

ΕΙΔΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

«Ο συνταγογράφος Ιατρός: ένας διπρόσωπος Ιανός»

Προεδρείο - Ερωτήσεις

Παναγιώτης Τρόντζας, Ρευματολόγος, ΓΝΝΘ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Ομιλητής - Το αυτοκρινόμενο πρόσωπο

Παναγιώτης Βλαχογιαννόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας -
Ανοσολογίας ΕΚΠΑ

Με την ευγενική χορηγία της



Ερώτηση 1

Πώς να επιλέξω το κατάλληλο φάρμακο σε ένα συγκεκριμένο ασθενή?

- Η ταυτοποίηση βιοδεικτών δεν έχει αποδώσει σημαντικά αποτελέσματα.
- Οι μελέτες δίνουν αποτελέσματα για το μέσο όρο των ασθενών.
- Πολλοί δεν ωφελούνται σημαντικά από ένα φάρμακο.
- Το θεραπευτικό μονοπάτι δράσης δεν επιβεβαιώνεται πάντα στην καθημερινή κλινική πράξη.
- Τελικά επιλέγω με ορθολογικό τρόπο ή με την έμπνευση της στιγμής, τη συνήθεια ή τις δουλείες που εξυπηρετώ?

Στρατηγικές επιλογής βέλτιστης θεραπείας στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Παναγιώτης Βλαχογιαννόπουλος
Πάνω σε ερωτήσεις του
Παναγιώτη Τρόντζα

Σύγκρουση συμφερόντων

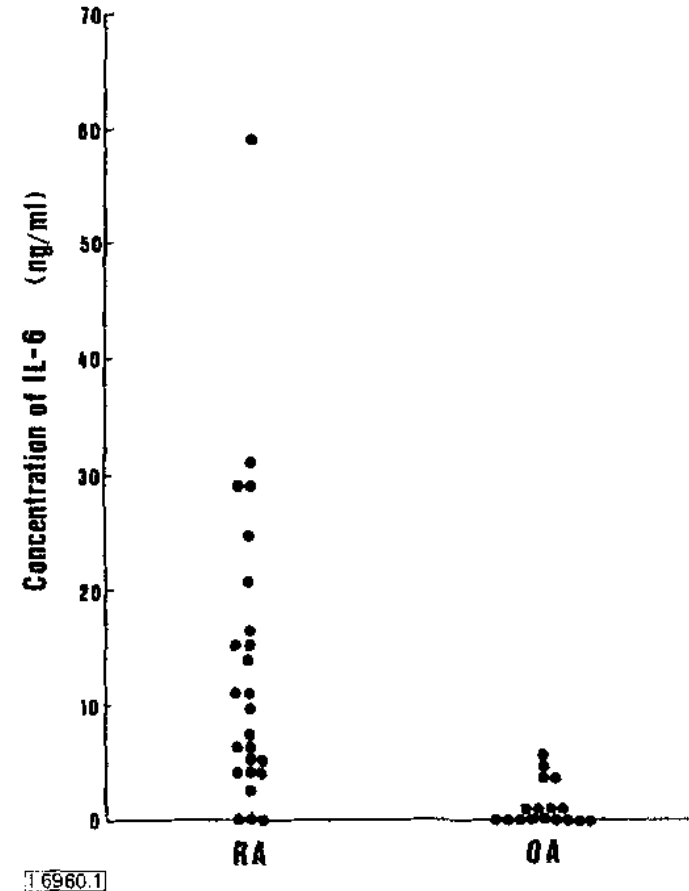
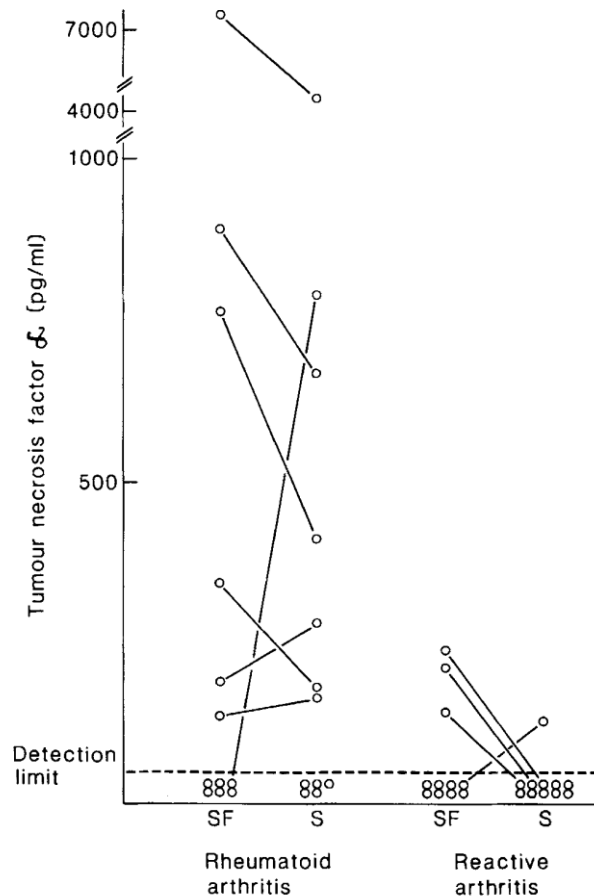
Τιμητική αποζημίωση από την εταιρεία
Aenorasis για την παρούσα ομιλία

Στα πρώτα στάδια της κατανόησης της παθογένεσης της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας ακολουθήθηκε ένα αναγωγικό πρότυπο στη θεραπεία

- Στοχεύθηκαν (επειδή βρέθηκαν στον ορό, στο αρθρικό υγρό ή στον αρθρικό υμένα) τα μόρια:
 - TNF- α
 - IL-1 β
 - IL-6

Αιτιοκρατία ή διαίσθηση;

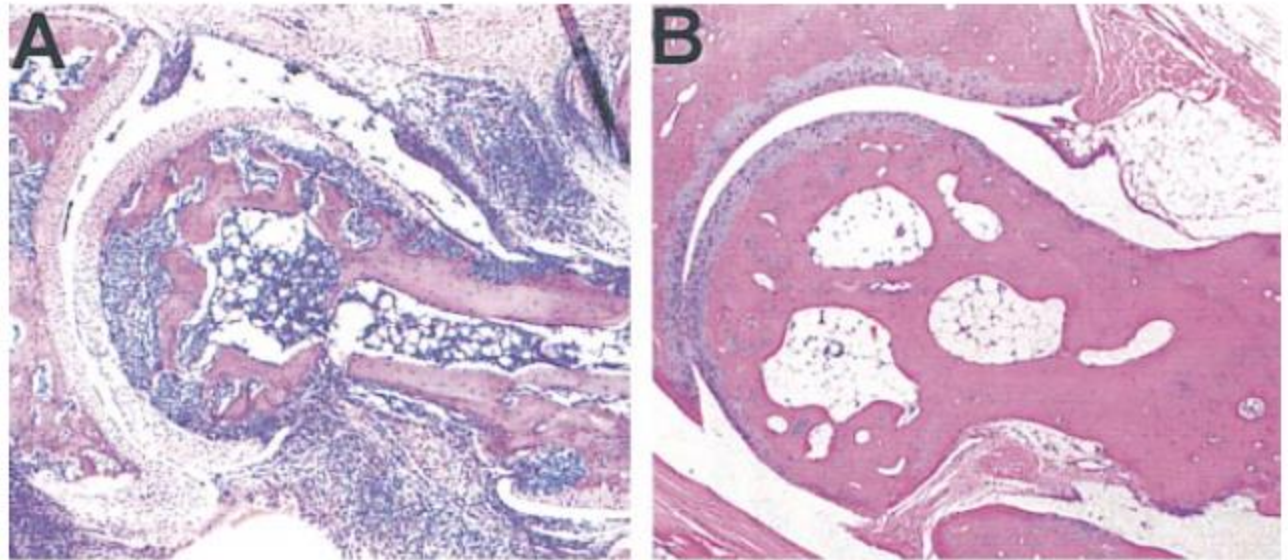
Οι κυτταροκίνες TNF-α, και η IL-6 βρέθηκαν αυξημένες κυρίως στο αρθρικό υγρό και κυρίως σε ασθενείς με Ρευματοειδή αρθρίτιδα



Διαγονιδιακά ποντίκια για τον ανθρώπινο TNF-α αναπτύσσουν ρευματοειδή αρθρίτιδα

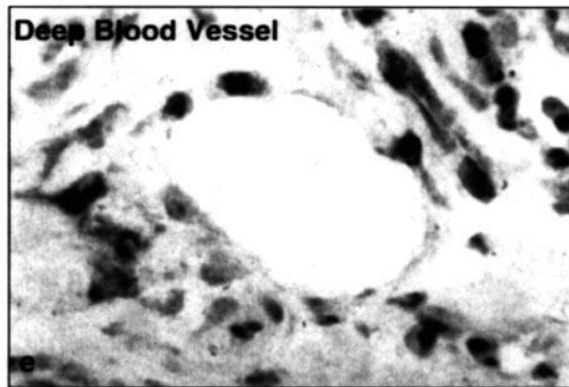
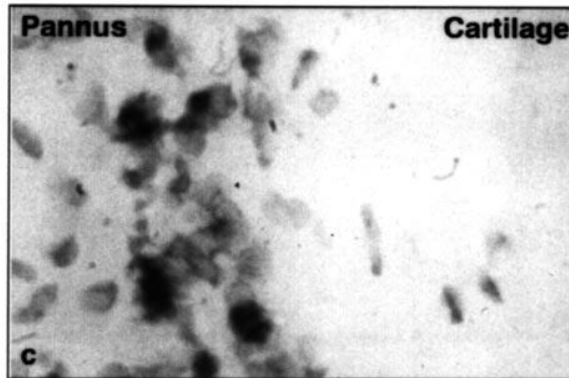
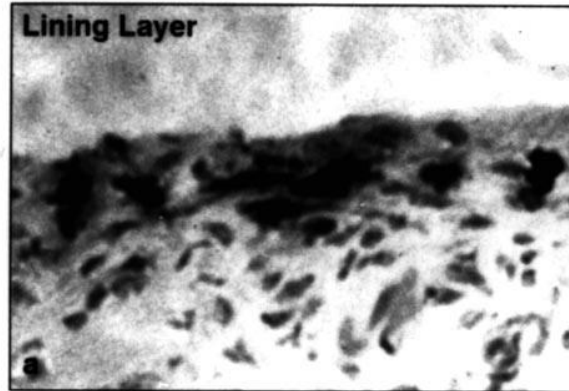
- Ο ευφυής και φιλόδοξος κ. Γ. Κόλλιας....
 - Εισήγαγε το γονίδιο του ανθρώπινου TNF-α (με κατάλληλο υποκινητή για ινοβλάστες)
 - Original inbred CBA, C57B1/6 and outbred NMRI mice.
 - Στόχος: Να θεραπεύσει τον καρκίνο!!!

Τα ποντίκια ανέπτυξαν αρθρίτιδα, μη διακρινόμενη από την ρευματοειδή του ανθρώπου, η οποία μπορούσε να προληφθεί αν χορηγούνταν ένα αντι-TNF-α αντίσωμα!!!

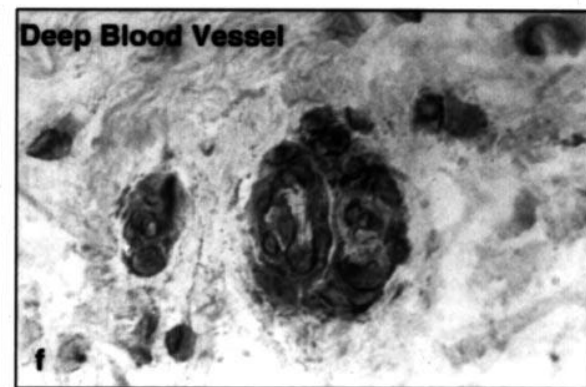
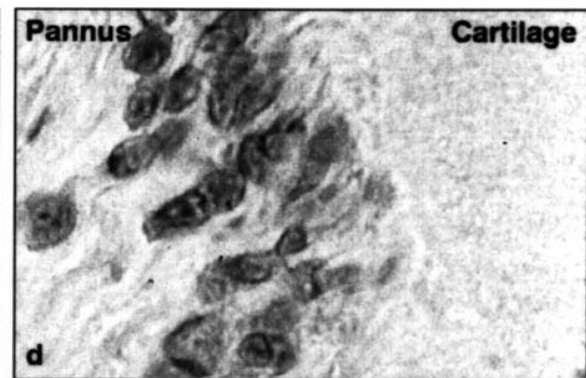
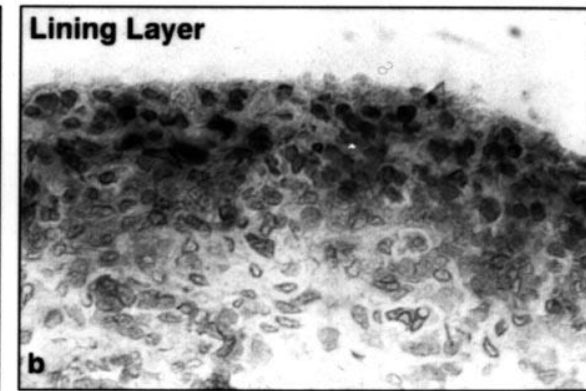


Ο TNF-α και ο υποδοχέας του συνεντοπίζονται στο ρευματοειδή αρθρικό υμένιο, στην σύνδεση του pannus με τον χόνδρο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των βαθύτερων στρωμάτων

TNF α



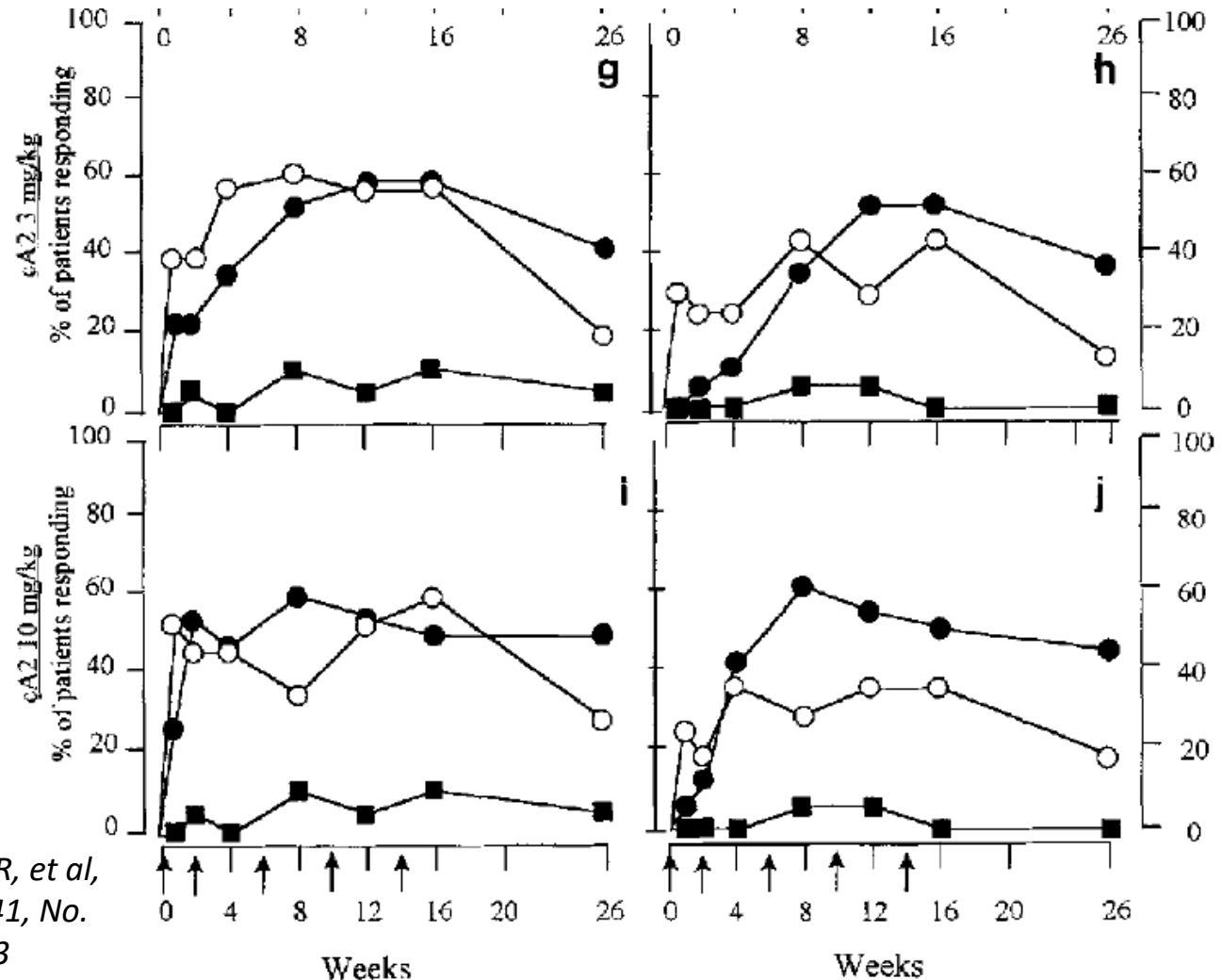
p55 TNF-R



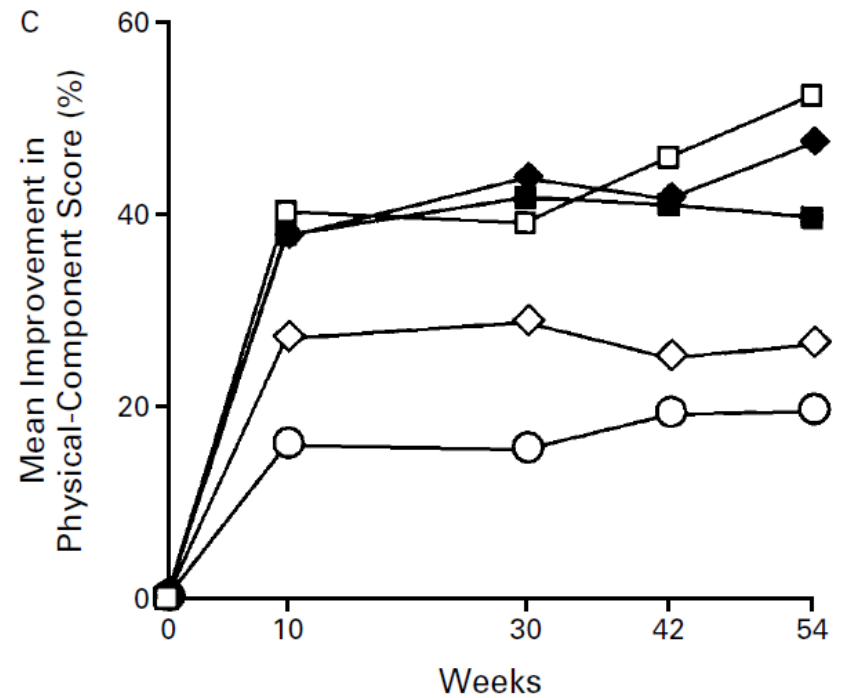
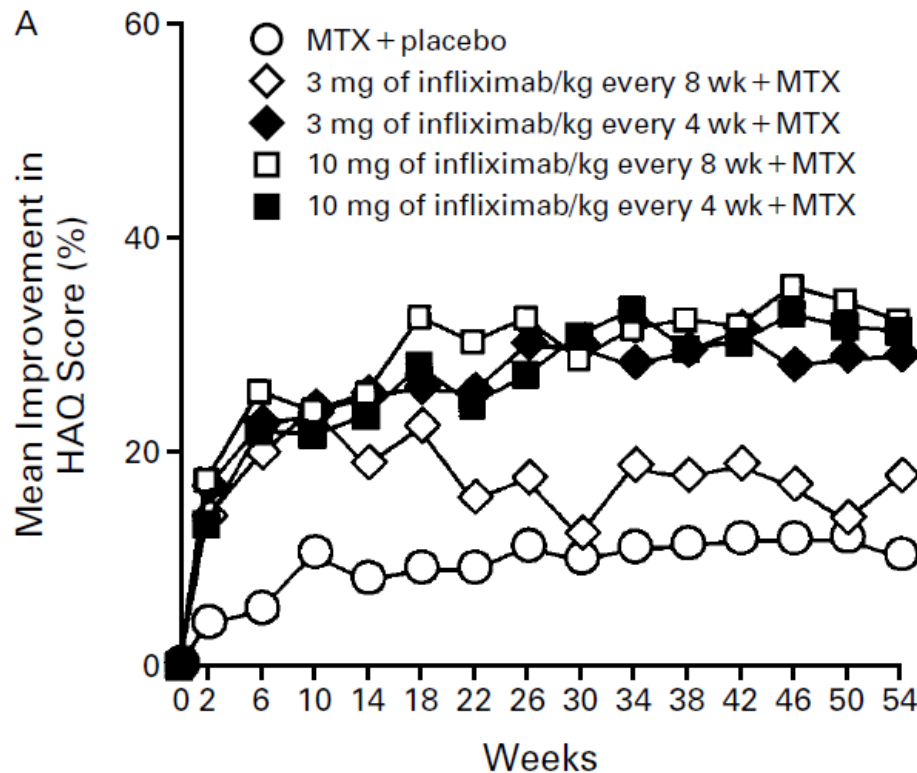
Ο αναστολέας του TNF- α (Infliximab, mo ab cA2) βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών (patients responding), αλλά όχι όλων

Efficacy of cA2
therapy based on
Paulus 20% and
50% criteria.

