Minimální trough koncentrace v **udržovací fázi** léčby **3,0 mg/l**
- Dávkování není nutné snižovat při hladinách do **10 mg/l**
- **ATI: cut-off 200 ug/l**, při hodnotách nad **220 ug/l** nelze úspěšně překonat navýšením dávkování nebo zkrácením intervalu

Naše výsledky IFX



Sample size	698
Lowest value	<u>0,06000</u>
Highest value	<u>14,4000</u>
Arithmetic mean	2,6748
95% CI for the Arithmetic mean	2,4810 to 2,8686
Median	1,7700
95% CI for the median	1,5062 to 2,0238

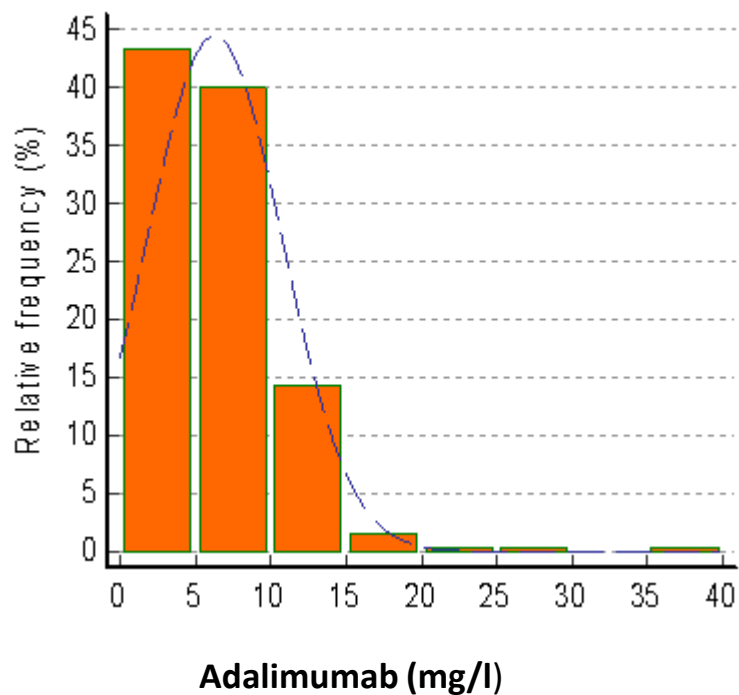


Mezinárodní konsenzus - BRIDGE group

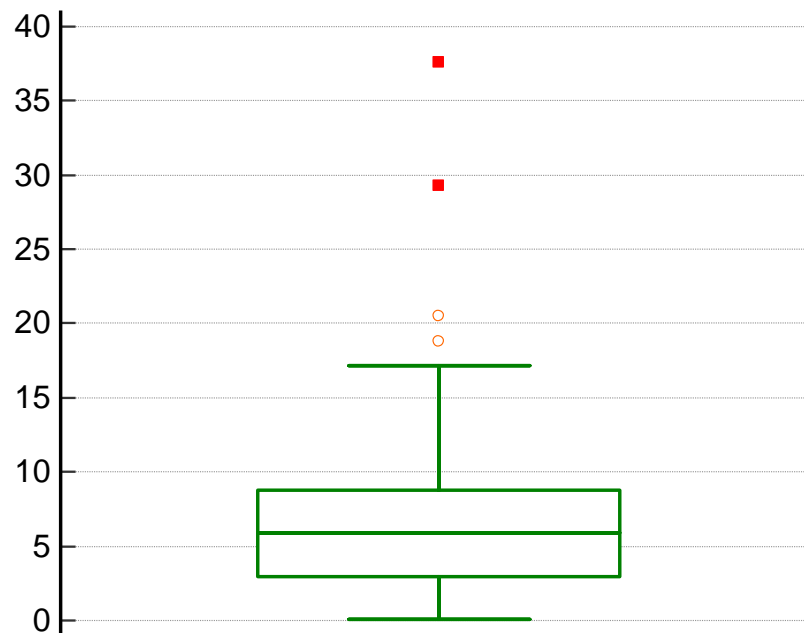
ADALIMUMAB:

- Minimální trough koncentrace po indukční fázi léčby: minimálně **5,0 mg/l**, koncentrace **> 7 mg/l** jsou asociovány s vyšší pravděpodobností léčebné odpovědi
- Minimální trough koncentrace v **udržovací fázi** léčby **5,0 mg/l**
- Dávkování není nutné snižovat při hladinách do **10 mg/l**
- **ADA:** hodnoty cut-off nejsou doposud jasně definovány