- cA2 with MTX
- cA2 without MTX
- MTX with placebo

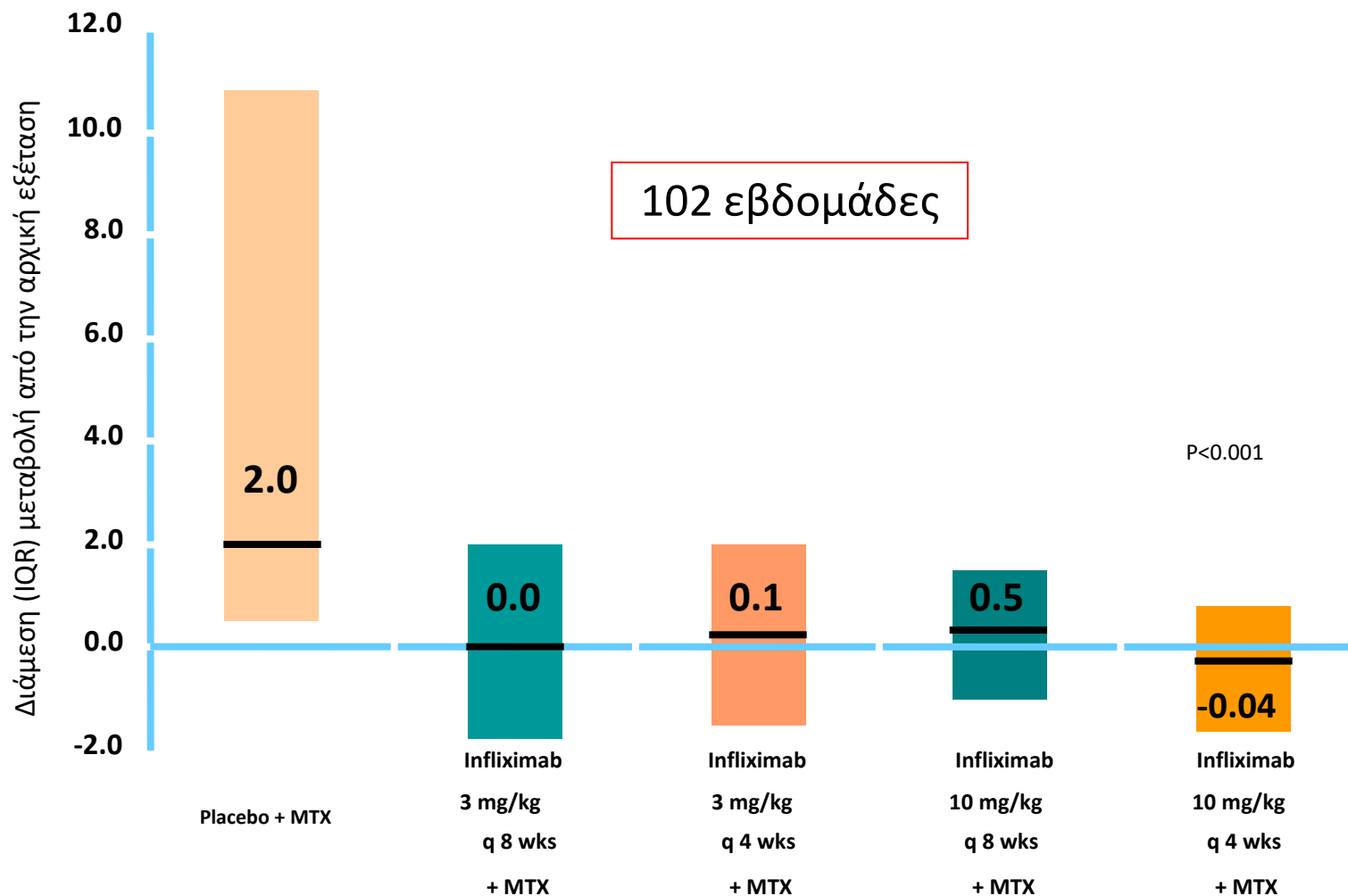


Infliximab και μεθοτρεξάτη βελτιώνουν την φυσική και γενικότερη υγεία των ασθενών αλλά όχι πλήρως



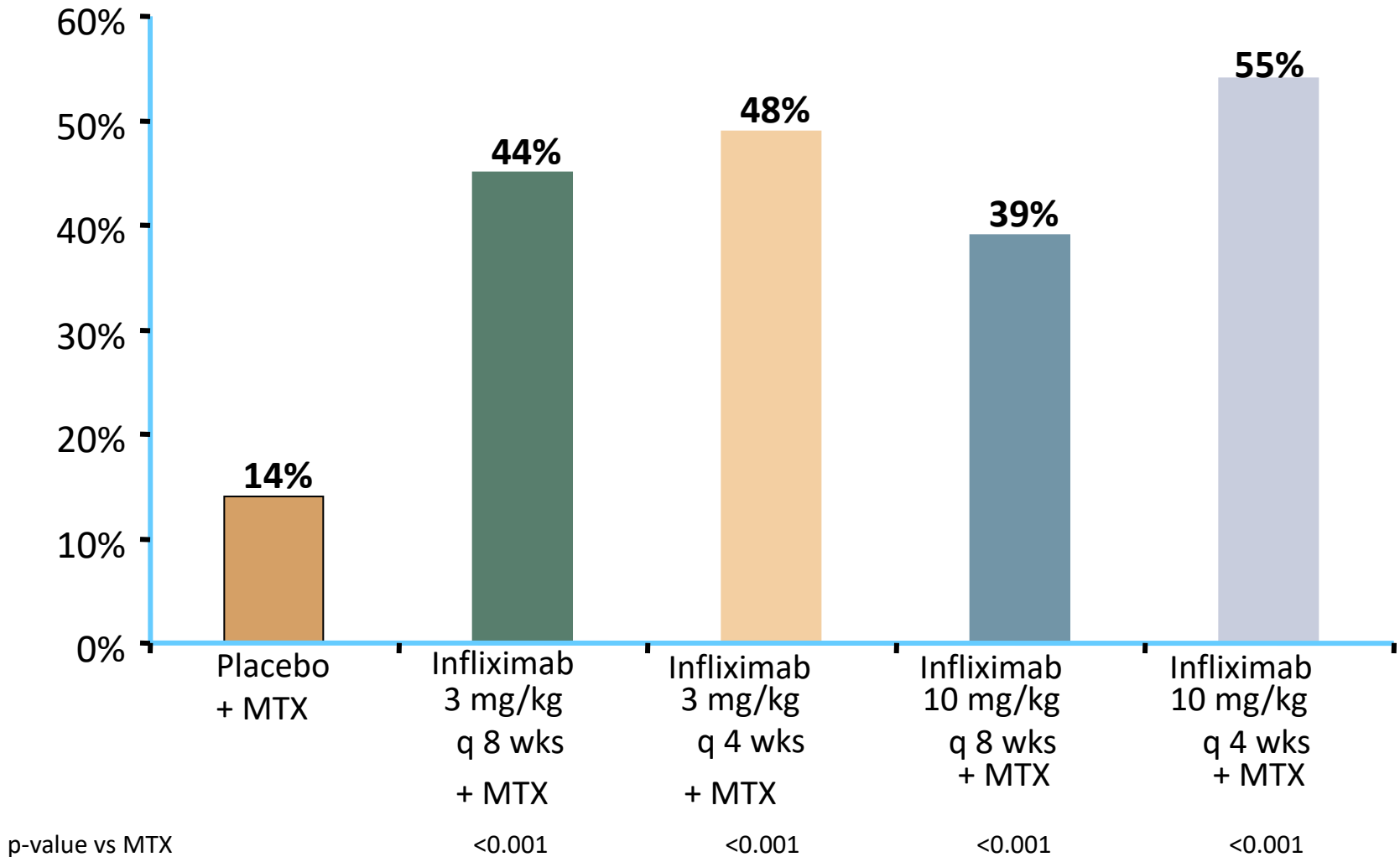
Lipsky PE, Desiree MFM, van der Heijde MD, et al, N Engl J Med 2000;343: 1594-602.

Αναστολή των αρθρικών διαβρώσεων



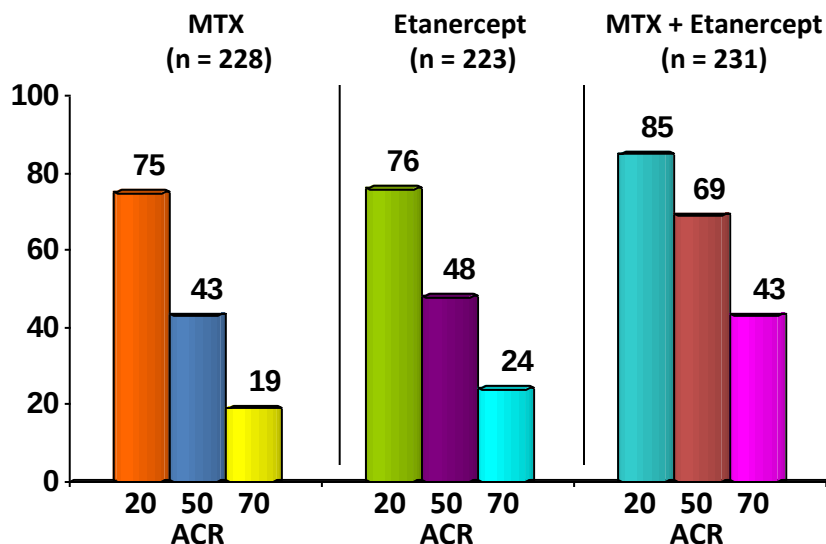
Μελέτη ATTRACT/infliximab:

Σχεδόν στους μισούς ασθενείς παρατηρήθηκε
αναστροφή της ακτινολογικής αλλοίωσης

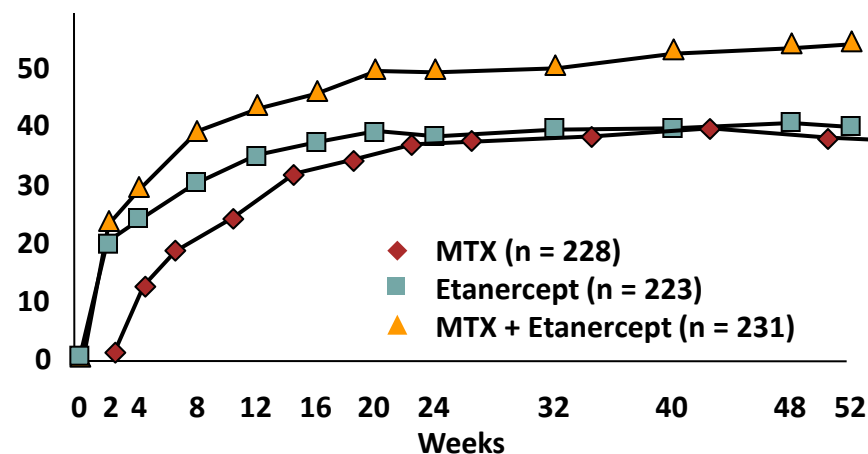


Efficacy of Etanercept at 1 Year

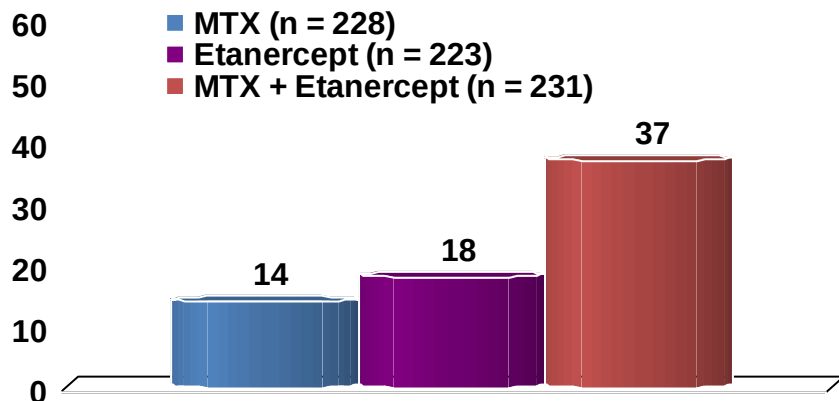
ACR Responses at 52 Weeks



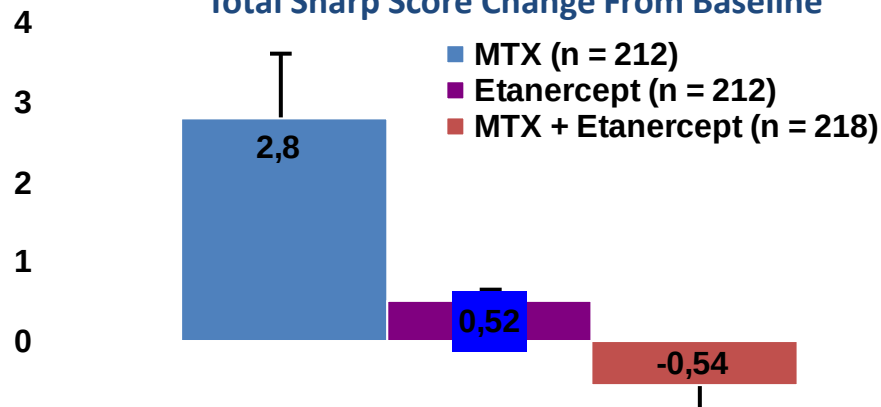
Improvement from Baseline in Functional Disability (HAQ) [%]



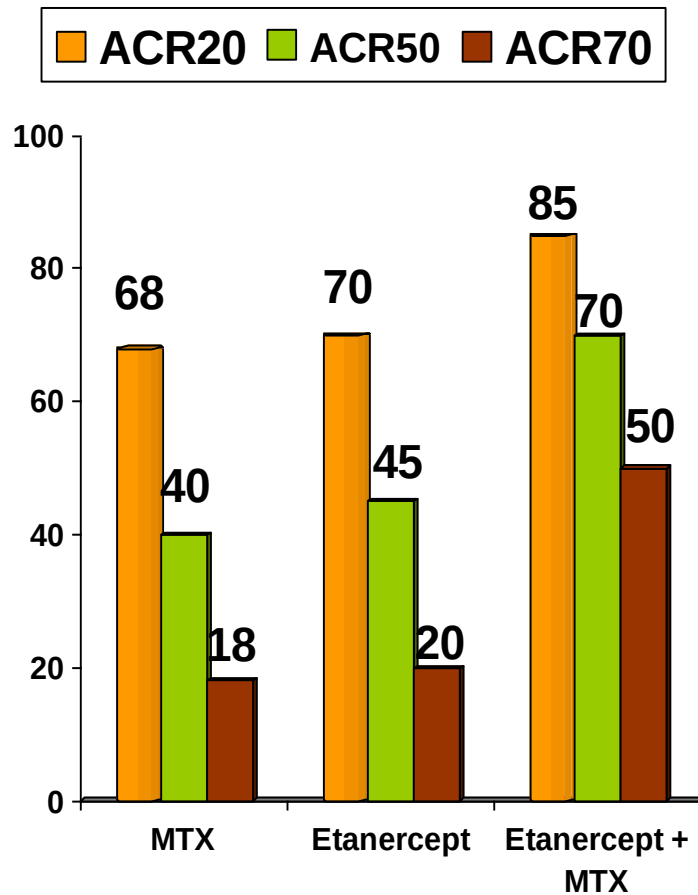
Clinical Remissions (DAS < 1.6) at 52 Weeks



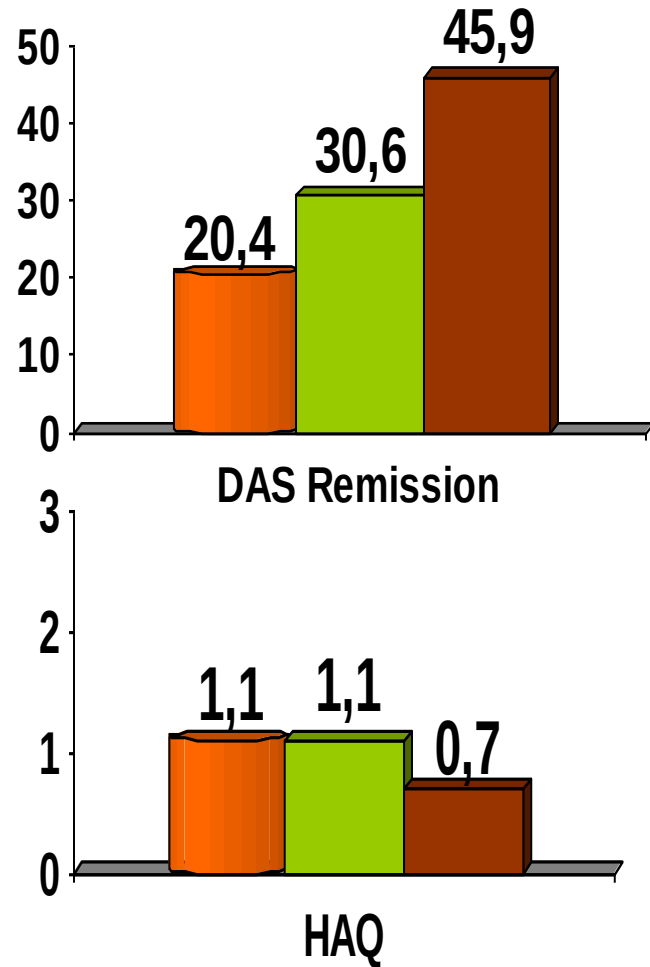
Total Sharp Score Change From Baseline



Efficacy of Etanercept at 3 Years



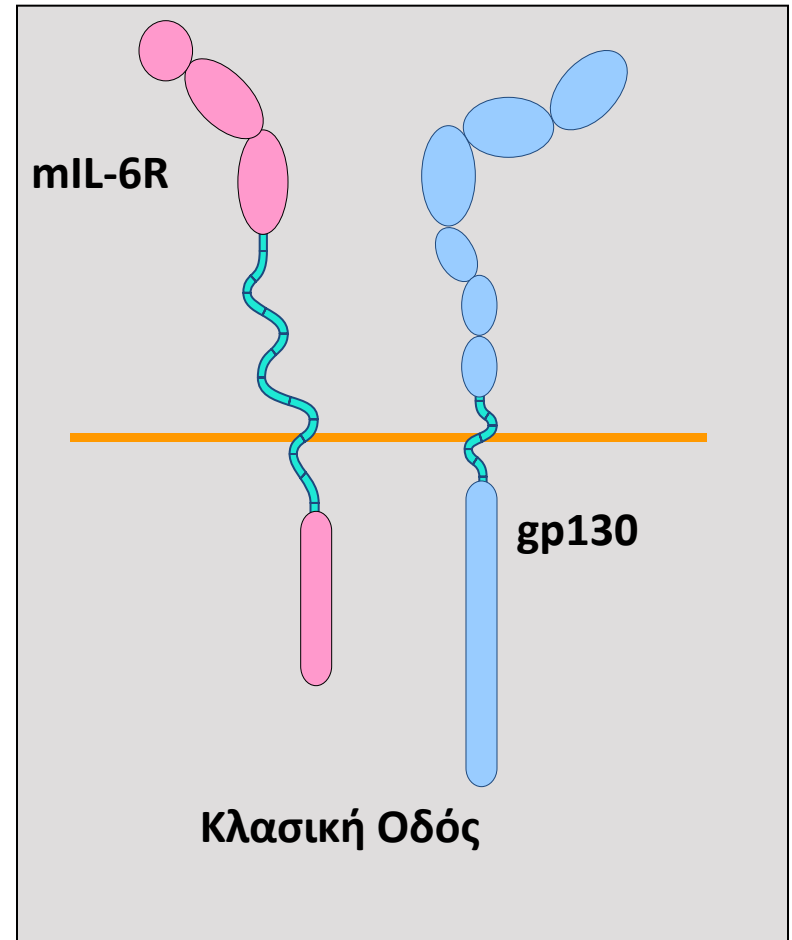
Μελέτη TEMPO



Legend: MTX (Orange), Etanercept (Green), Etanercept + MTX (Brown)

Μεμβρανικός υποδοχέας της IL-6

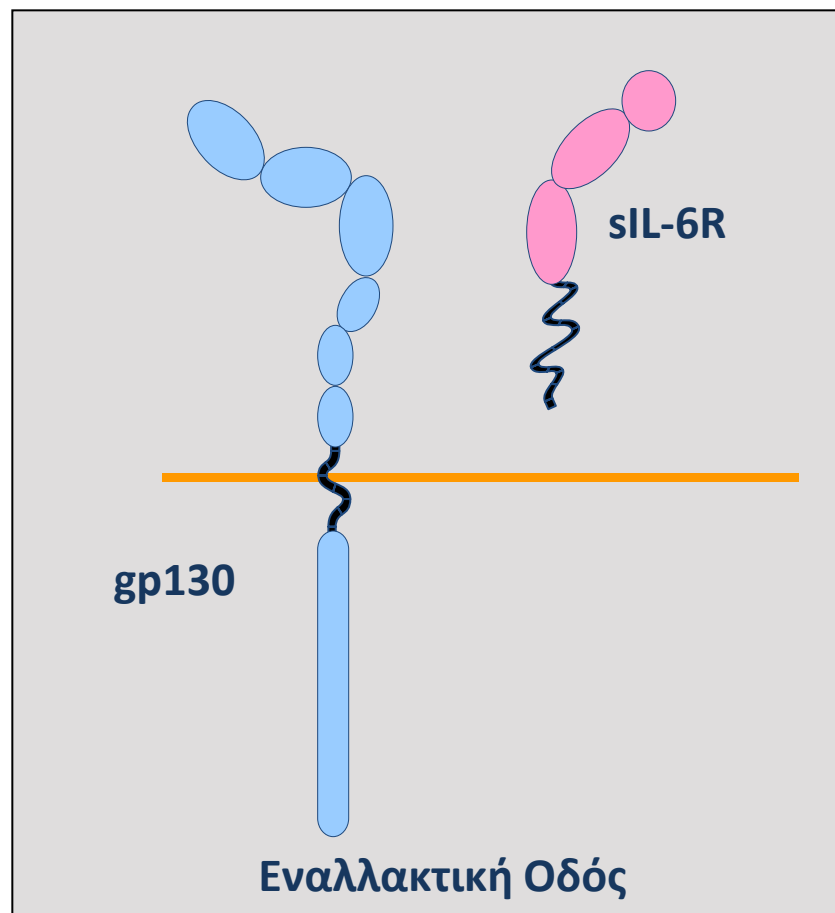
- Μεμβρανικός υποδοχέας της IL-6 (mIL-6R)¹
Η έκφρασή του περιορίζεται σε
ηπατοκύτταρα, μονοκύτταρα,
ουδετερόφιλα, T- και B-κύτταρα ²
- Γλυκοπρωτεΐνη 130 (gp130)¹: υπομονάδα
μεταγωγής σήματος
Γενικευμένη έκφραση³



1. Heinrich PC, *et al. Biochem J* 1998; **334**:297–314;
2. Rose-John S, *et al. J Leukoc Biol* 2006; **80**:227–236;
3. Heinrich PC, *et al. Biochem J* 2003; **374**:1–20.

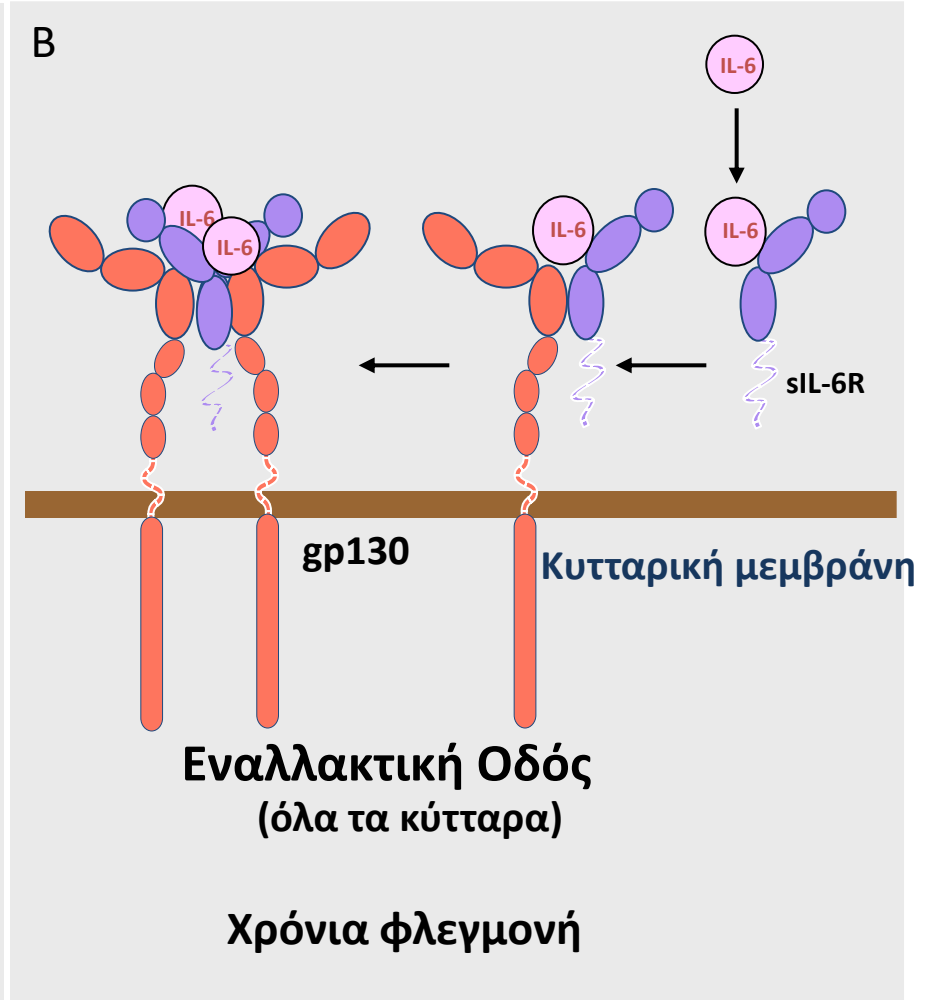
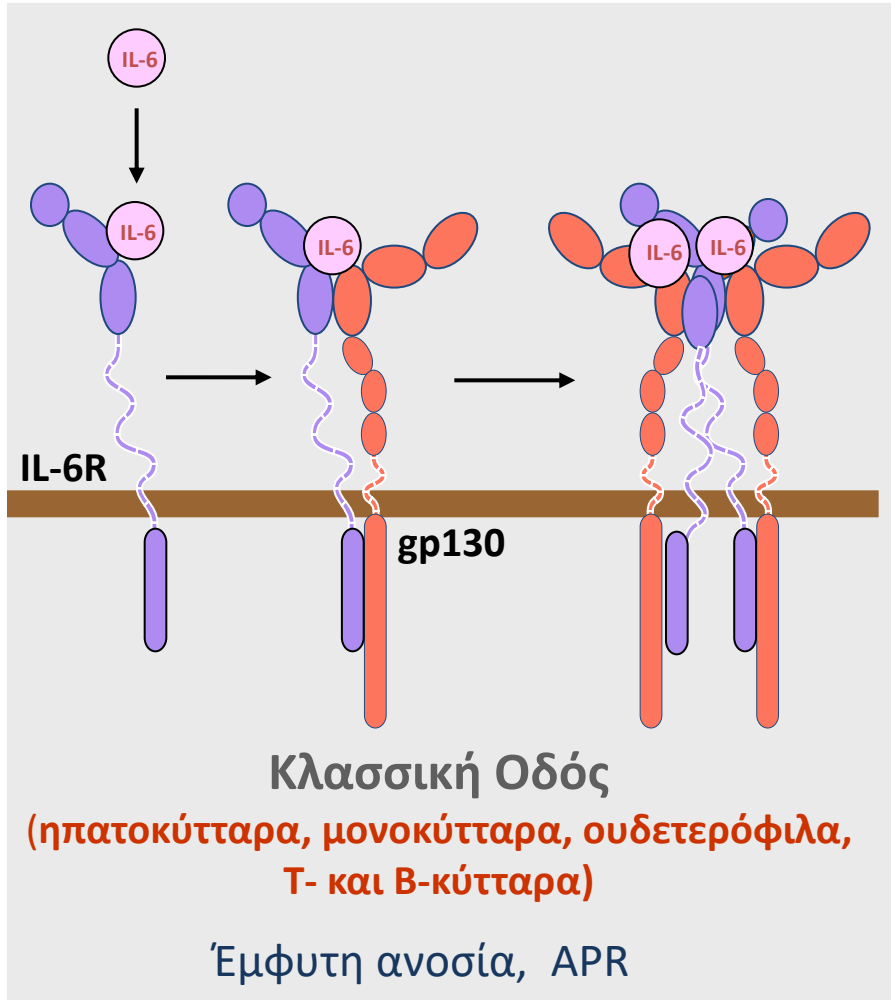
Διαλυτός υποδοχέας της IL-6

- Ο διαλυτός υποδοχέας IL-6R (sIL-6R) σχηματίζεται με:
 - Πρωτεόλυση
 - Εναλλακτικό μάτισμα του mRNA^{1,2}
- Το σύμπλοκο IL-6/sIL-6R αλληλεπιδρά με τη μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη gp130 για να την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού
- Το σύμπλοκο IL-6/sIL-6R ενεργοποιεί κύτταρα που δεν εκφράζουν τον μεμβρανικό υποδοχέα IL-6R^{3,4}



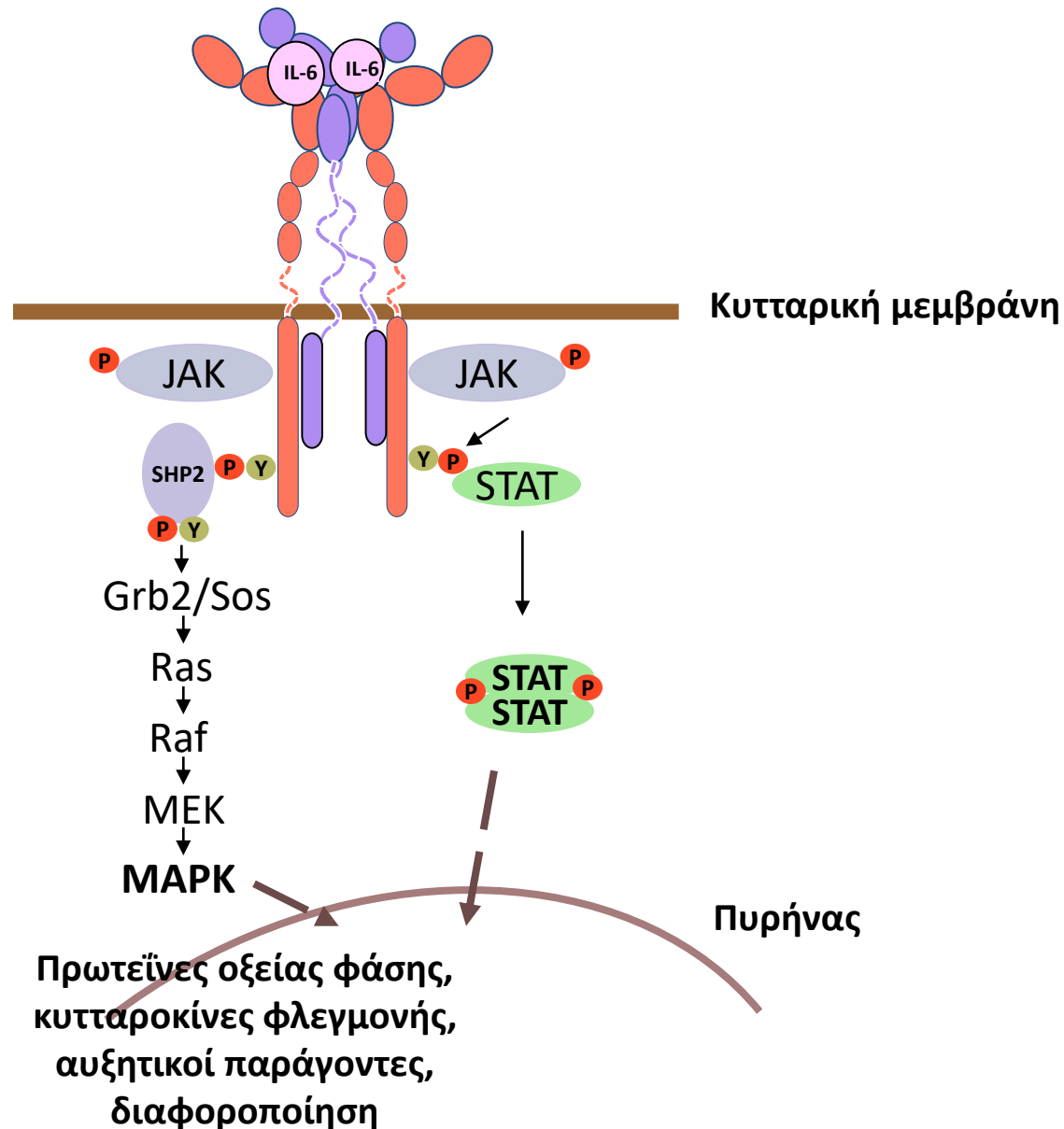
1. Heinrich PC, et al. *Biochem J* 2003; **374**:1–20;
2. Heinrich PC, et al. *Biochem J* 1998; **334**:297–314;
3. Jones SA, et al. *J Interferon Cytokine Res* 2005; **25**:241–253;
4. Rose-John S, et al. *J Leukoc Biol* 2006; **80**:227–236.

Ενεργοποίηση του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης-6

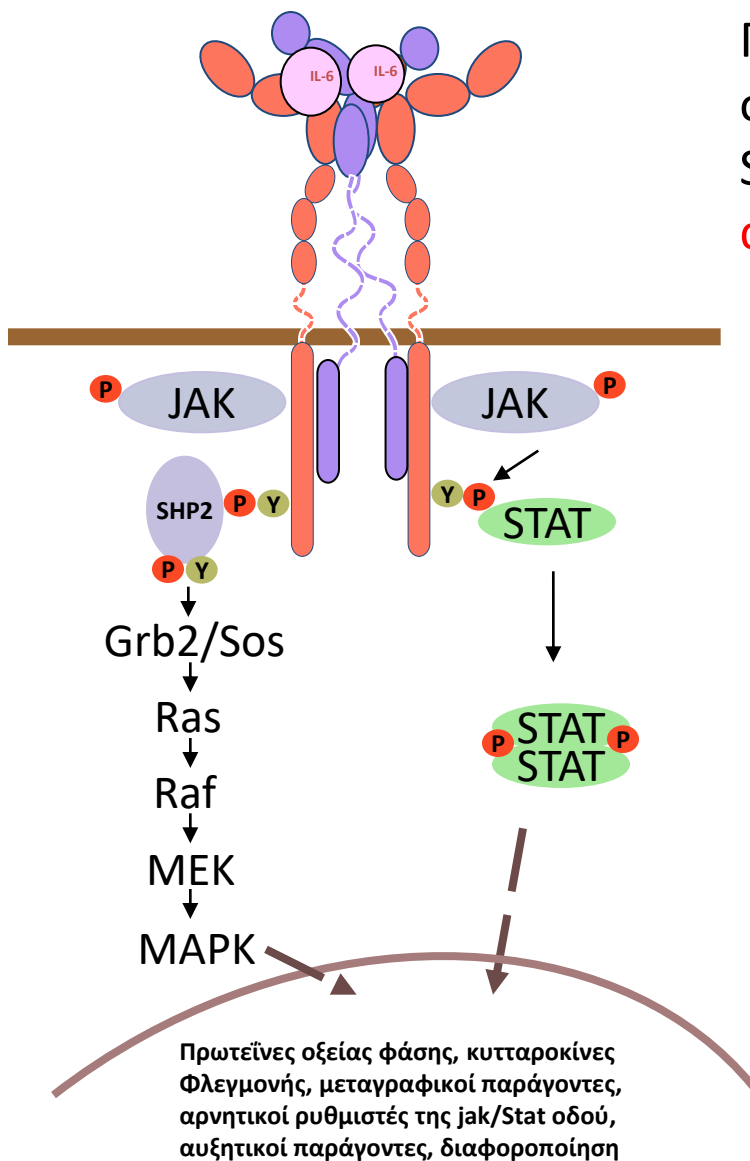


Χονδροκύτταρα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά δεν εκφράζουν IL-6R

Η επαγωγή του σήματος μέσω IL-6 υποδοχέα



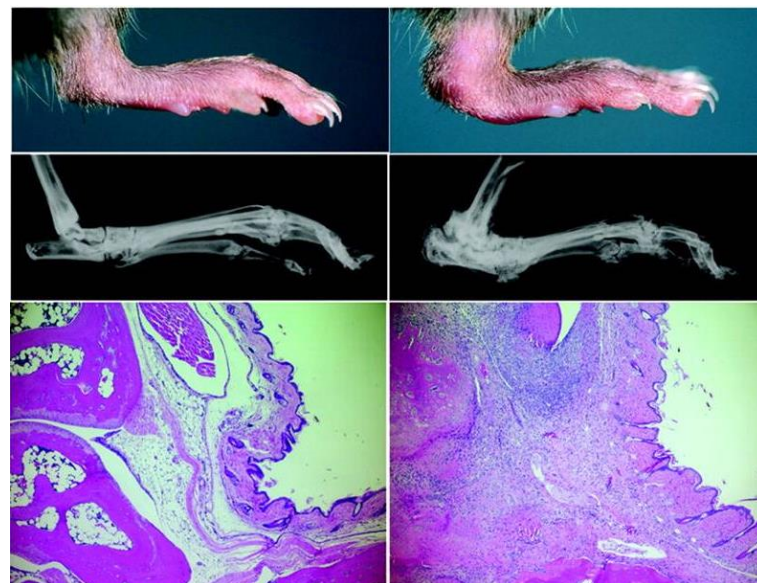
Υπερ-ενεργοποίηση του υποδοχέα της IL-6 οδηγεί σε αυτόματη αρθρίτιδα



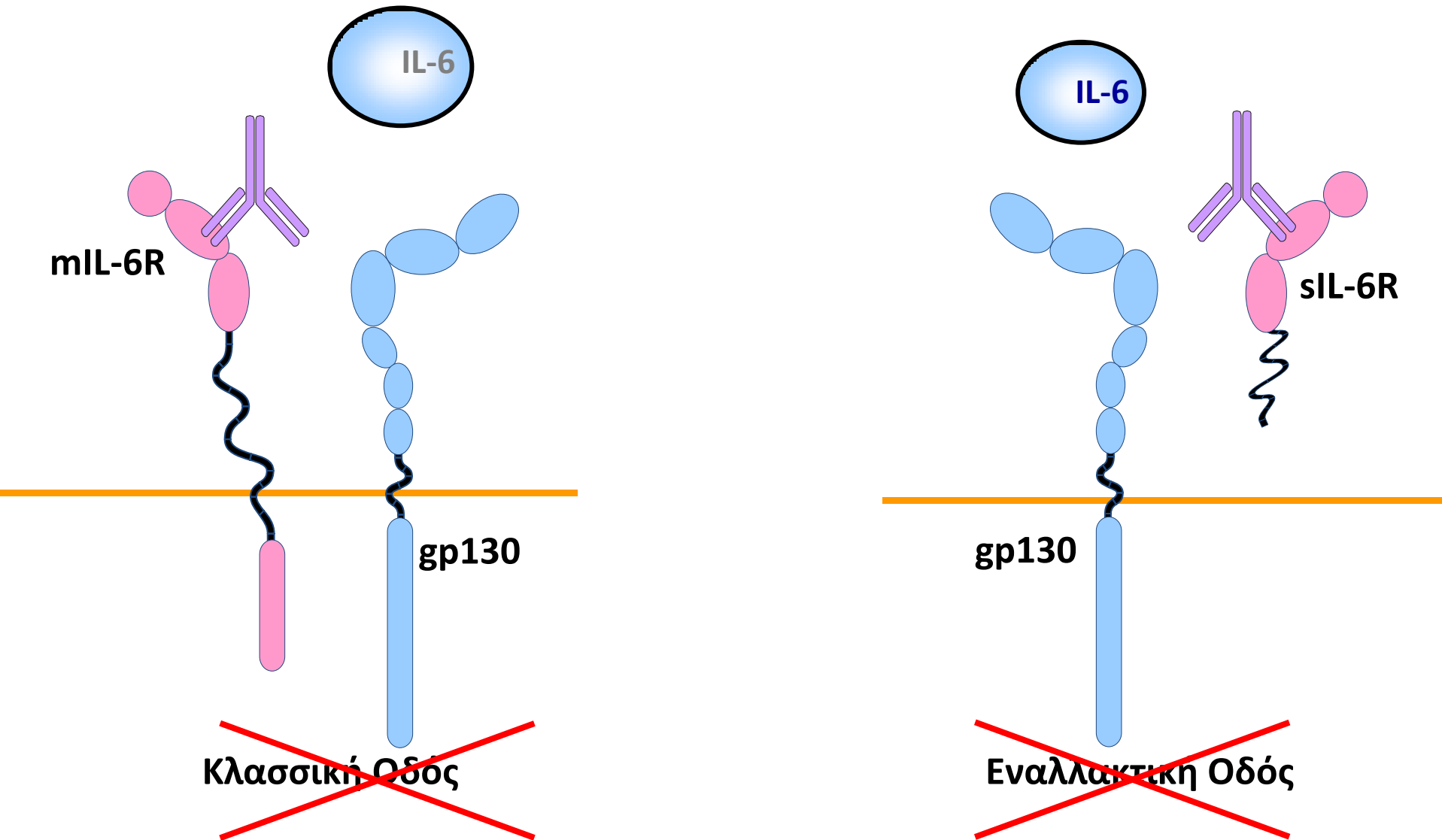
Γενετικά τροποποιημένοι ποντικοί
στους οποίους υπερενεργοποιείται η
STAT3 οδός από την IL-6 **εμφανίζουν**
αυτόματη αρθρίτιδα

Φυσιολογικός

Γενετικά
τροποποιημένος

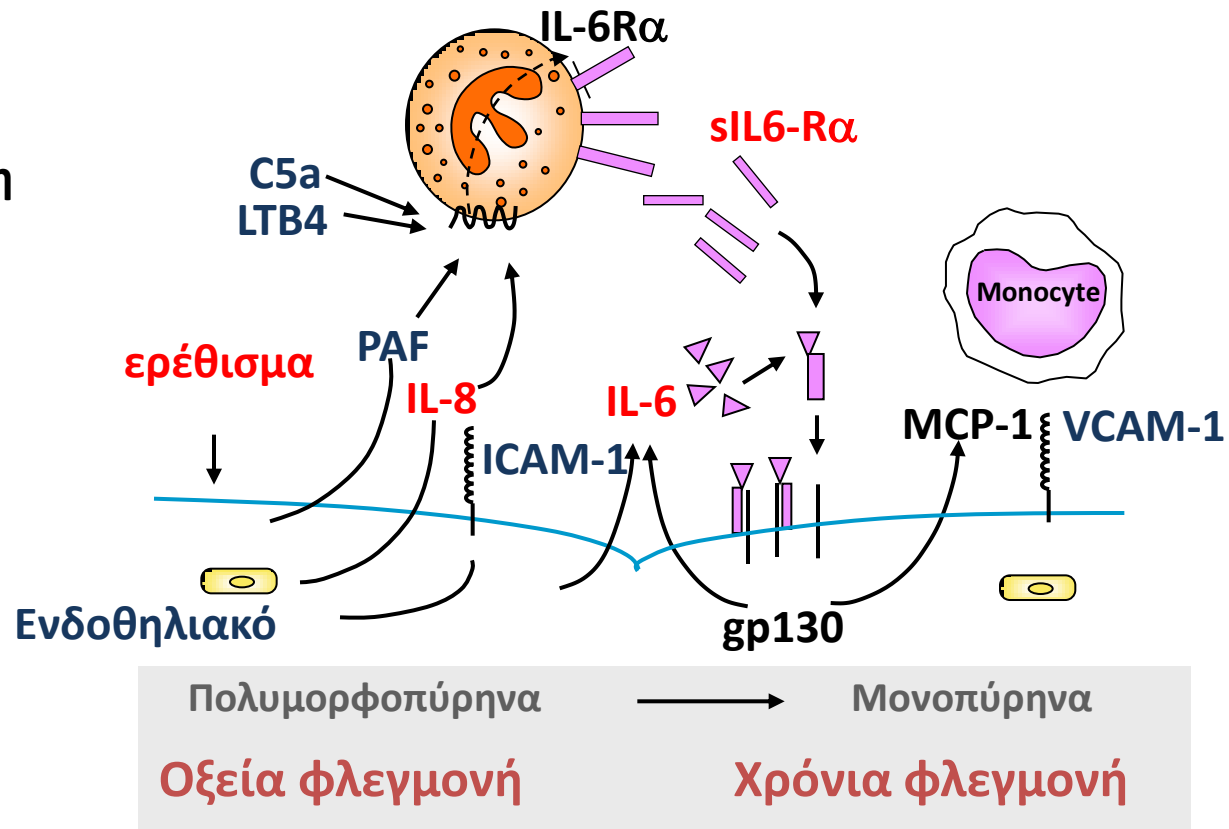


Μηχανισμός λειτουργίας Tocilizumab (TCZ)

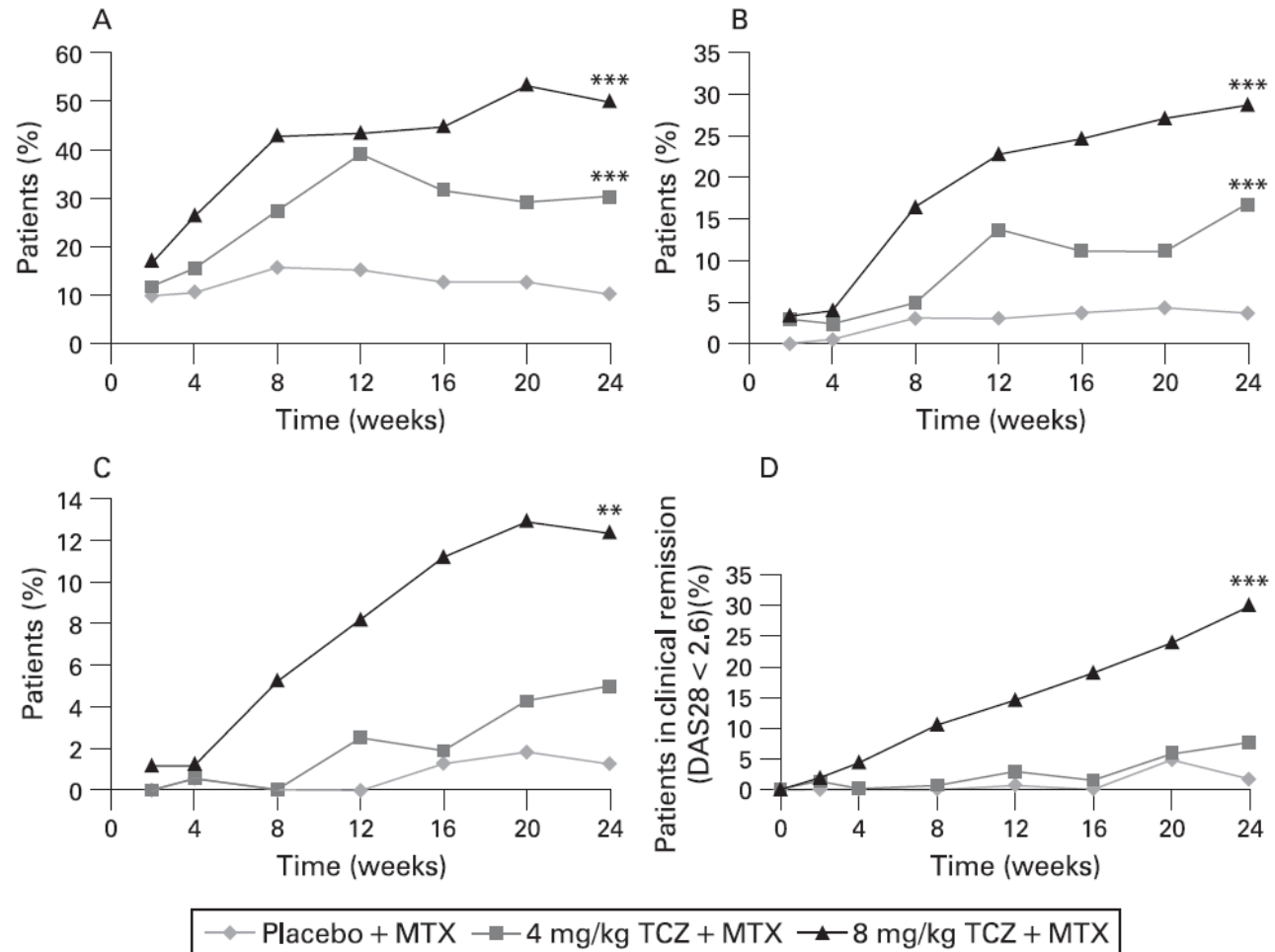


Η IL-6 καθορίζει τη μετάβαση από οξεία σε χρόνια φλεγμονή

- Η IL-6 είναι απαραίτητη για τη μετάβαση από οξεία (ουδετερόφιλα) σε χρόνια (μονοκύτταρα) φλεγμονή