Naše výsledky adalimumab



Sample size	365
Lowest value	<u>0,1000</u>
Highest value	<u>37,6000</u>
Arithmetic mean	6,2775
95% CI for the Arithmetic mean	5,8160 to 6,7389
Median	5,9200
95% CI for the median	5,0958 to 6,4284



Naše výsledky

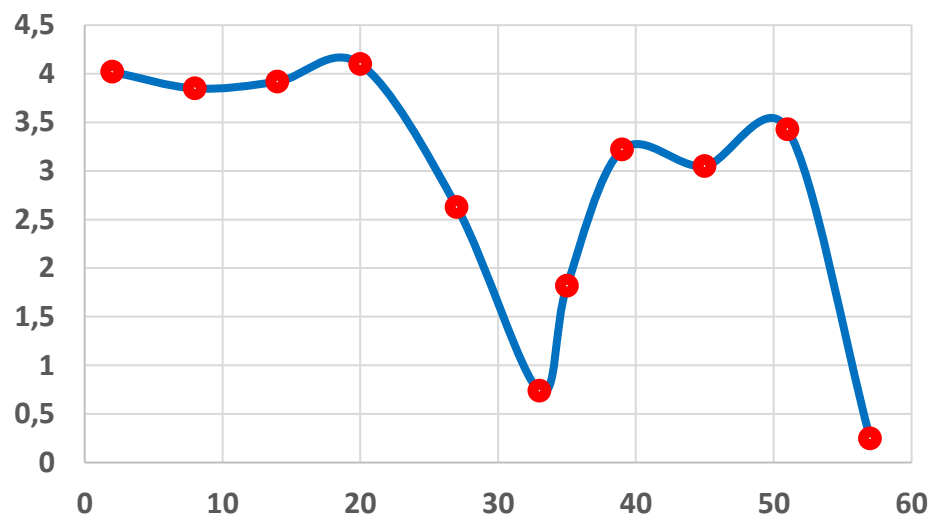
Žena, 32 let

CD

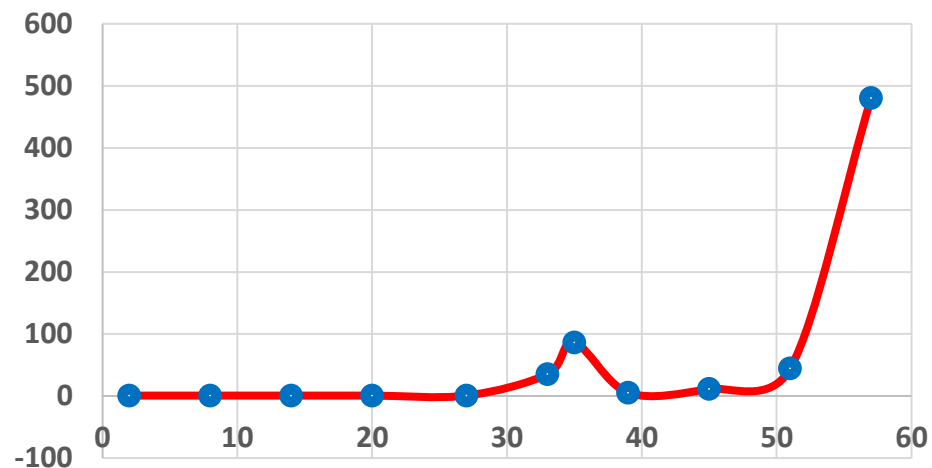
5 mg/kg IFX á 8 t. + AZA 50 mg/d

Měsíc	IFX (mg/l)	ATI (ug/l)	CRP (mg/l)	CALC (ug/g)	D (mg/kg)
2	4,02	0,5	15	263	5
8	3,85	0,5	17	x	5
14	3,92	0,5	3	x	5
20	4,1	0,5	8	78	5
27	2,63	0,5	15	x	5
33	0,74	35	43	320	7
35	1,82	86	25	x	7
39	3,22	5	12	x	7
45	3,05	11	3	32	7
51	3,43	44	7	x	7
57	0,25	480	20	220	0

IFX (mg/l)



ATI (ug/l)