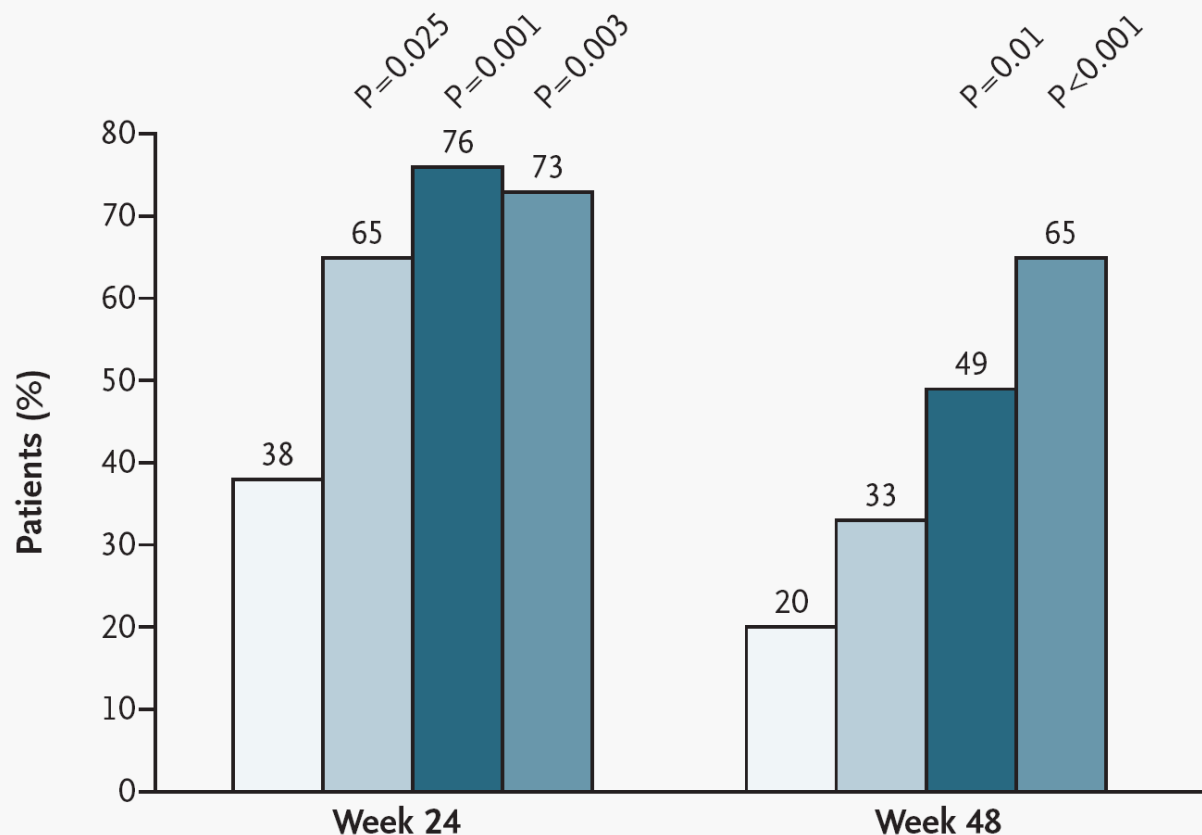
Η απόκριση σε ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-6, των ασθενών με RA ανθεκτική σε αναστολείς του TNF, είναι πολύ καλή, αλλά όχι καθολική



A: ACR20
B: ACR50
C: ACR70

Η απόλειψη των
B κυττάρων με
Rituximab είναι
αποδοτική
θεραπεία σε μια
μερίδα ασθενών
με Ρευματοειδή
αρθρίτιδα

A ACR 20



□ Methotrexate alone (n=40)

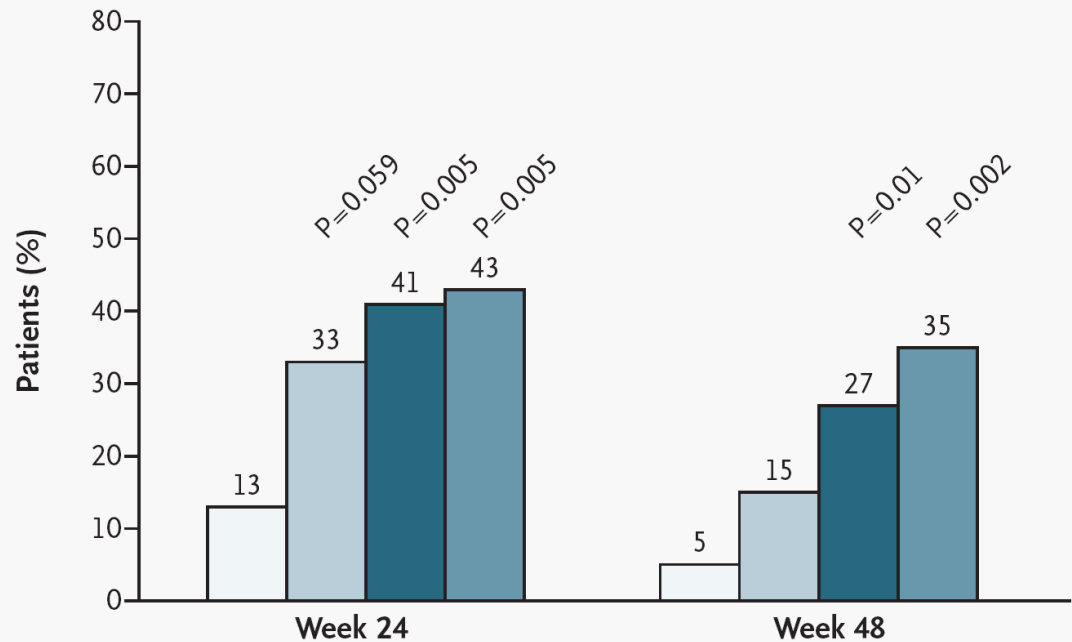
■ Rituximab and cyclophosphamide
(n=41)

■ Rituximab alone (n=40)

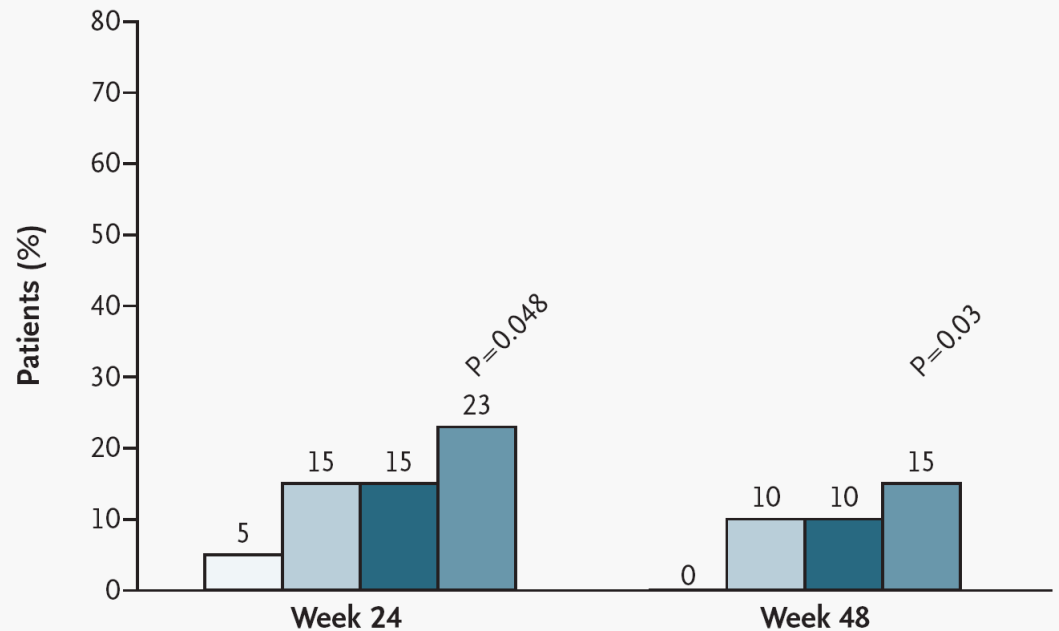
■ Rituximab and methotrexate
(n=40)

Η απόλειψη των B
κυττάρων με
Rituximab είναι
αποδοτική
θεραπεία σε μια
μερίδα ασθενών με
Ρευματοειδή
αρθρίτιδα

B ACR 50



C ACR 70



Ενδείξεις ότι RF+ Anti-CCP + ασθενείς αποκρίνονται στο Rituximab

Table 2. Patients' characteristics according to EULAR response*

	EULAR responders (n = 46)	EULAR nonresponders (n = 18)	P	Multivariate OR (95% CI)†	P
Age, mean ± SD years	62.3 ± 12.9	58.5 ± 10.2	0.19	—	—
Women, no. (%)	36 (78.2)	15 (83.3)	0.74	—	—
Disease duration, mean ± SD years	15.8 ± 10	17.9 ± 7.2	0.22	—	—
DAS28-ESR, mean ± SD	5.6 ± 1.1	5.1 ± 1.3	0.26	—	—
DAS28-CRP, mean ± SD	5.3 ± 1.1	4.7 ± 0.9	0.03‡	—	—
MTX, no. (%)	24 (52.1)	8 (44.4)	0.96	—	—
Corticosteroid dosage, mean ± SD mg/day	9.1 ± 5.2	9.6 ± 5.7	0.2	—	—
Anti-TNF, no. (%)			0.94	—	—
0	14 (30.4)	4 (22.2)			
≥1	32 (69.6)	14 (77.8)			
RF positive, no. (%)	34 (75.5)	9 (52.9)	0.12	2 (0.6–6.9)	0.26
Anti-CCP positive, no. (%)	37 (78.7)	10 (21.3)	0.02‡	4 (1.04–15.5)	0.04‡
ESR, mean ± SD mm/hour	32.3 ± 24.6	47.1 ± 34.1	0.1	—	—
CRP level, mean ± SD mg/liter	23.8 ± 25.1	29.9 ± 37.5	0.72	—	—
Ig, no. (%)§			0.007‡		
<6 gm/liter	7 (87.5)	1 (12.5)		4.4 (0.4–52.4)	0.24
6–12 gm/liter (referent)	37 (80.4)	9 (19.6)		Referent	
>12 gm/liter	2 (25)	6 (75)		0.04 (0.005–0.28)	0.002‡
EBV positive, no. (%)	2 (33)	4 (77)	0.16		

* EULAR = European League Against Rheumatism; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval; DAS28-ESR = Disease Activity Score in 28 joints using the erythrocyte sedimentation rate; DAS28-CRP = DAS28 using the C-reactive protein level; MTX = methotrexate; anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; RF = rheumatoid factor; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; EBV = Epstein-Barr virus.

† Results of multivariate analysis were adjusted for DAS28-CRP.

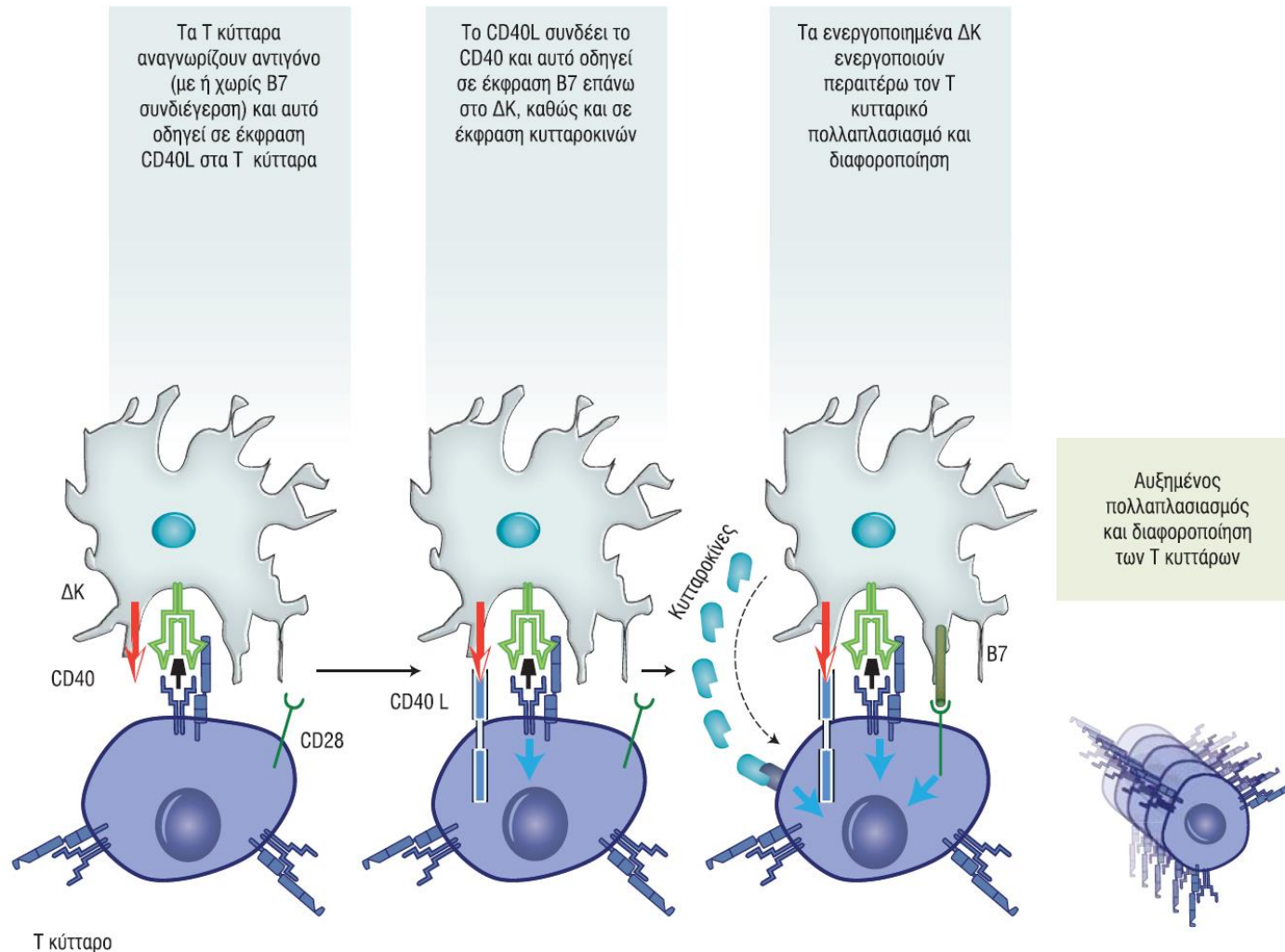
‡ $P \leq 0.05$.

§ Serum gamma globulins measured in 62 patients.

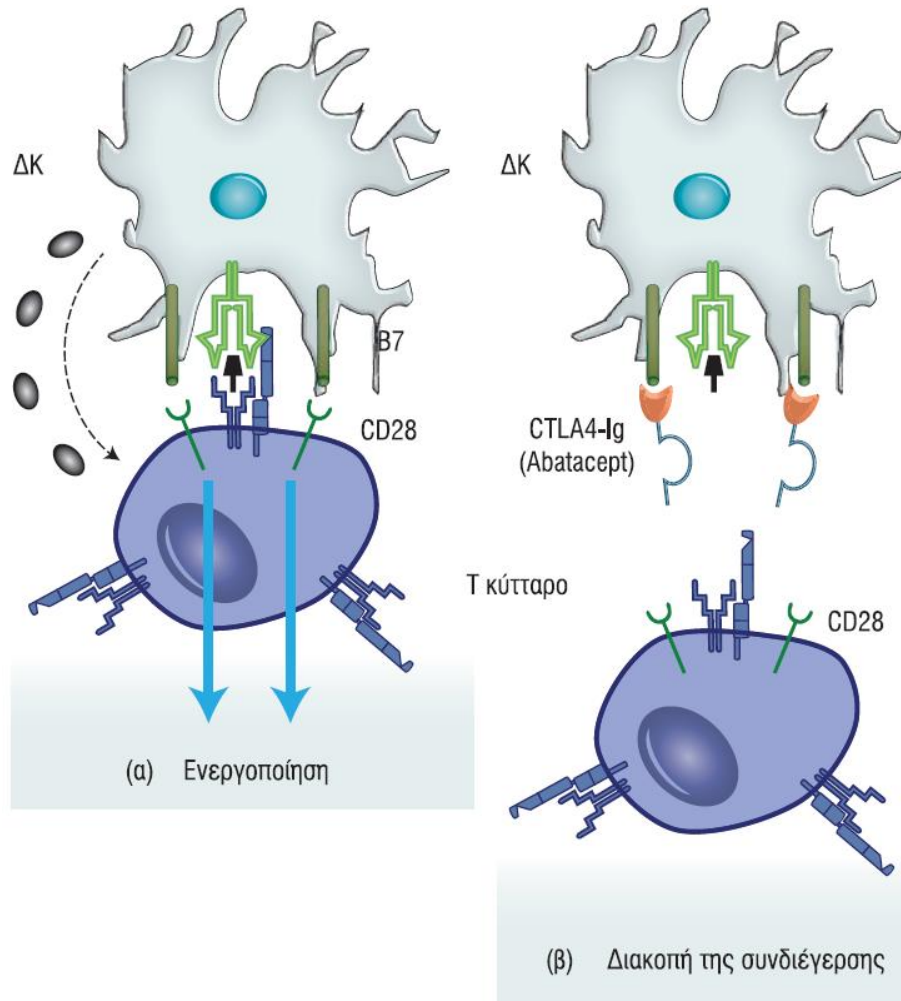
Ασθενής 56 ετών, ψαράς, καπνιστής με Ρευματοειδή αρθρίτιδα

- Καπνιστής 60 pack-years
- Προ 3/ετίας: Άλγη αριστ. ώμου, 3 φορές εγχύσεις celestone, παροδική ύφεση
- Ακολούθως αρθρίτιδα γονάτων
- RF=52 U/L
- Anti-CCP = 308 U/L
 - Rituximab → όχι απόκριση
 - Αντι-TNF-α → σημαντική υποχώρηση και συντήρηση της νόσου σε χαμηλή ενεργότητα

Αλληλουχία ενεργοποίησης του Τ κυττάρου



Abatacept (CTLA4-Ig): Εκλεκτική αναστολή της συνδιέγερσης



Abatacept: Γιατί αυτό το φάρμακο λειτουργεί ενώ οι αντι-T-κυτταρικές θεραπείες απέτυχαν;

- Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα είναι περισσότερο σημαντικά για την εμφάνιση αρθριτιδας.
 - Παραγωγή κυτταροκινών
 - Παραγωγή δραστικών μορίων καταστροφής χόνδρου
 - Συνεχής ενεργοποίηση αθώων T-κυττάρων που μια προηγούμενη ώση αντι-T-λεμφοκυτταρικής θεραπείας δέν τα είχε κάν «συναντήσει».
- Οι αντι-T-κυτταρικές θεραπείες πιθανώς καταέστρεφαν και τα T-ρυθμιστικά κύτταρα.

Είναι σημαντικός ο ρόλος T-κυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα;

ΥΠΕΡ

Παρουσία T-κυττάρων στον αρθρικό υμένα

Συσχέτιση με τα HLA-DR4

Πειραματικά πρότυπα αρθρίτιδας με συμμετοχή των T-κυττάρων

Παρουσία εκπτώξεων ολιγοκλωνικών T-κυττάρων

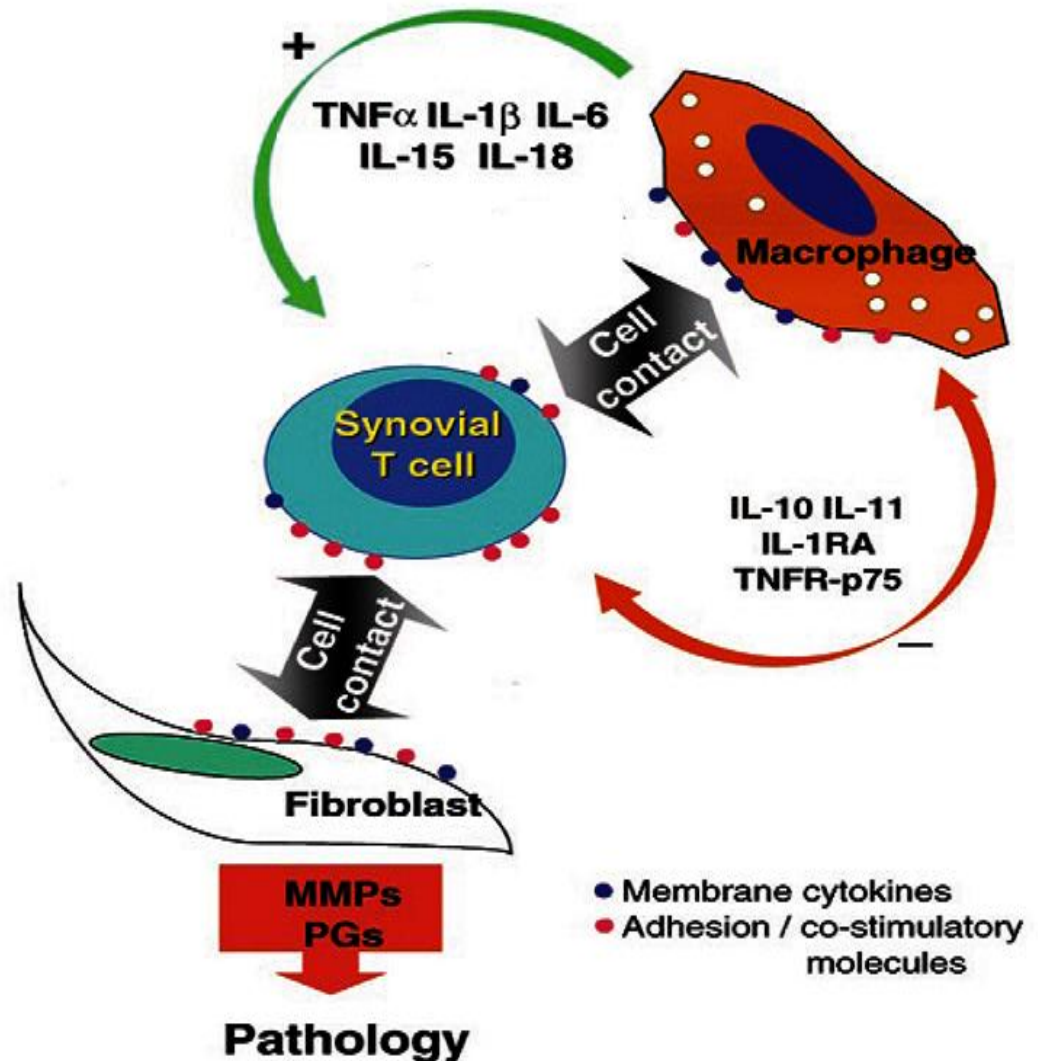
ΚΑΤΑ (?)

↓ Κυτταροκίνες T-κυττάρων αρθρικό υγρό-υμένα (IFN- γ , IL-2)

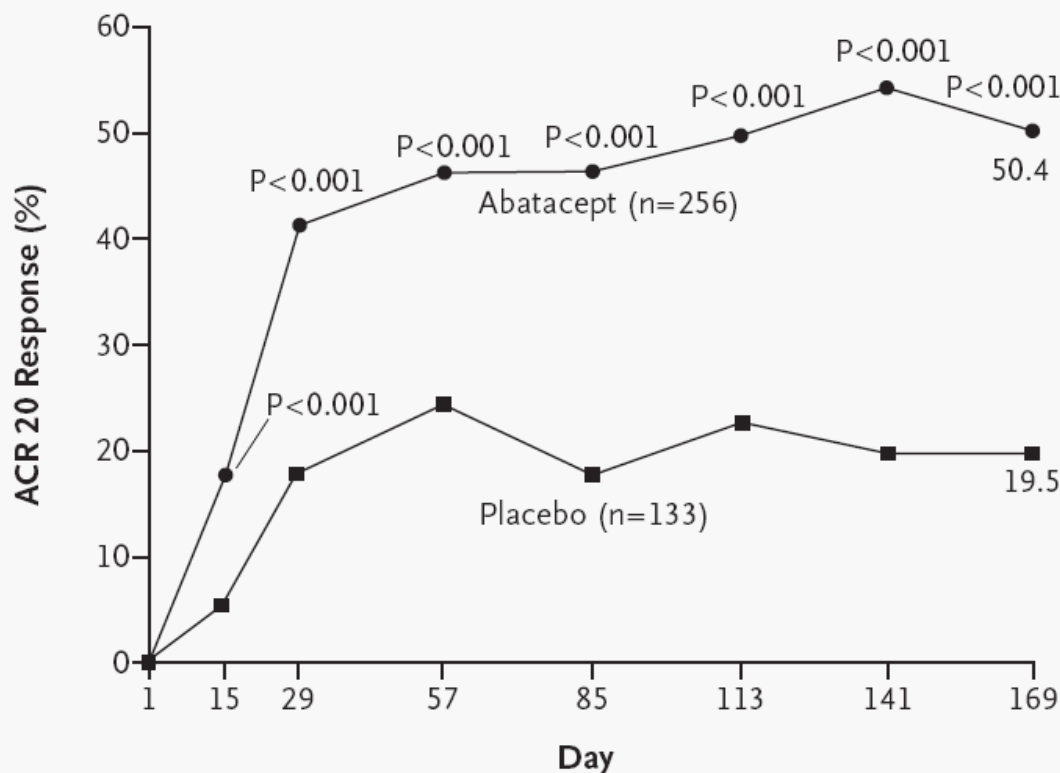
Αποτυχία θεραπειών έναντι T-κυττάρων

Τρόπος Δράσης Τ-κυττάρων

1. Έκκριση κυτταροκινών
 - <1% των Τ-κυττάρων αρθρικού υμένα παράγει ex-vivo IFN-γ
2. Κυτταρική επαφή (cell-cell contact) με:
 - Μακροφάγα
 - Β-κύτταρα
 - Ινοβλάστες
3. TH-17 (παραγωγή ιντερλευκίνης-17, που διεγείρει την παραγωγή/ωρίμανση οστεοκλαστών)



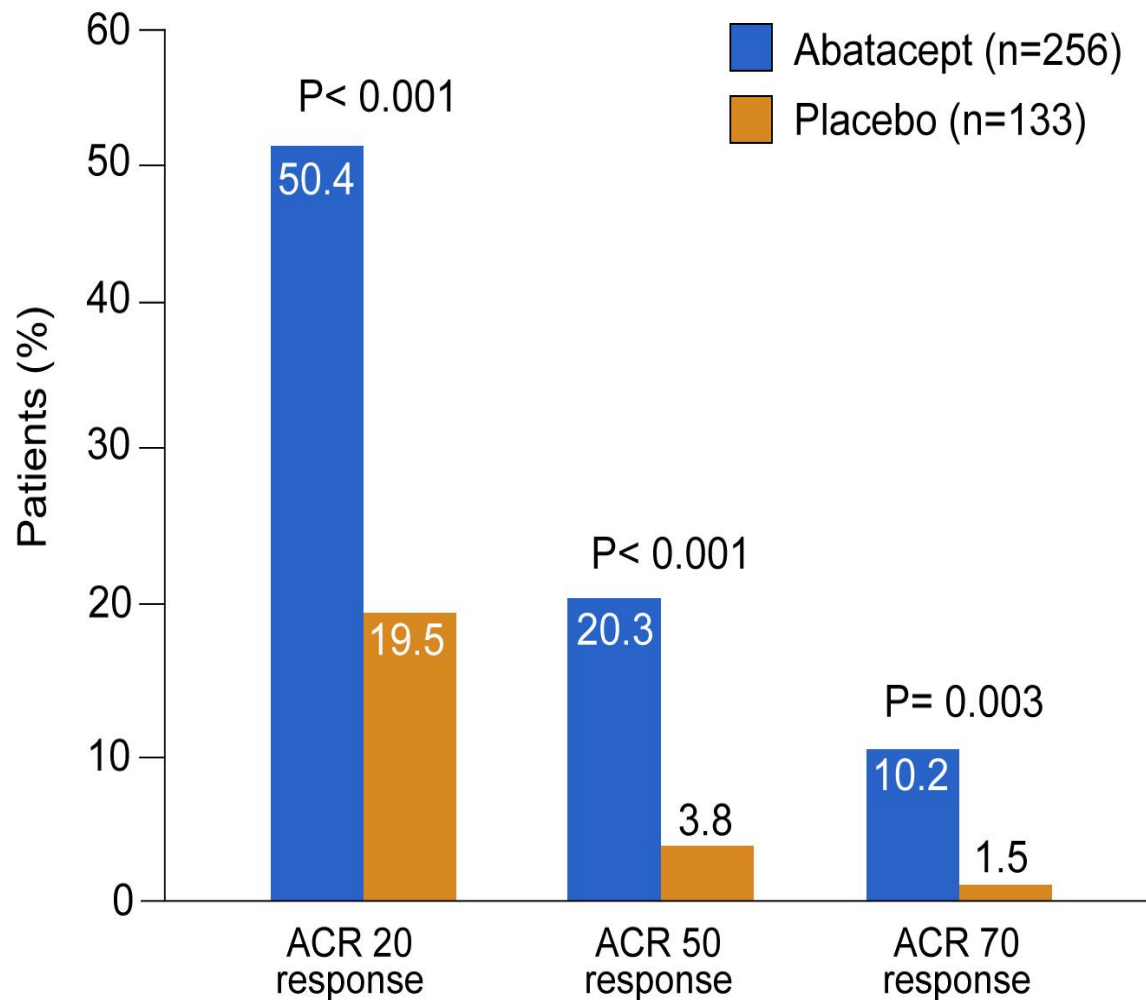
Abatacept σε ανθεκτική σε αντί-TNFα θεραπεία Ρευματοειδή Αρθρίτιδα



No. with Response

Abatacept	45	84	118	118	126	141	129
Placebo	7	25	32	24	31	26	26

Abatacept σε ανθεκτική σε αντί-TNFα θεραπεία Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

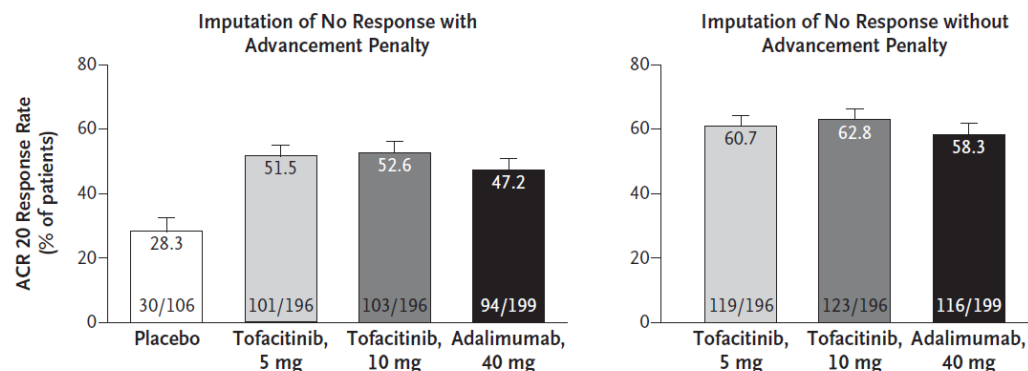


Το Tofacitinib είναι ισοδύναμο του Adalimumab αναφορικά με την αποτελεσματικότητα

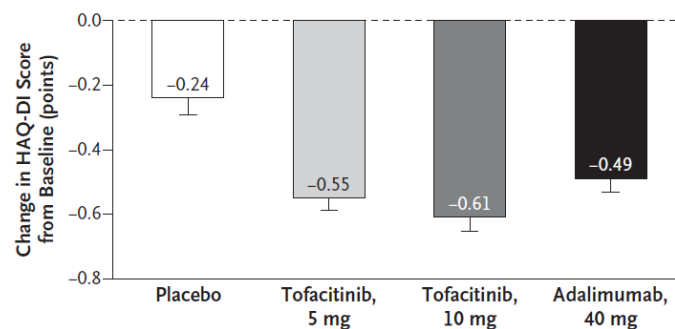
imputation-of-no-response
analysis: Δέχεται ότι, ελλείψει
δεδομένων, οι ασθενείς που δεν
είχαν απάντηση στη θεραπεία
μέχρι το μήνα 3 δεν θα έχουν
απάντηση στη συνέχεια έστω και
αν πιάσουν το δείκτη ACR20

van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S
et al, *N Engl J Med* 2012;367:508-19. DOI:
10.1056/NEJMoa1112072

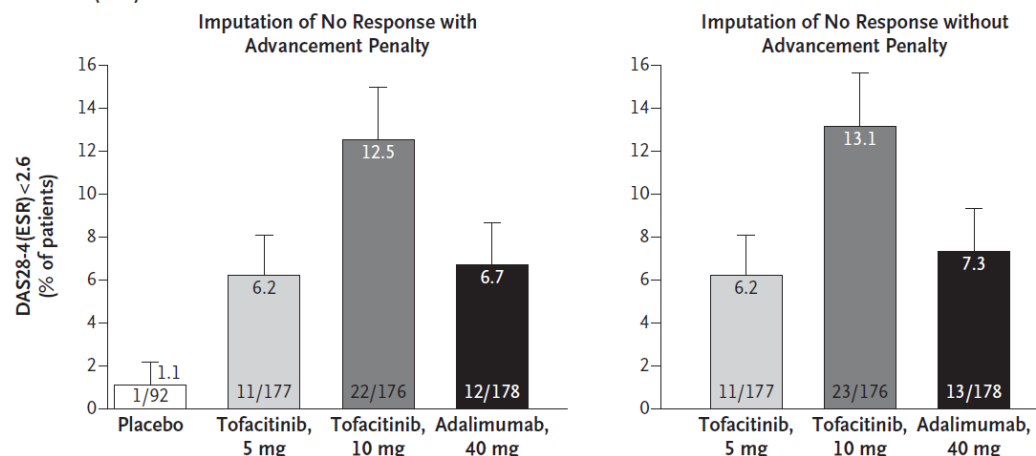
A ACR 20 at Month 6



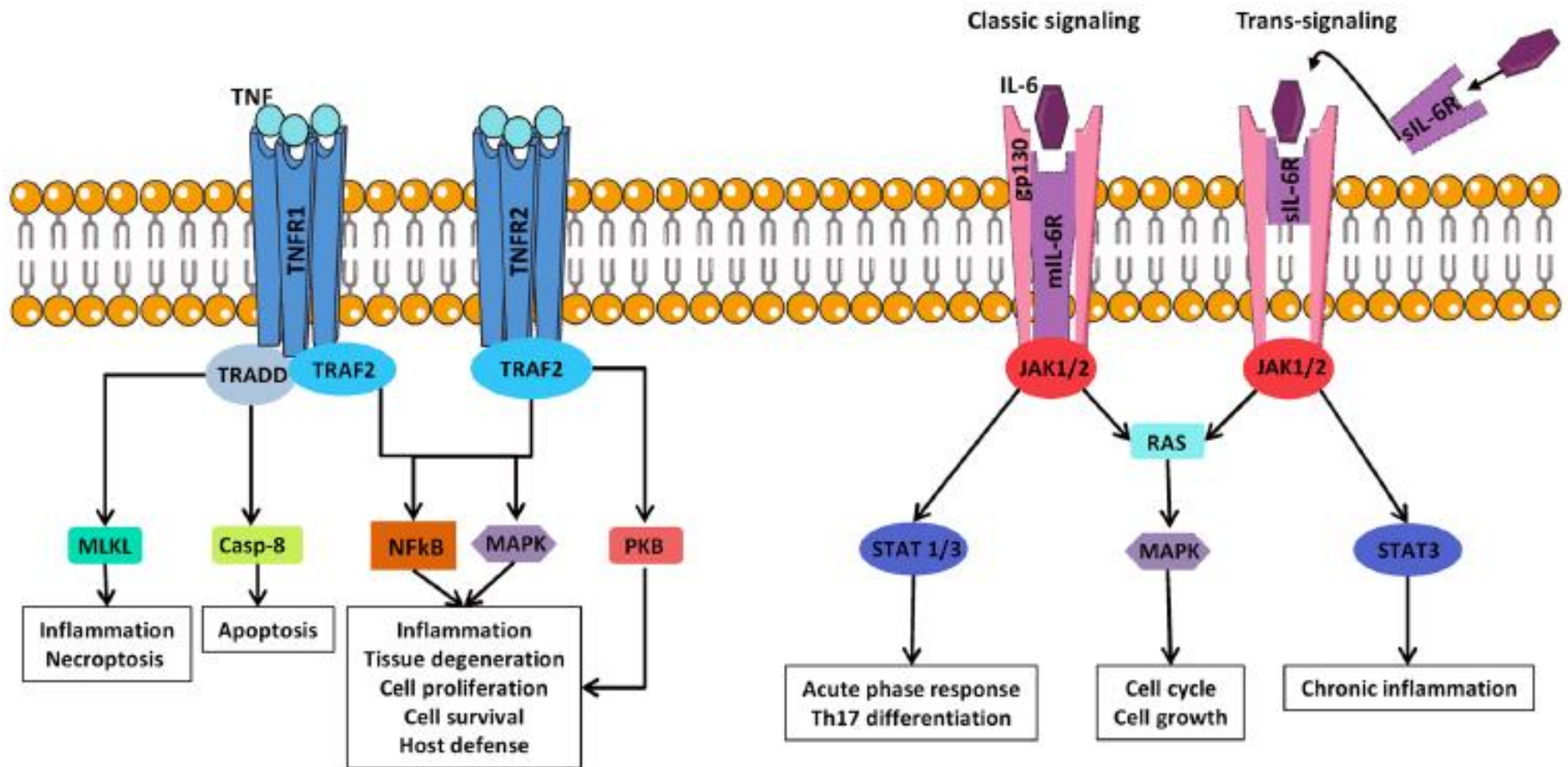
B Improvement in HAQ-DI Score at Month 3



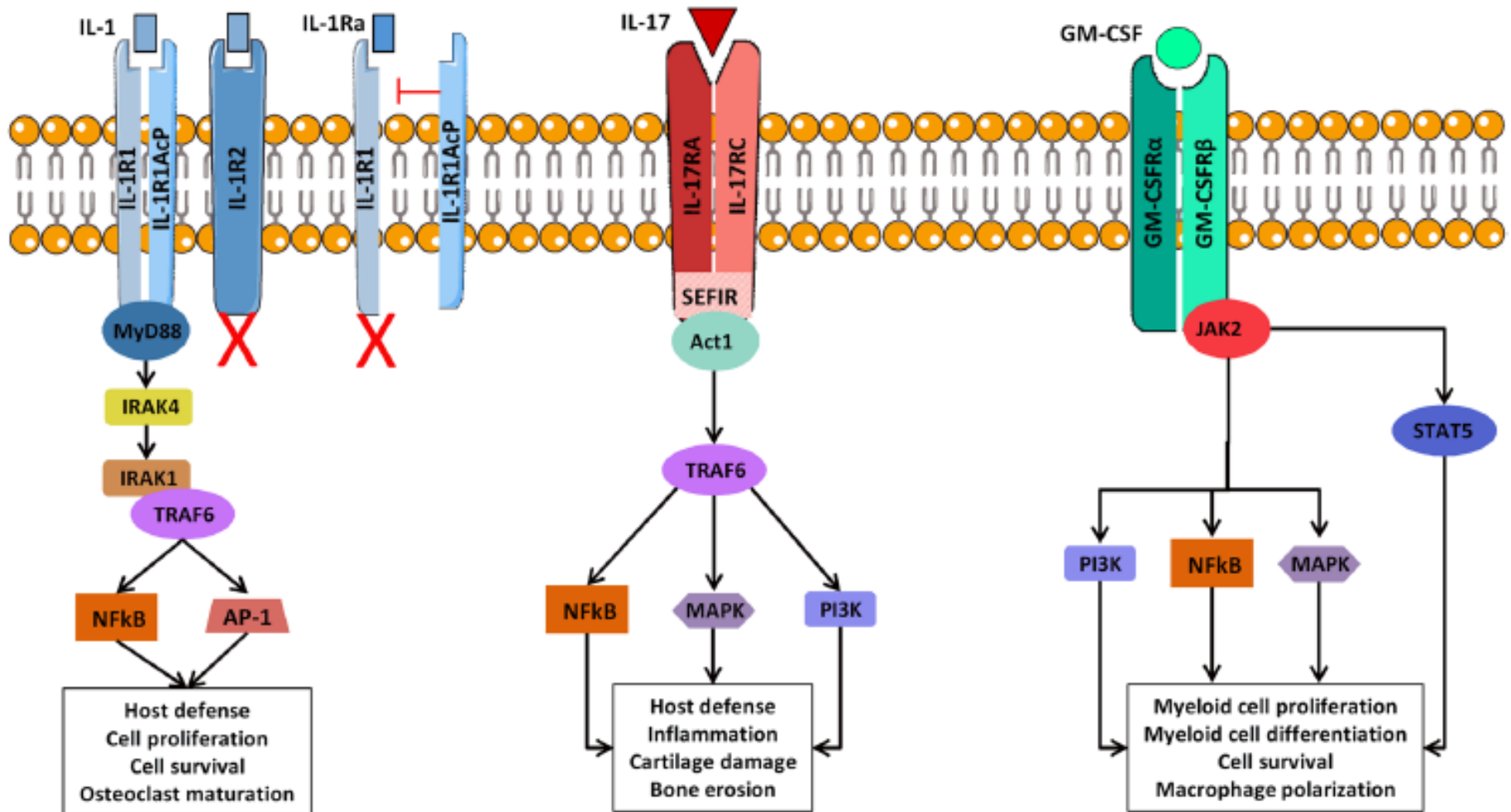
C DAS28-4 (ESR) at Month 6



Οι οδοί μεταγωγής σήματος των κυτταροκινών της Φλεγμονής είναι πολλές και εν μέρει αλληλοεπικαλυπτόμενες (1)

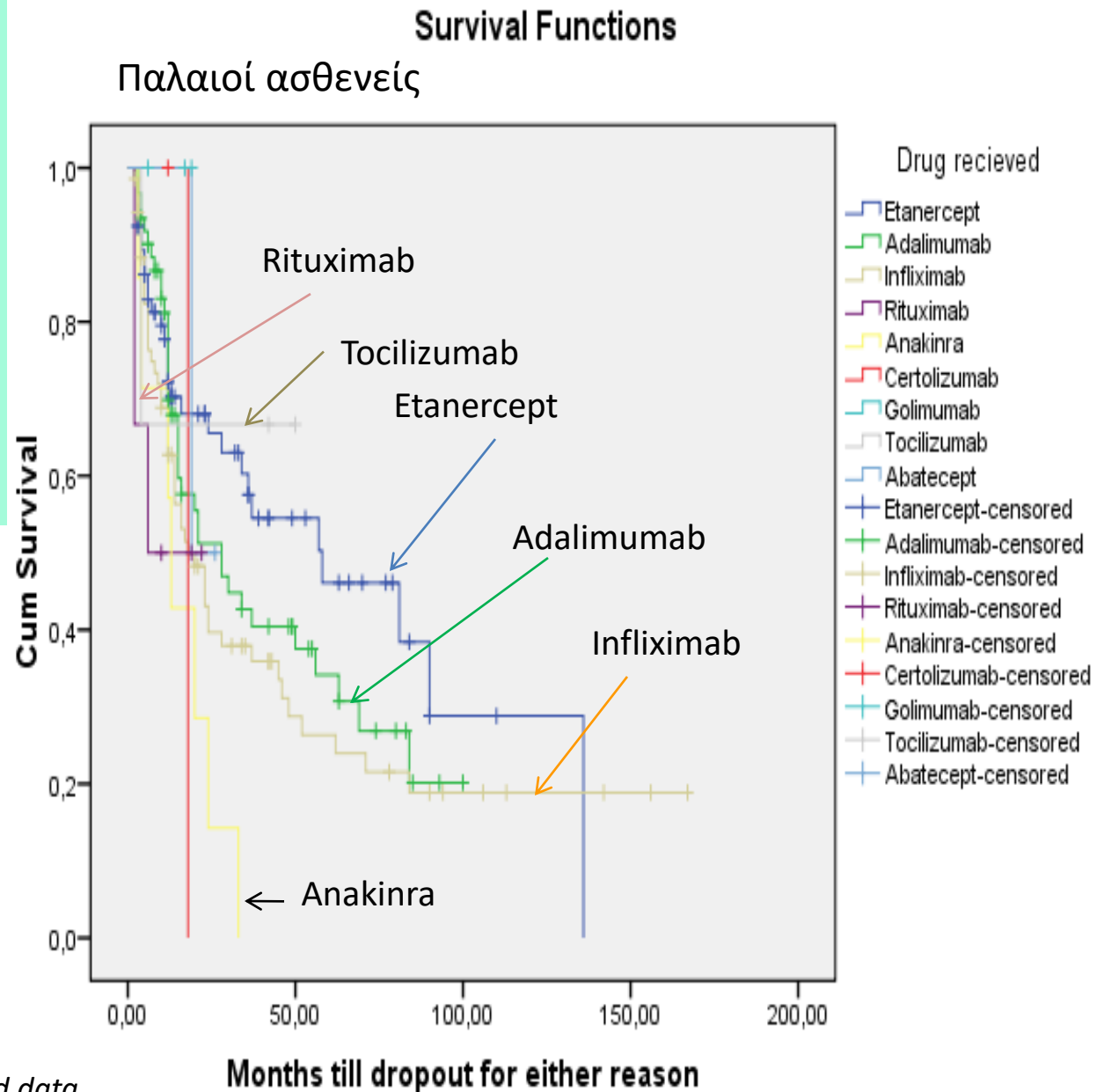


Οι οδοί μεταγωγής σήματος των κυτταροκινών της Φλεγμονής είναι πολλές και εν μέρει αλληλοεπικαλυπτόμενες (2)



Κάποια στιγμή
όλοι οι βιολογικοί
παράγοντες
«εγκαταλείπουν»
τους
περισσότερους
ασθενείς