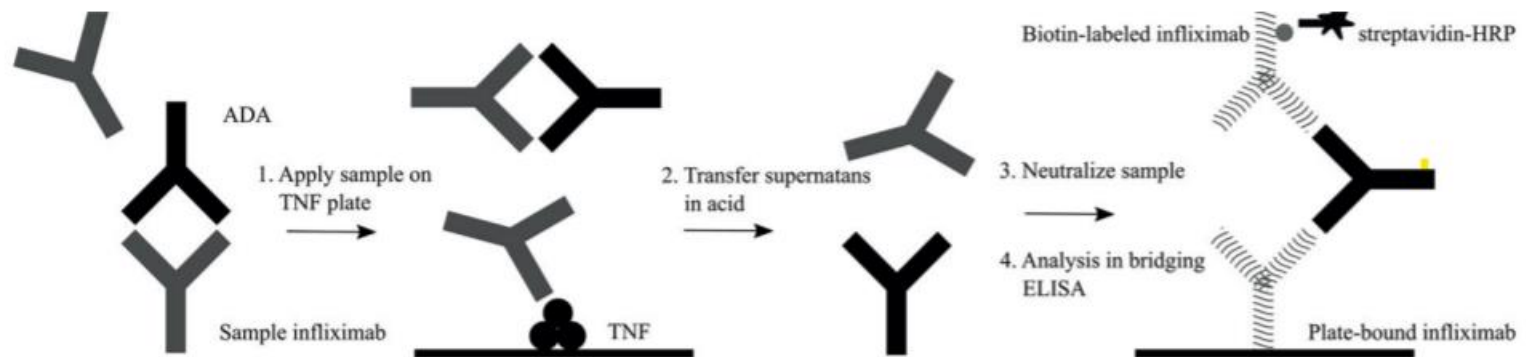
DĚKUJI ZA POZORNOST

Analytické poznámky

Stanovení biologika: volná frakce

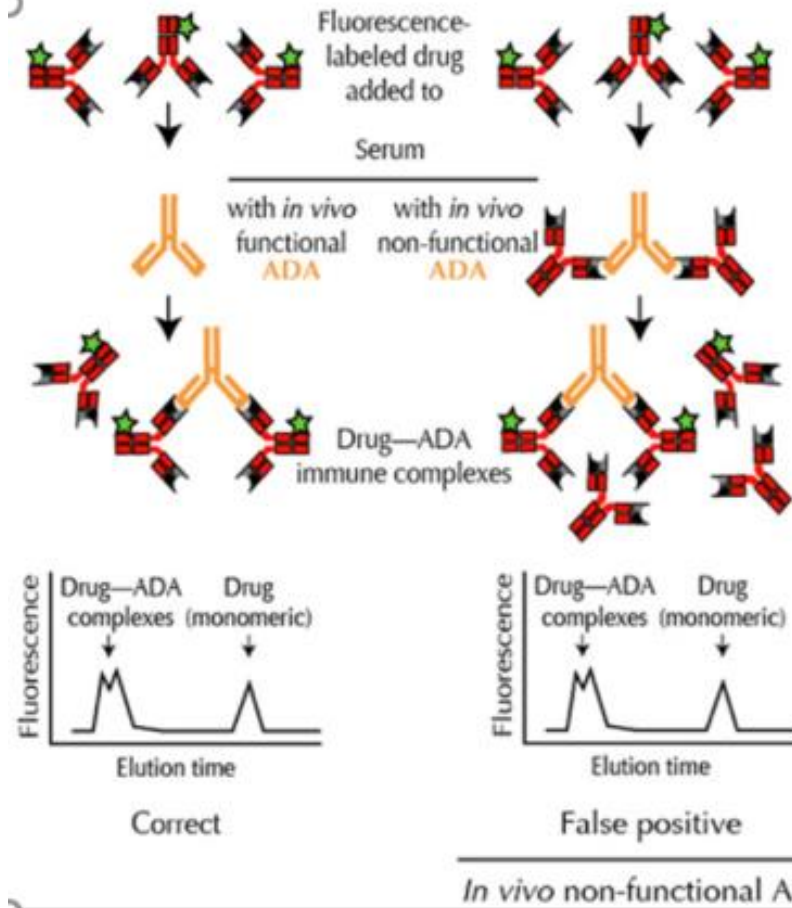
Stanovení protilátek: neutralizující protilátky, ideálně drug tolerant assay – včasná detekce

Standardizace



Analytické poznámky

B Homogeneous mobility-shift assay (HMSA)



C Cell-based reporter-gene assay (RGA)

1. Human recombinant TNF added to

Serum (control) Serum w/drug Serum w/ADA