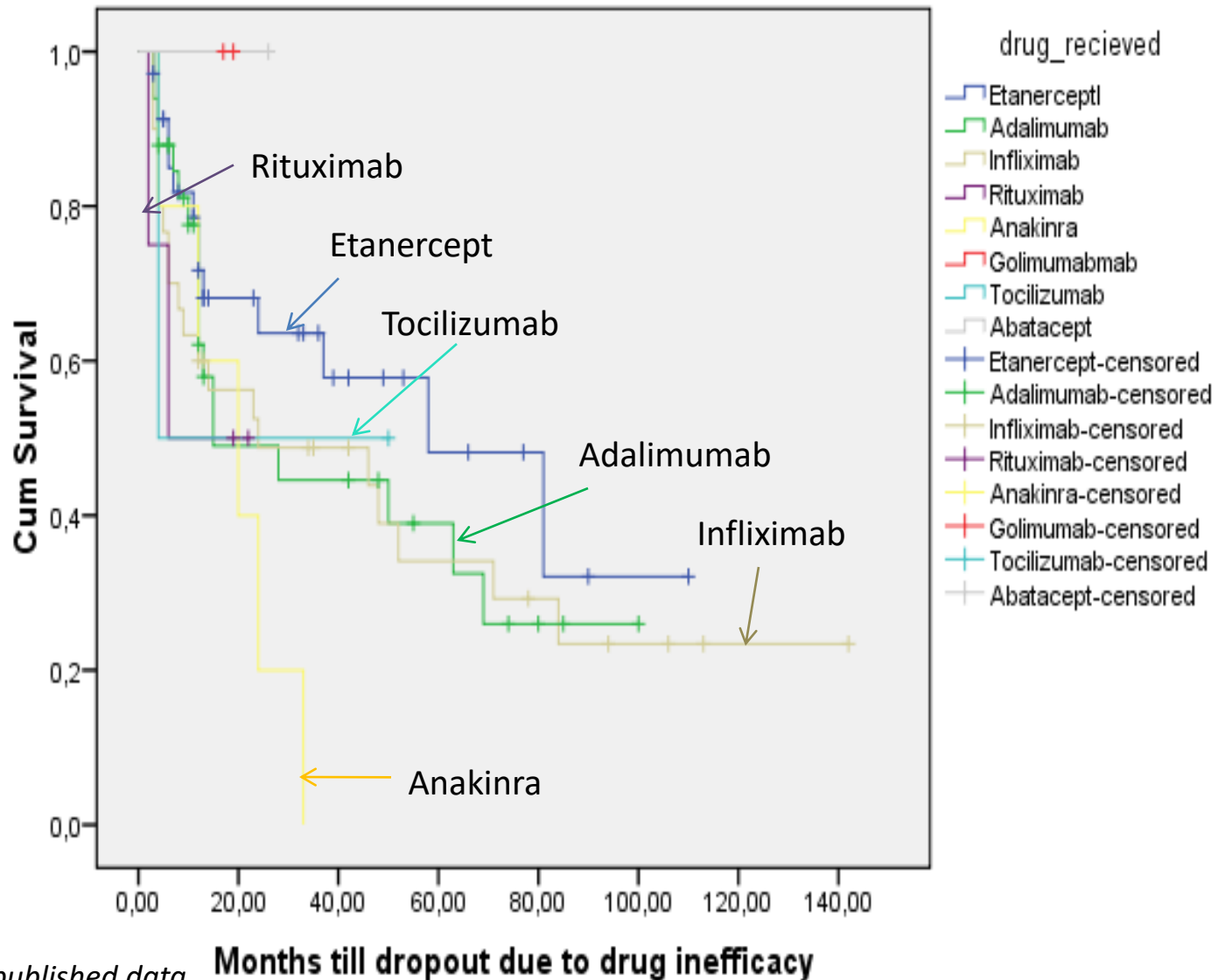
✓220 ασθενείς με μακρά
παρακολούθηση (167
μήνες)
✓57,27% αλλάζουν
φάρμακο μετά περίπου
60 μήνες



...είτε λόγω
αναποτελεσματικότητας

Survival Functions

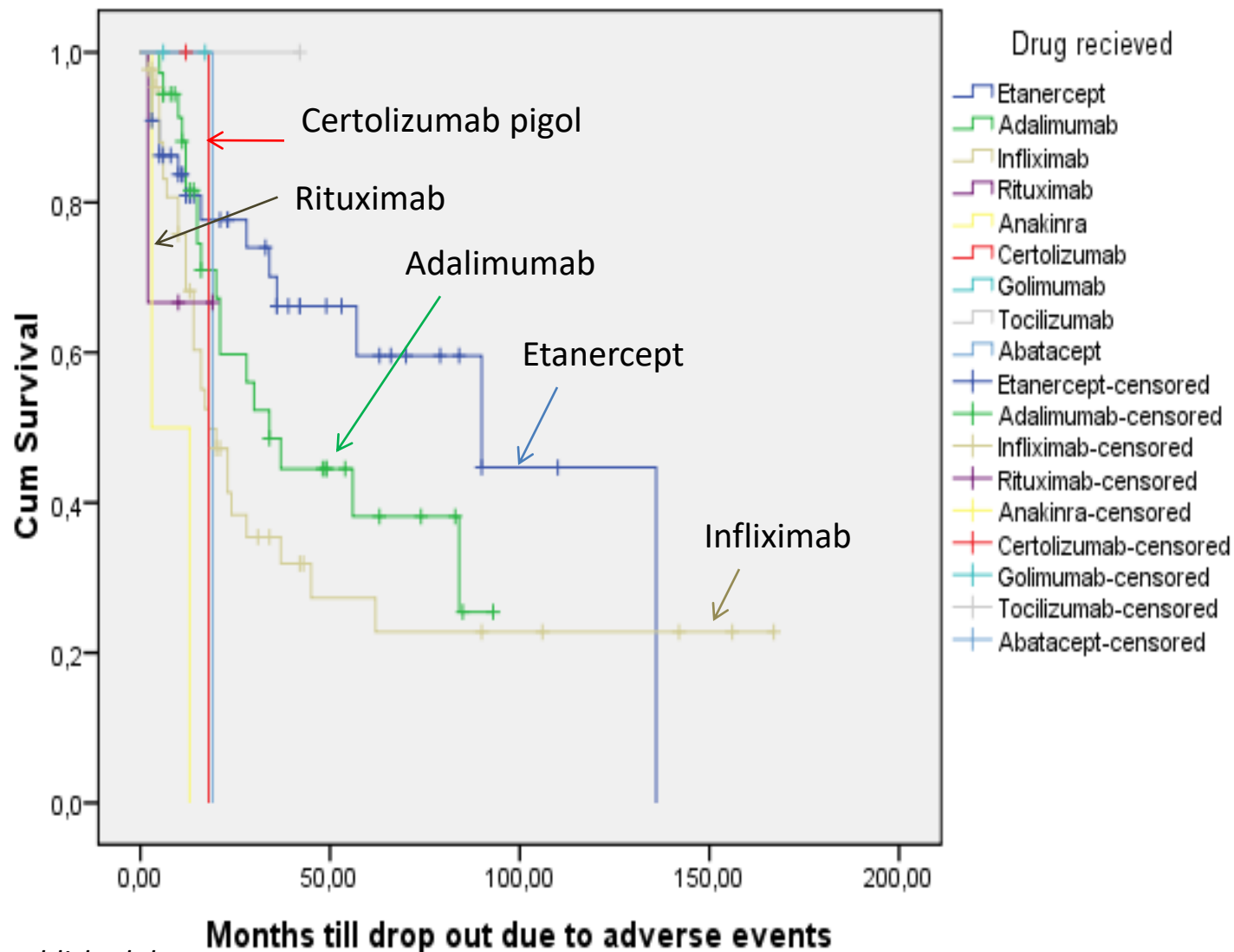
Παλαιοί ασθενείς



...είτε λόγω
ανεπιθύμητων ενεργειών

Survival Functions

Παλαιοί ασθενείς



Ανεξαρτήτως της οδού χορηγήσεως ή του τύπου αντι-TNF παράγοντα στα 5 χρόνια περίπου οι μισοί ασθενείς θα αναζητήσουν άλλο φάρμακο, ή φάρμακο άλλης κατηγορίας

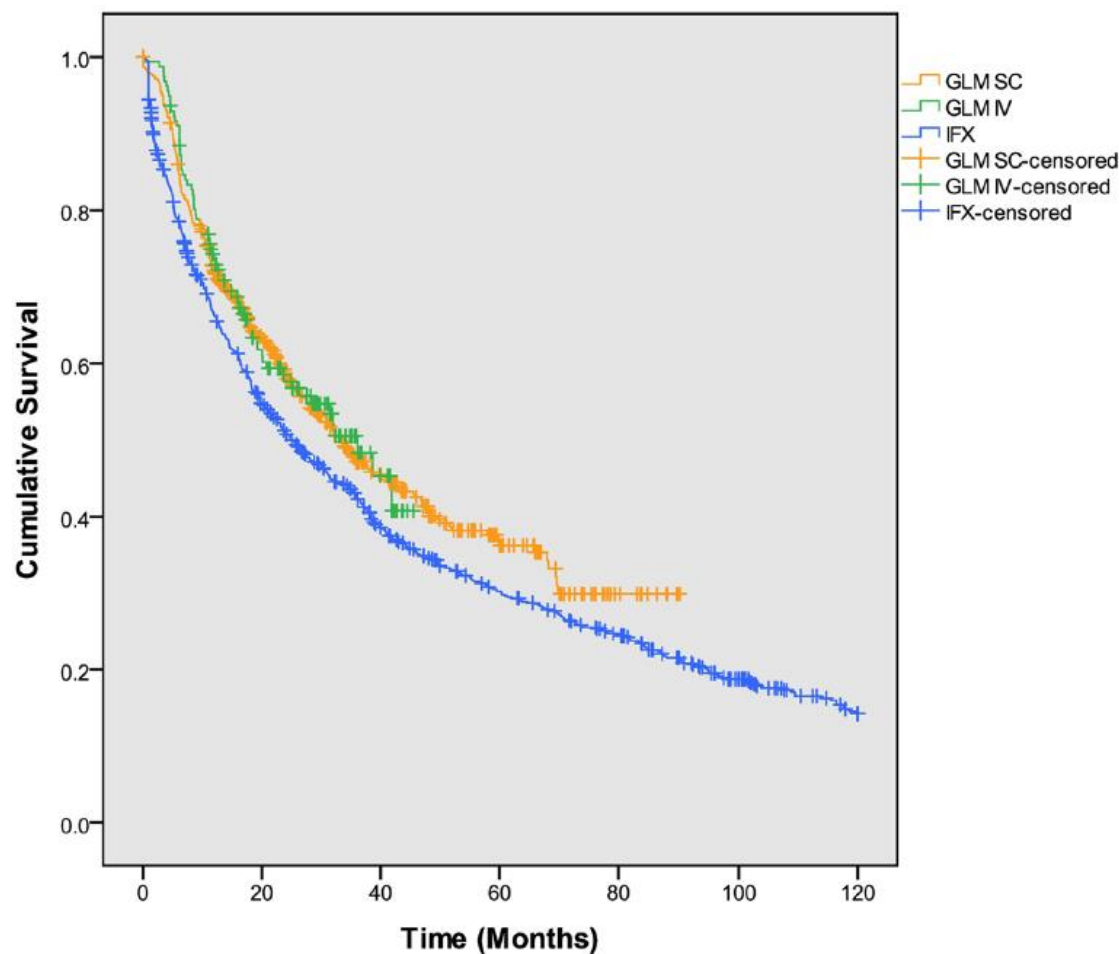


Fig. 4 Kaplan-Meier drug survival analysis

Διδάγματα από την χρήση αναστολέων κατά TNF-α, IL-1β, IL-6, συνδιέγερσης T κυττάρων και από την απαλοιφή των CD20⁺ B κυττάρων

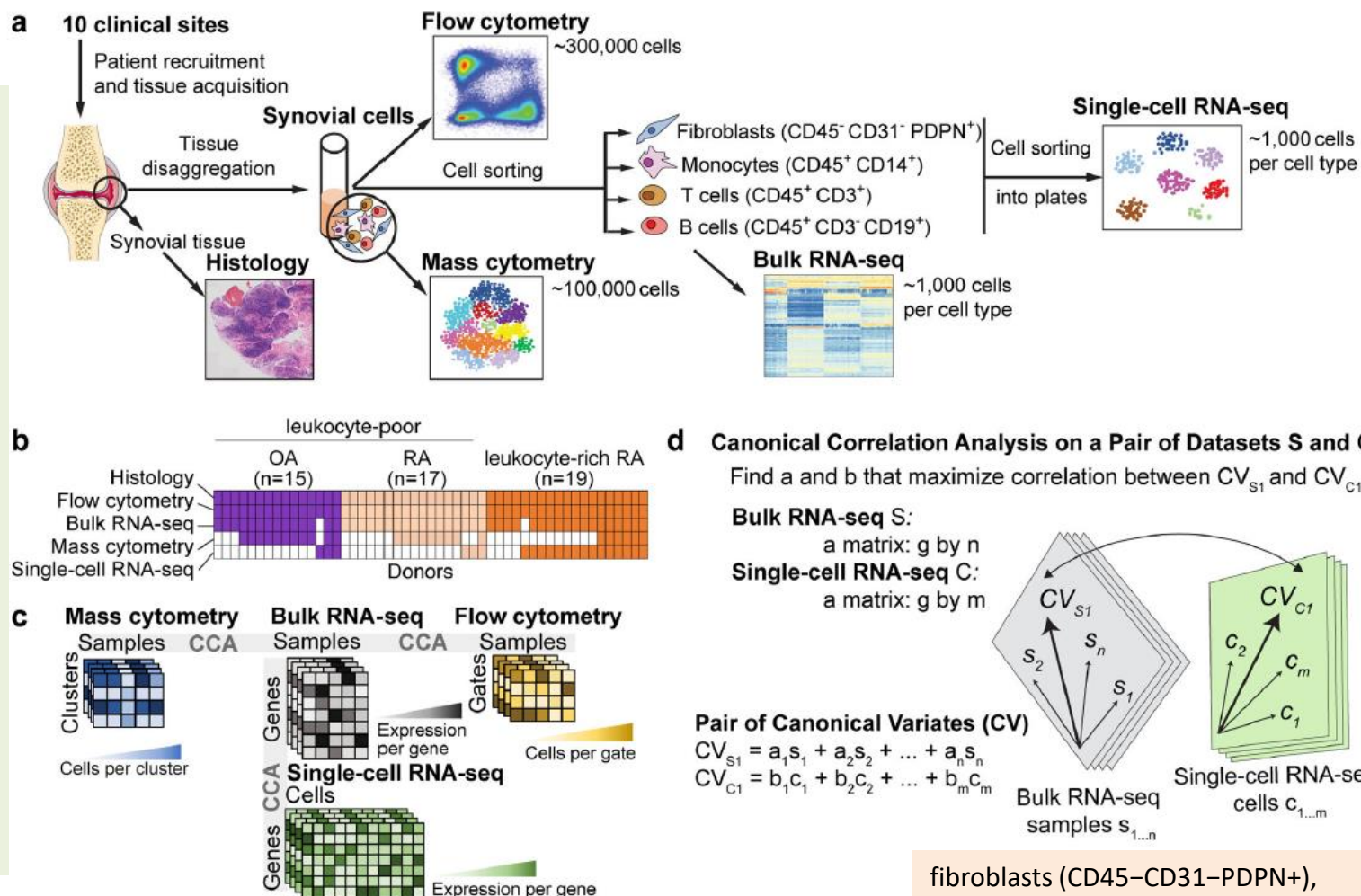
- Κανένα φάρμακο δεν είναι πανάκεια για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- Όλα τα φάρμακα χάνουν την αποτελεσματικότητά τους μετά από άλλοτε άλλο χρόνο, για μεγάλη μερίδα των ασθενών
- Συνήθως φάρμακο άλλης κατηγορίας καλύπτει τις ανάγκες του ασθενούς όταν κάποιο άλλο απέτυχε
- Δεν υπάρχουν ικανοποιητικοί βιοδείκτες για να προβλέψουν απόκριση σε κάποια κατηγορία φαρμάκων
- Η νόσος έχει αξιοσημείωτη πλαστικότητα και ευελιξία

Μια αναγωγική μέθοδος μέχρι το κύτταρο και το μόριο ίσως ανακαλύψει μηχανισμούς νόσου μοναδικούς για τον κάθε έναν

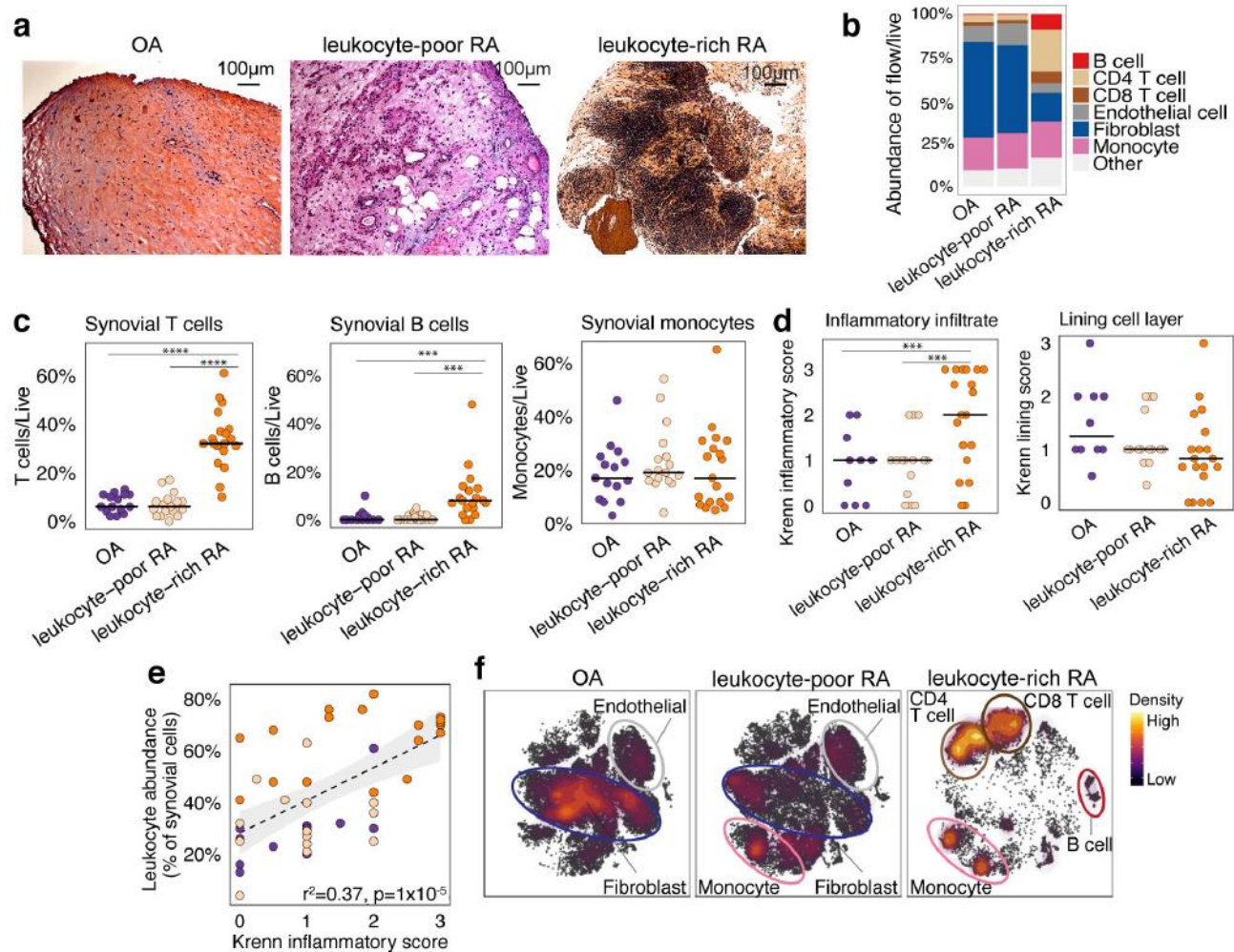
Zhang et al.

Page 27

canonical-correlation analysis (CCA), λέγεται επίσης **canonical variates analysis**, είναι ο γραμμικός συνδυασμός δύο μεταβλητών που έχουν μέγιστη συσχέτιση μεταξύ τους. Οι μεταβλητές ανήκουν σε δύο διαφορετικές ομάδες δεδομένων και απεικονίζονται ως συνιστώσες δύο διαφορετικών ανυσμάτων

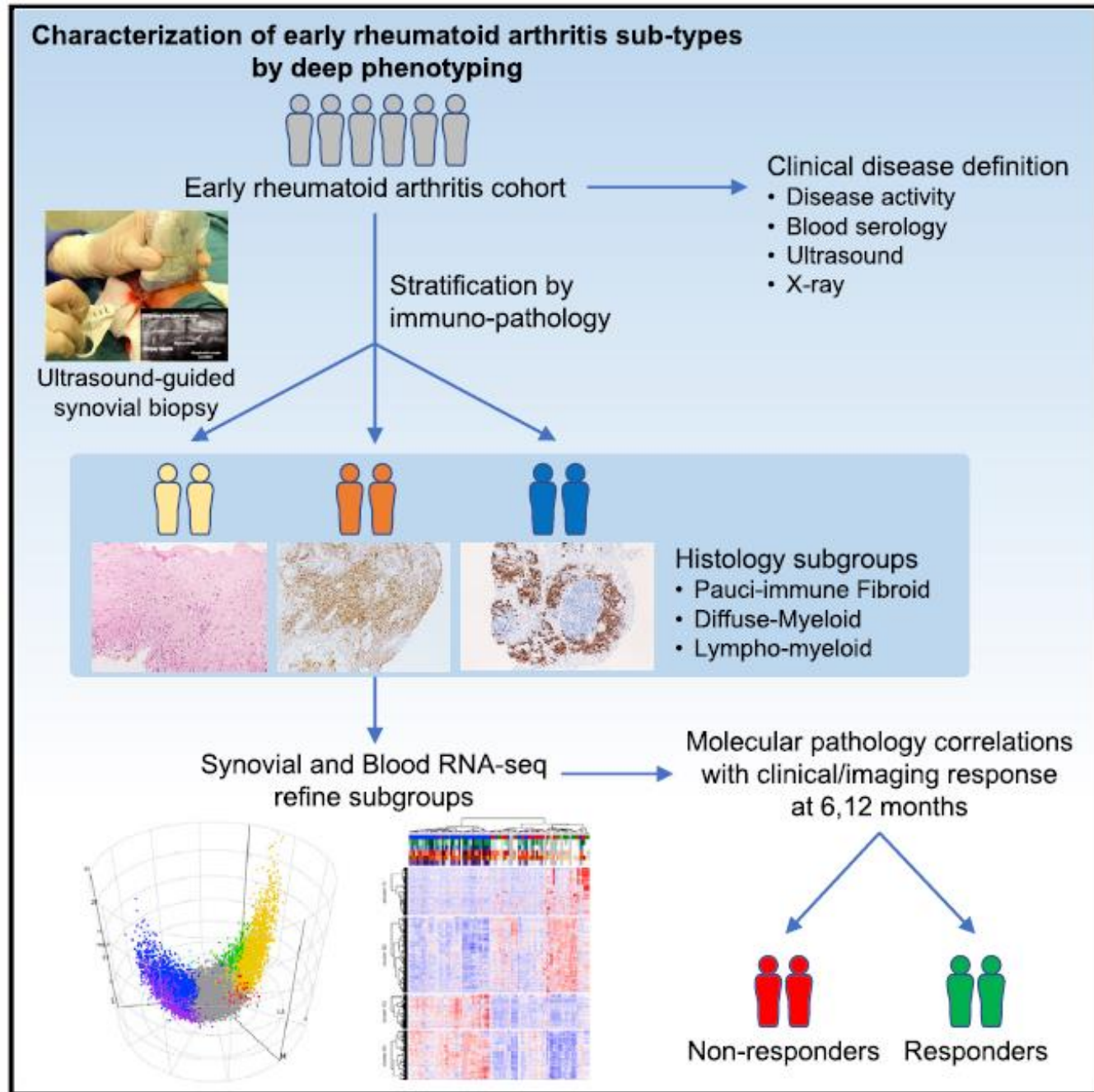


Κυτταρομετρία ροής, αλληλούχιση RNA μονήρων κυττάρων, έκφραση κυτταροκινών και MHC-II από ινοβλάστες αρθρικού υμένα, ορίζουν διαφορετικούς κυτταρικούς υποπληθυσμούς και συμβάλλουν στην πολυπλοκότητα της νόσου

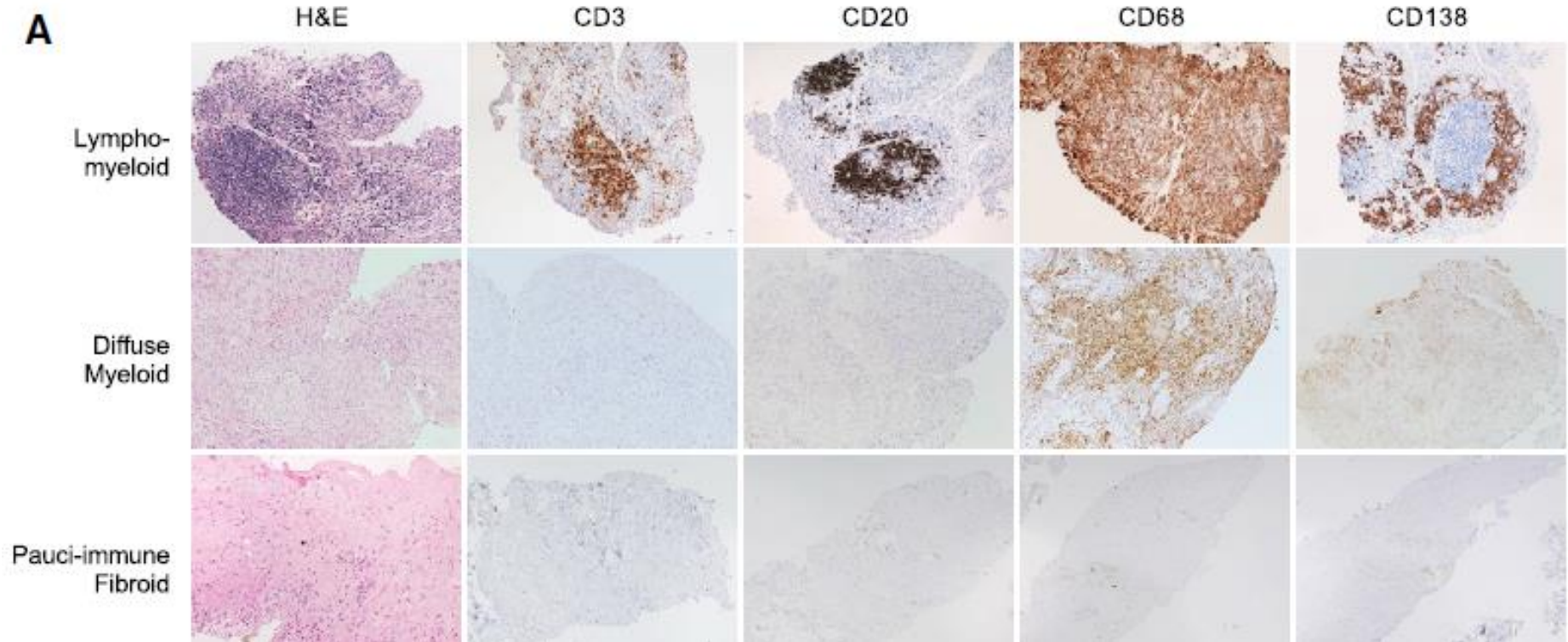


Η ανοσοπαθολογία
του αρθρικού υμένα
πιθανώς συμβάλλει
στην πρόγνωση,
αλλά όχι ακόμη
στην πρόβλεψη
απόκρισης σε
φάρμακα

Pitzalis group

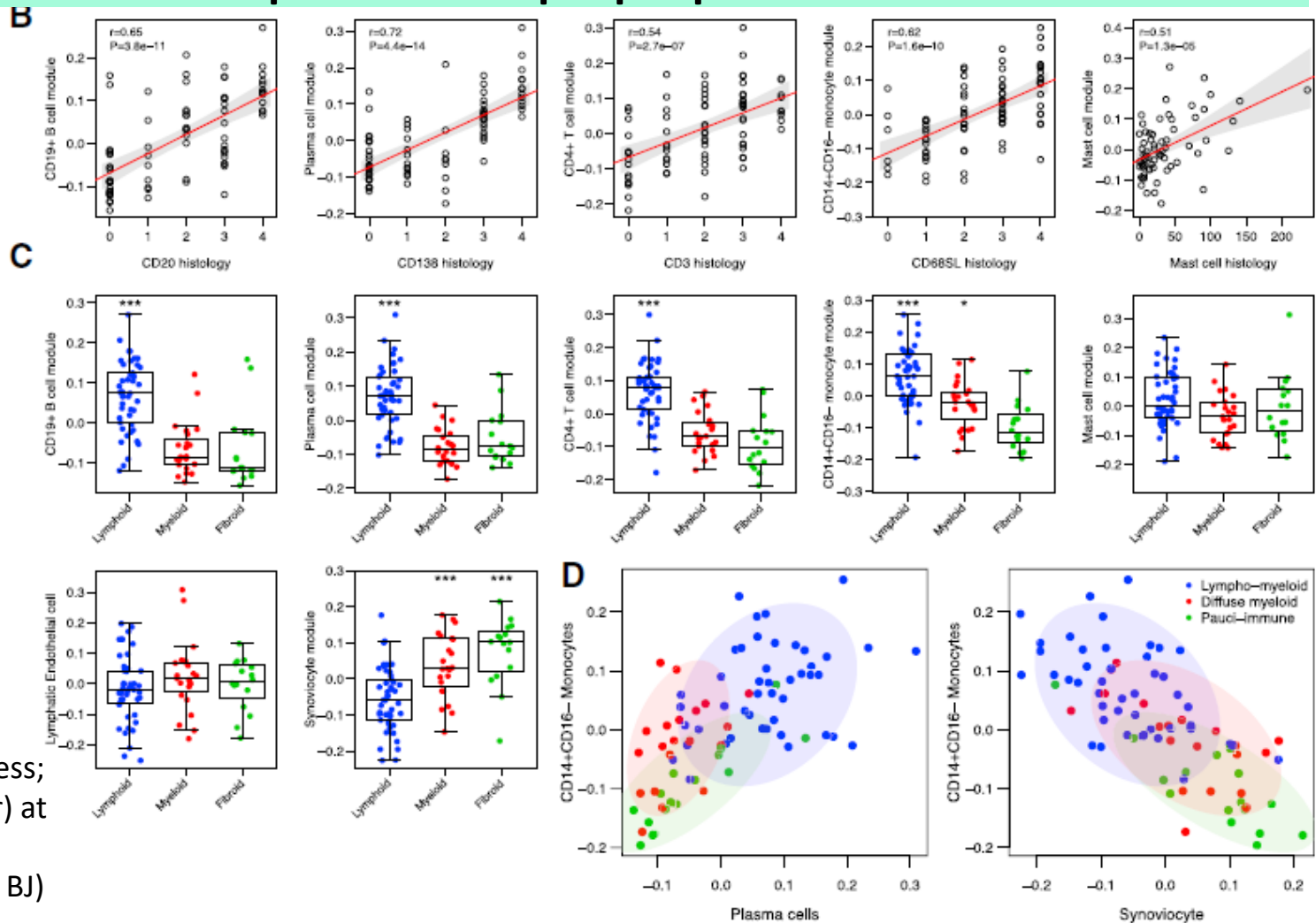


Ο ιστολογικός τύπος του αρθρικού υμένα συσχετίζεται με την αλληλούχηση RNA σε πρώιμη ΡΑ



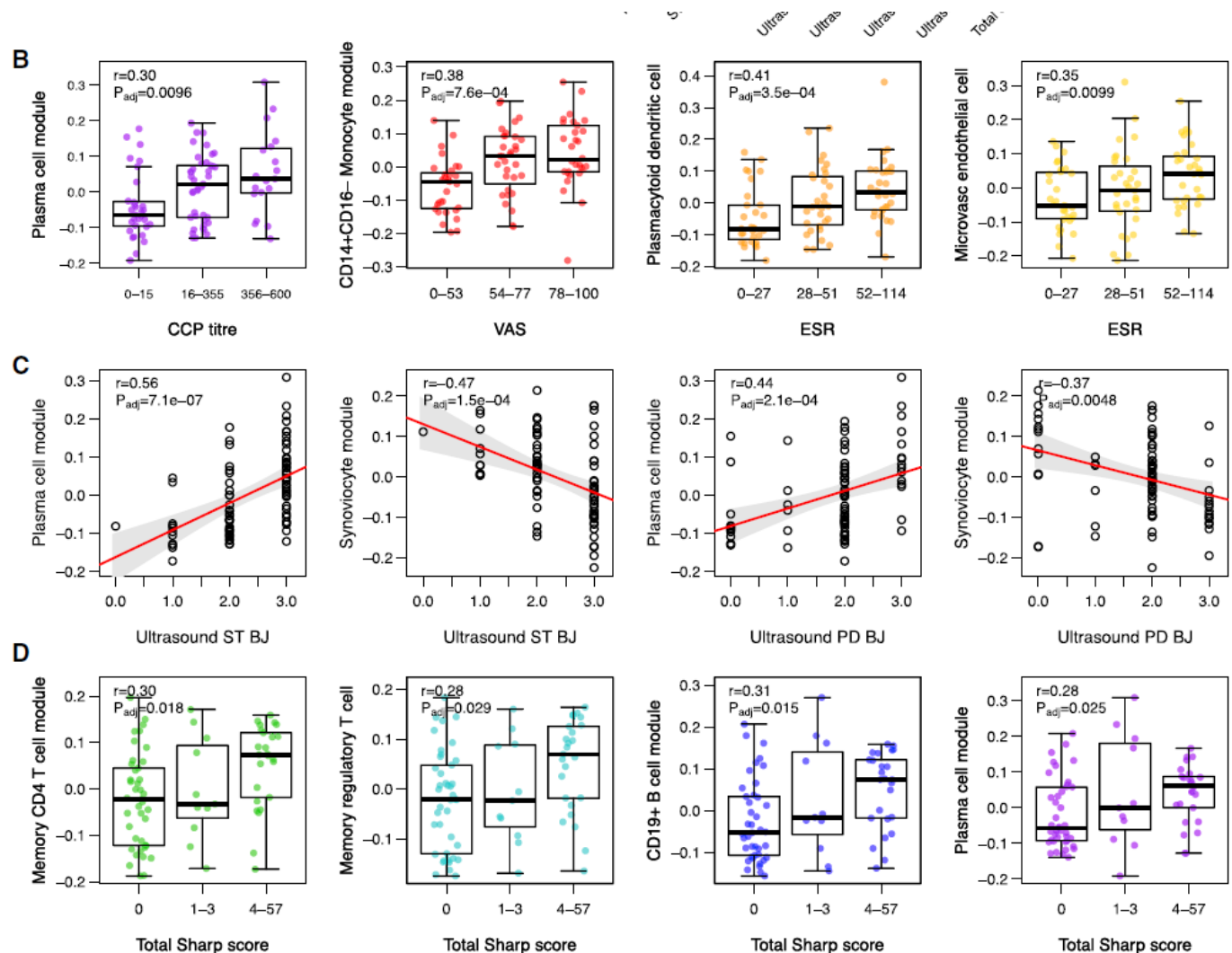
CD3: Συνυποδοχέας των T κυττάρων, CD20: Αντιγόνο επιφανείας πολλών εξελικτικών φάσεων των B κυττάρων, CD68: Πρωτεΐνη επιφανείας των μονοκυττάρων-μακροφάγων, CD138: πρωτεογλυκάνη θειϊκή ηπαράνη (συνδεκάνη-1) είναι δείκτης των πλασματοκυττάρων.

Ο ιστολογικός τύπος του αρθρικού υμένα συσχετίζεται με την αλληλούχιση RNA σε πρώιμη Ρευματοειδή αρθρίτιδα



ST, synovial thickness;
PD, power doppler) at
the biopsy joint
(Ultrasound ST/PD BJ)

Όσο μεγαλύτερη η κυτταρική διήθηση, τόσο μεγαλύτερη η καταστροφή



ST, synovial thickness;
PD, power doppler) at
the biopsy joint
(Ultrasound ST/PD BJ)

Συμπεράσματα για την πρώτη ερώτηση

- Ακόμη και οι περισσότεροι φιλόδοξες αναγωγικές μέθοδοι δεν έχουν προς το παρόν αναδείξει έναν ικανοποιητικό βιοδείκτη για απόκριση ασθενών με RA σε συγκεκριμένο φάρμακο
- Κανένας βιολογικός παράγοντας δεν καλύπτει όλους τους ασθενείς.
- Η RA έχει φοβερή πλαστικότητα και όταν ένας δρόμος φλεγμονής δεσμεύεται από φάρμακο, κάποιος άλλος δρόμος ανοίγει
- Συνεπώς δεν διαλέγουμε βιολογικό παράγοντα με βάση τον τρόπο δράσης του, αλλά με βάση την εμπειρία μας και την γενικότερη διεθνή εμπειρία
- Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες τείνουν να είναι θεραπευτικά ισοδύναμοι και εναλλακτικοί αλλήλων
- Όλοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά τα DMARDs

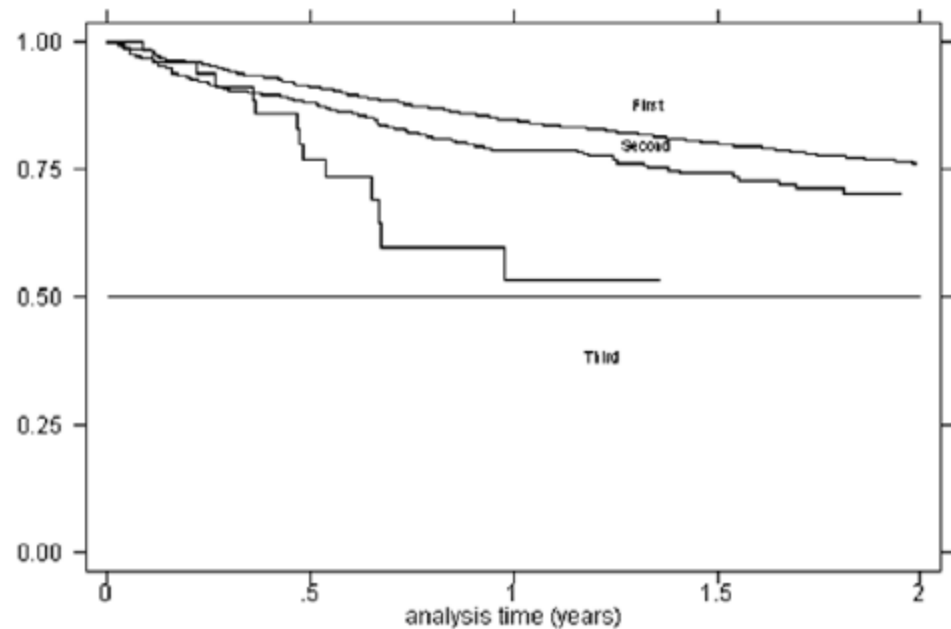
Ερώτηση 2

Ασθενής που πάσχει δεκαετίες από ΡΑ και δεν πάει καλά παρουσιάζει πάλι έξαρση νόσου και αυξημένους δείκτες ενεργότητας. Τι να κάνω;

- Να αναθεωρήσω ακόμα μια φορά τη θεραπεία αλλάζοντας βιολογικό παράγοντα?
- Μήπως η ατέρμονη αλλαγή φαρμάκων είναι αδιέξοδη?
- Οι μελέτες δείχνουν ότι τα φάρμακα δουλεύουν καλά μόνο στον 1 από τους 3 ασθενείς και μέτρια σε άλλον 1 από τους 3. Και αυτό ισχύει και μετά τις αλλαγές φαρμάκου.
- Μήπως τελικά ότι μπορώ να προσφέρω εξαντλείται στα πρώτα 1-2 χρόνια της νόσου και στις πρώτες 2-3 εναλλαγές φαρμάκων? Πώς να χειριστώ αυτούς που λέμε ανθεκτικούς στη θεραπεία?

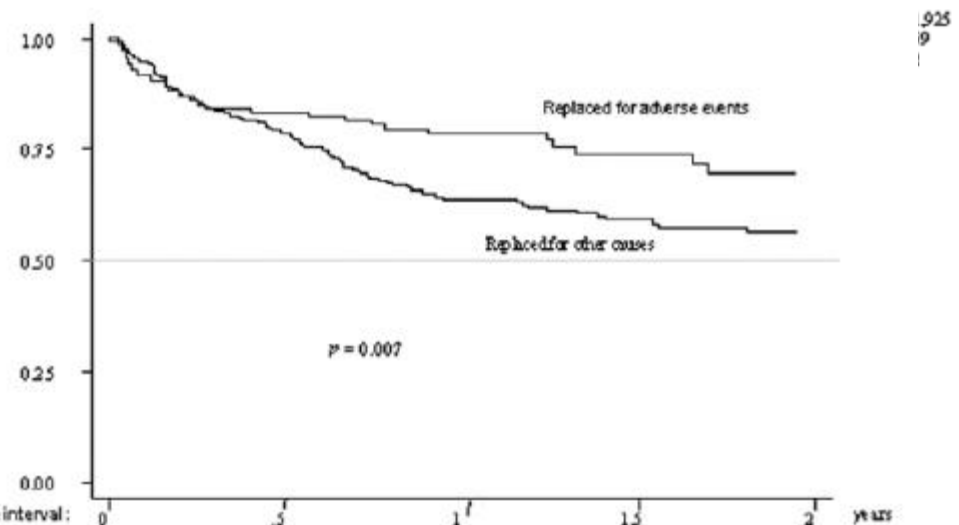
Μετά την αποτυχία του
πρώτου αντι-TNF ο
δεύτερος και ο τρίτος
αποσύρονται γρήγορα
λόγω μη-
δραστηκότητας

Kaplan-Meier survival estimates, by order of treatment

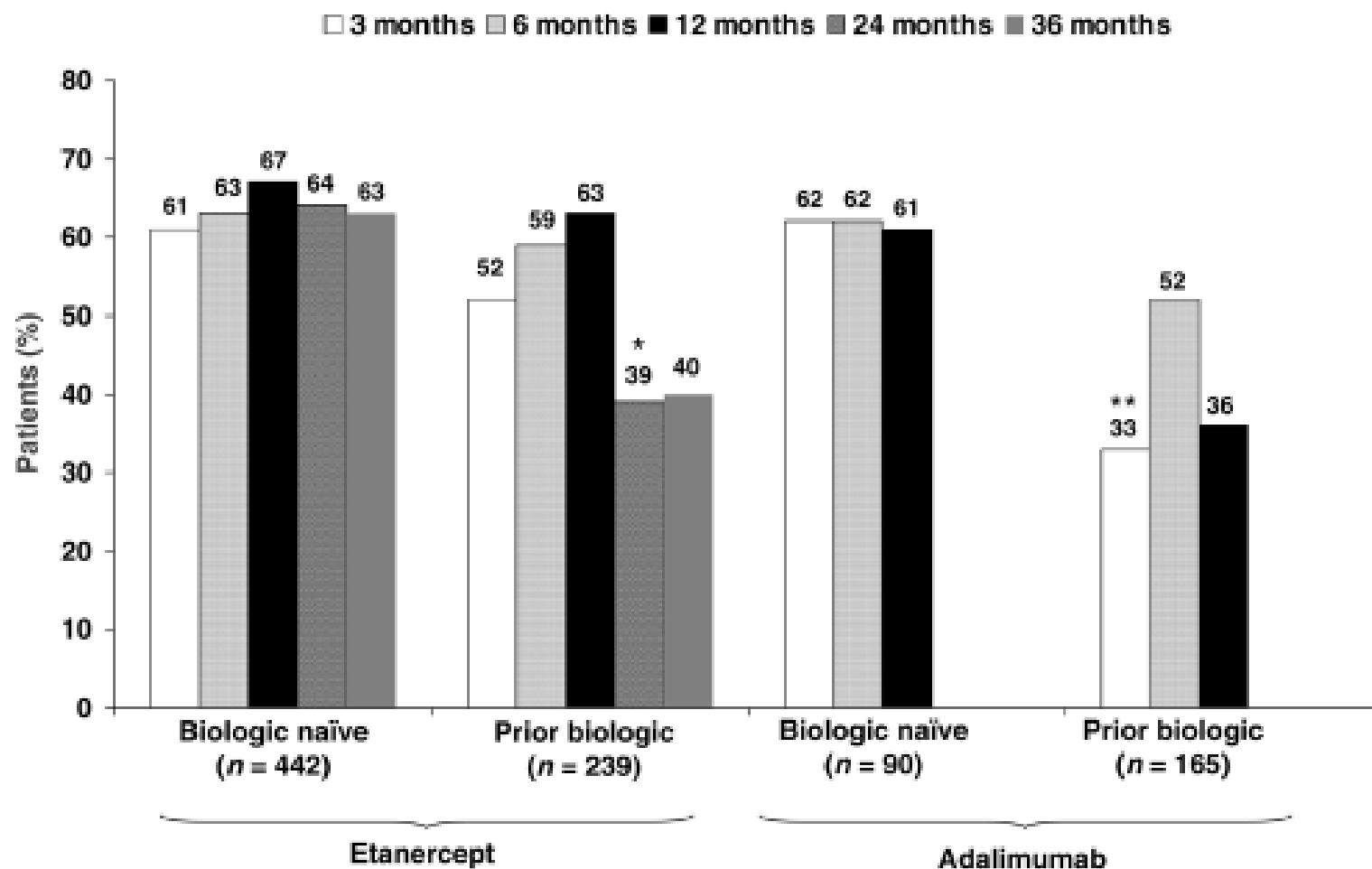


Μετά την απόσυρση
του πρώτου αντι-TNF
λόγω παρενεργειών ο
δεύτερος λειτουργεί
για μεγαλύτερο
χρονικό διάστημα

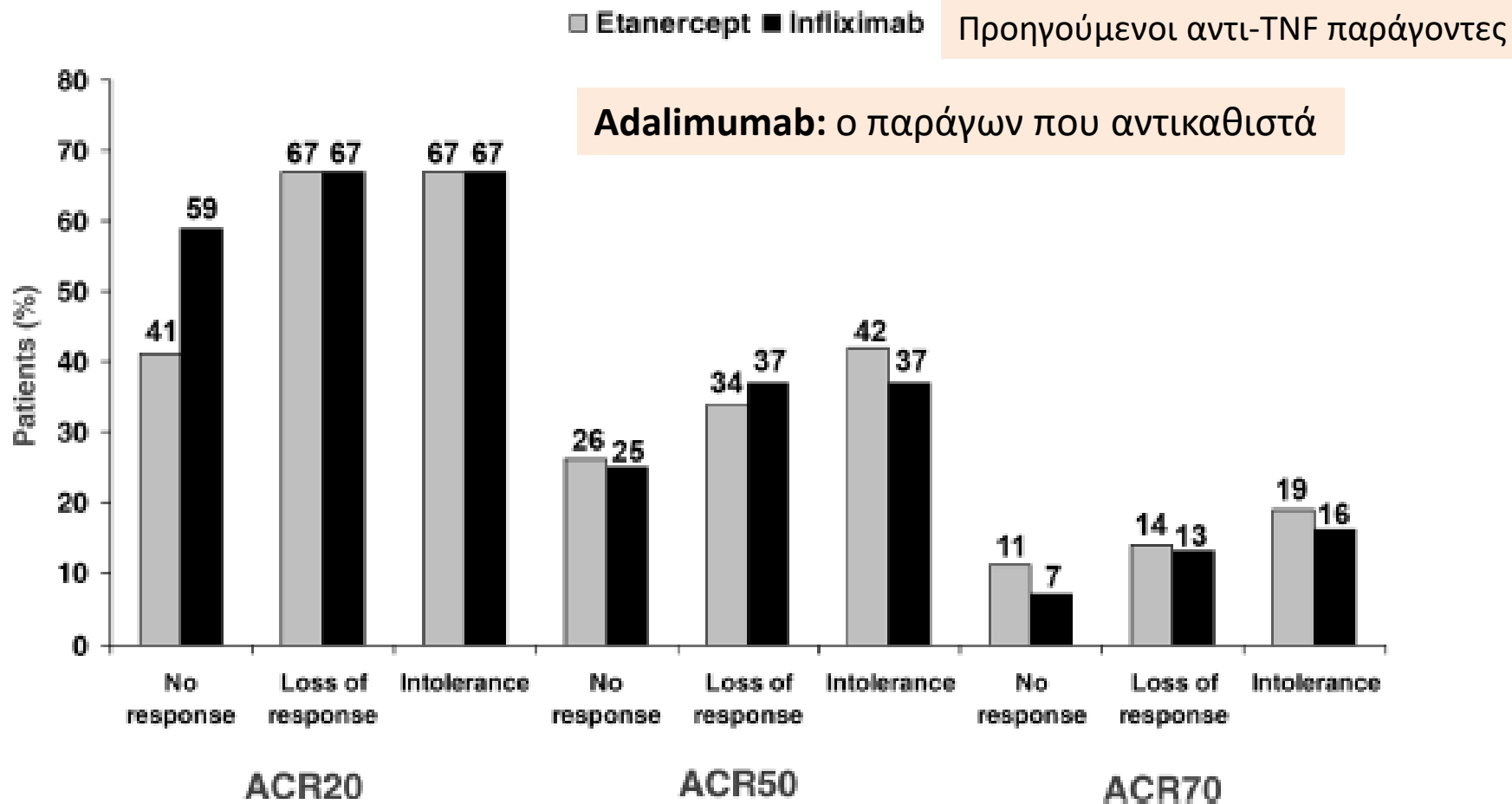
N remaining at time interval:



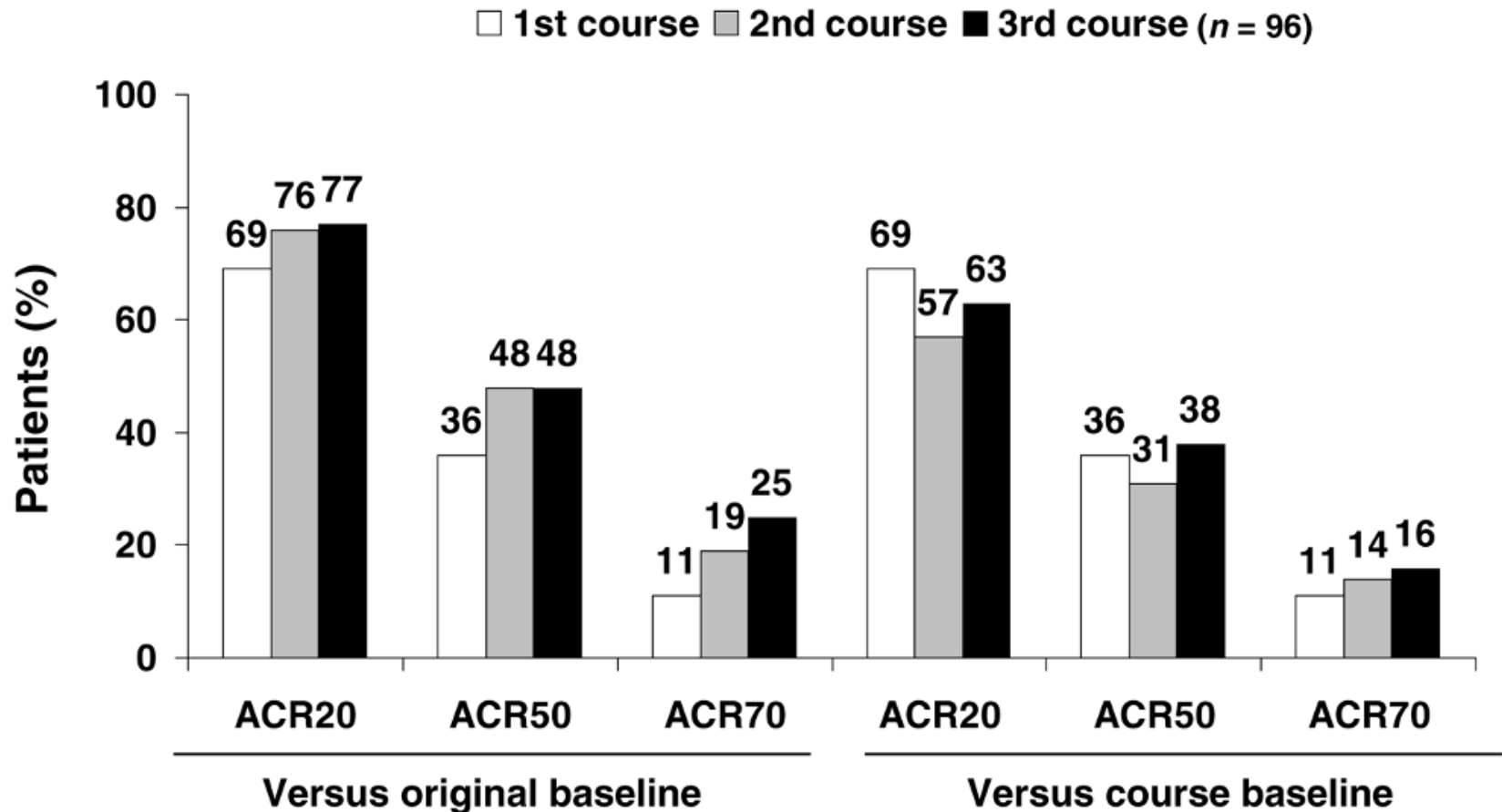
Η χορήγηση Etanercept ή Adalimumab ως δεύτερου βιολογικού παράγοντα δεν έχει την ίδια επιτυχία ως εάν χορηγούνταν πρώτοι



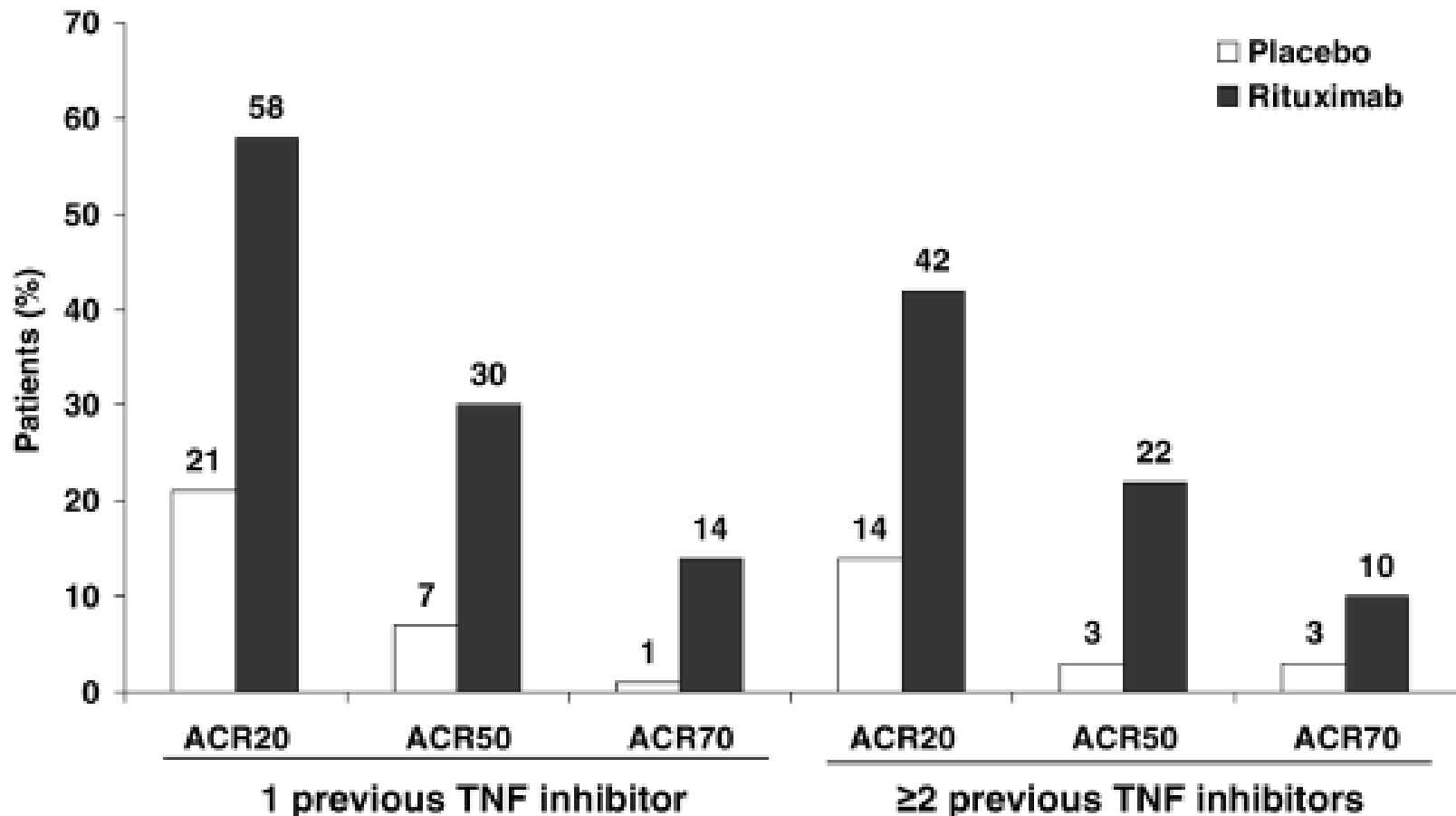
Ανεξαρτήτως ποιος ήταν ο αντι-TNF παράγοντας που άλλαξε, ο επόμενος λειτουργεί με στερεότυπο και παρόμοιο τρόπο



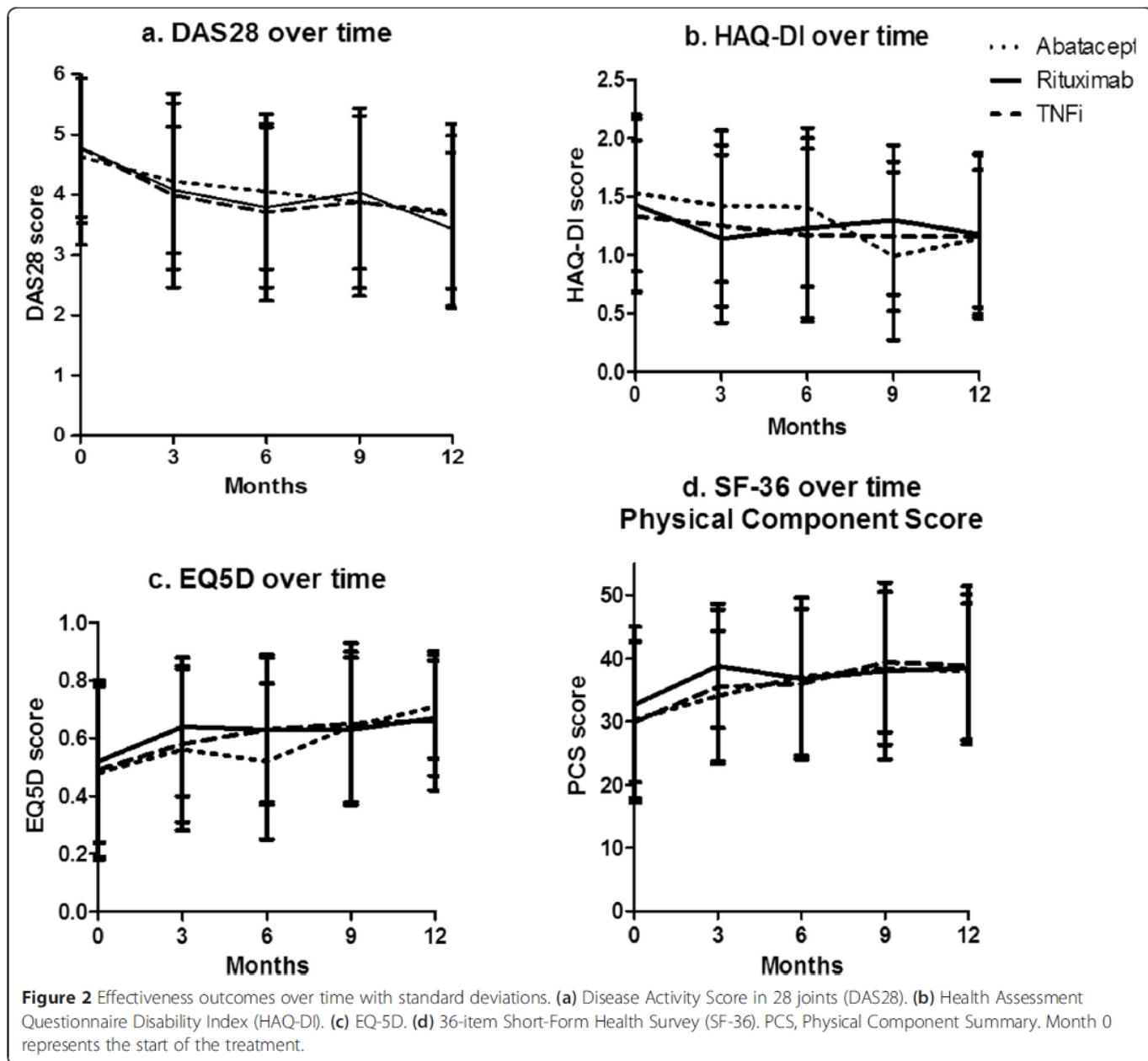
Με την αύξηση των κύκλων χορήγησης του Rituximab αυξάνεται ελαφρά αλλά όχι σημαντικά και ο αριθμός των ασθενών που αποκρίνονται



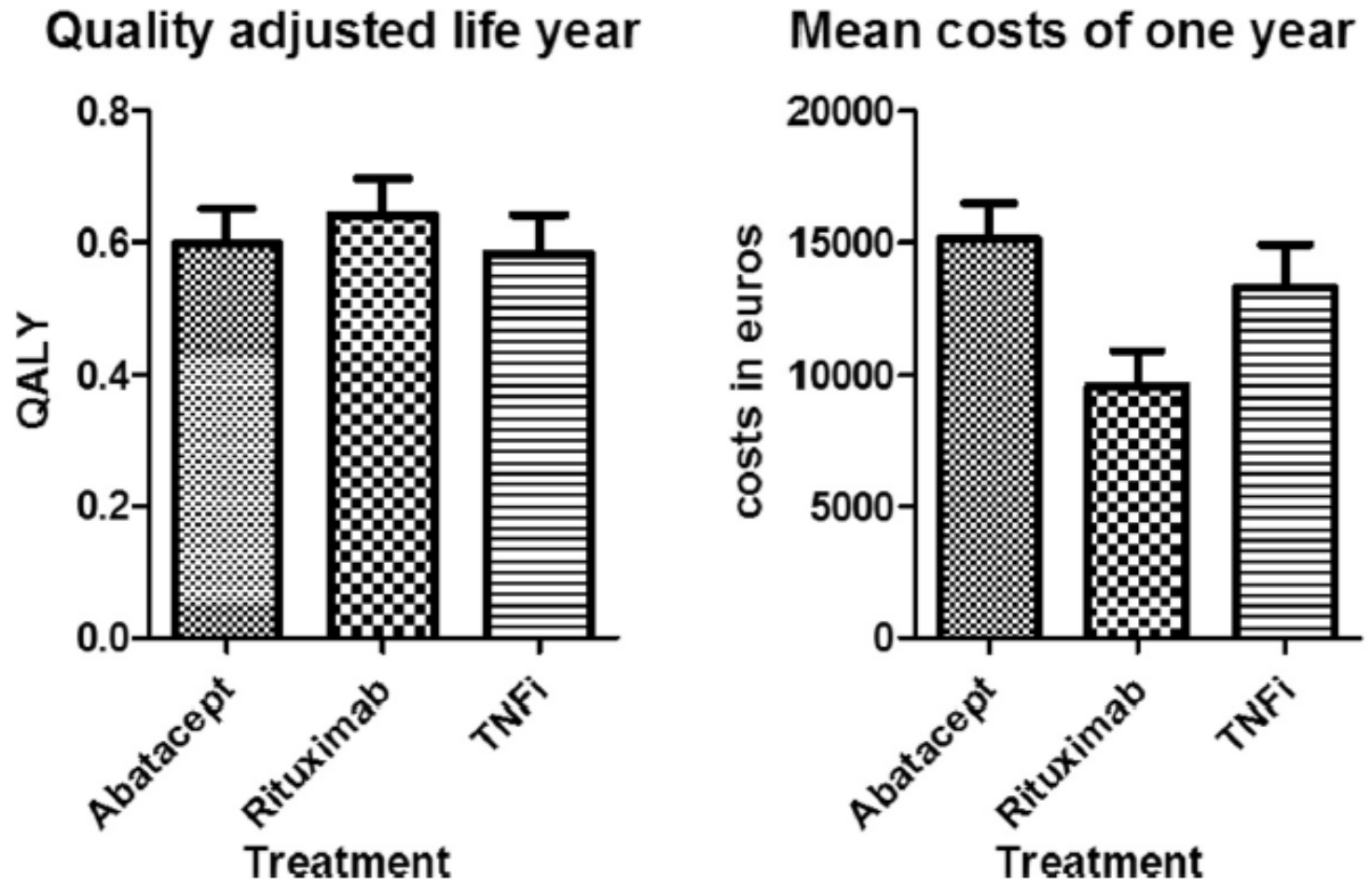
Όσο περισσότεροι οι αντι-TNF παράγοντες που προηγήθηκαν, τόσο μικρότερη η πιθανότητα υφέσεως με το Rituximab που τους αντικαθιστά



Μετά την αποτυχία ενός αντι-TNF, η θεραπευτική δράση του abatacept, Rituximab ή ενός άλλου αντι-TNF είναι παρόμοια για τους πρώτους 12 μήνες

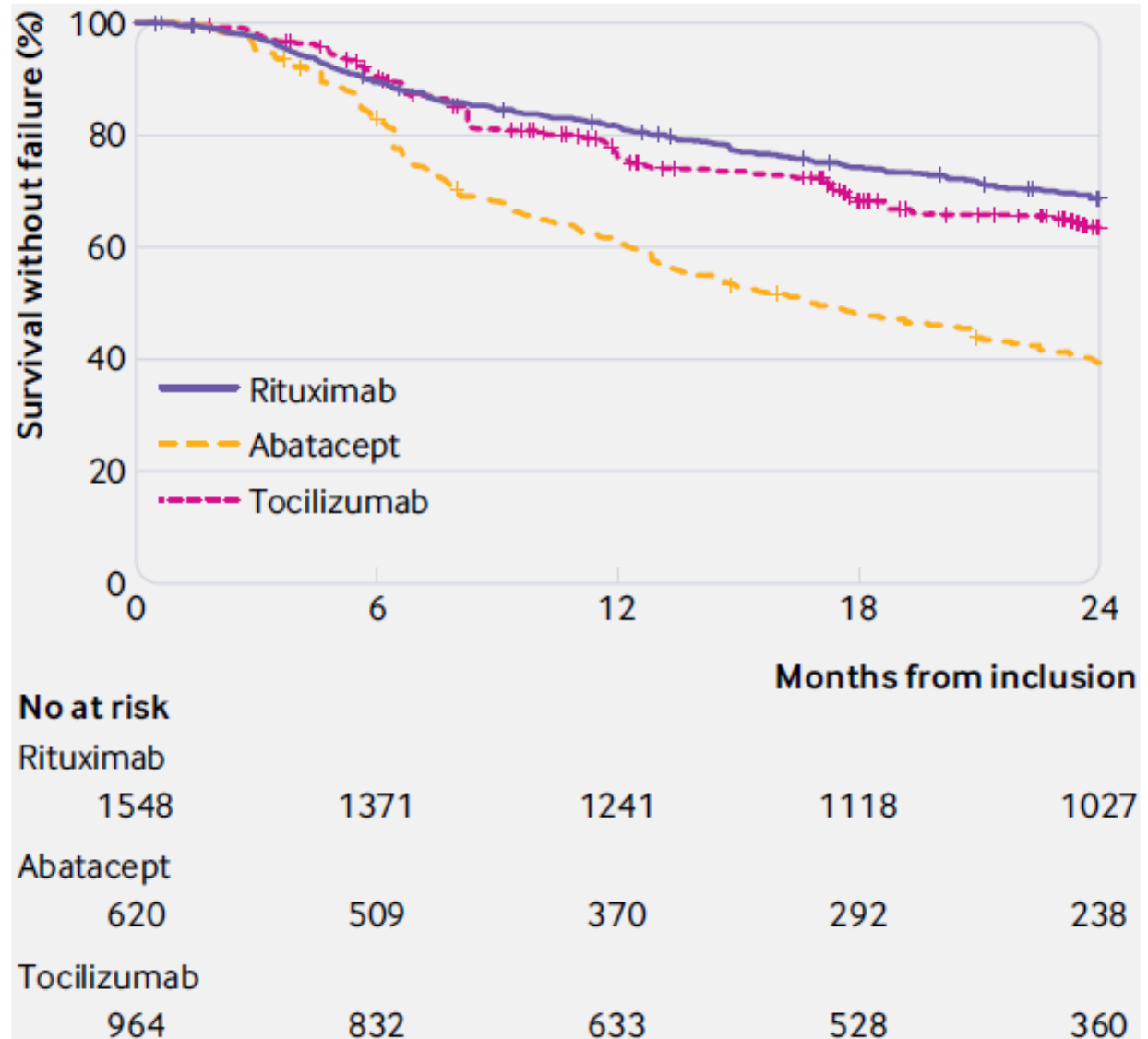


Μετά την αποτυχία ενός αντι-TNF, η θεραπευτική δράση του abatacept, Rituximab ή ενός άλλου αντι-TNF είναι παρόμοια, αλλά το κόστος του Rituximab είναι μικρότερο



Η θεραπευτική απόδοση Rituximab, abatacept και Tocilizumab μετά την αποτυχία αντι-TNF είναι ίδια

Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study



Gottenberg J-E, More J, Perrodeau E et al, *BMJ* 2019;364:l67
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l67>

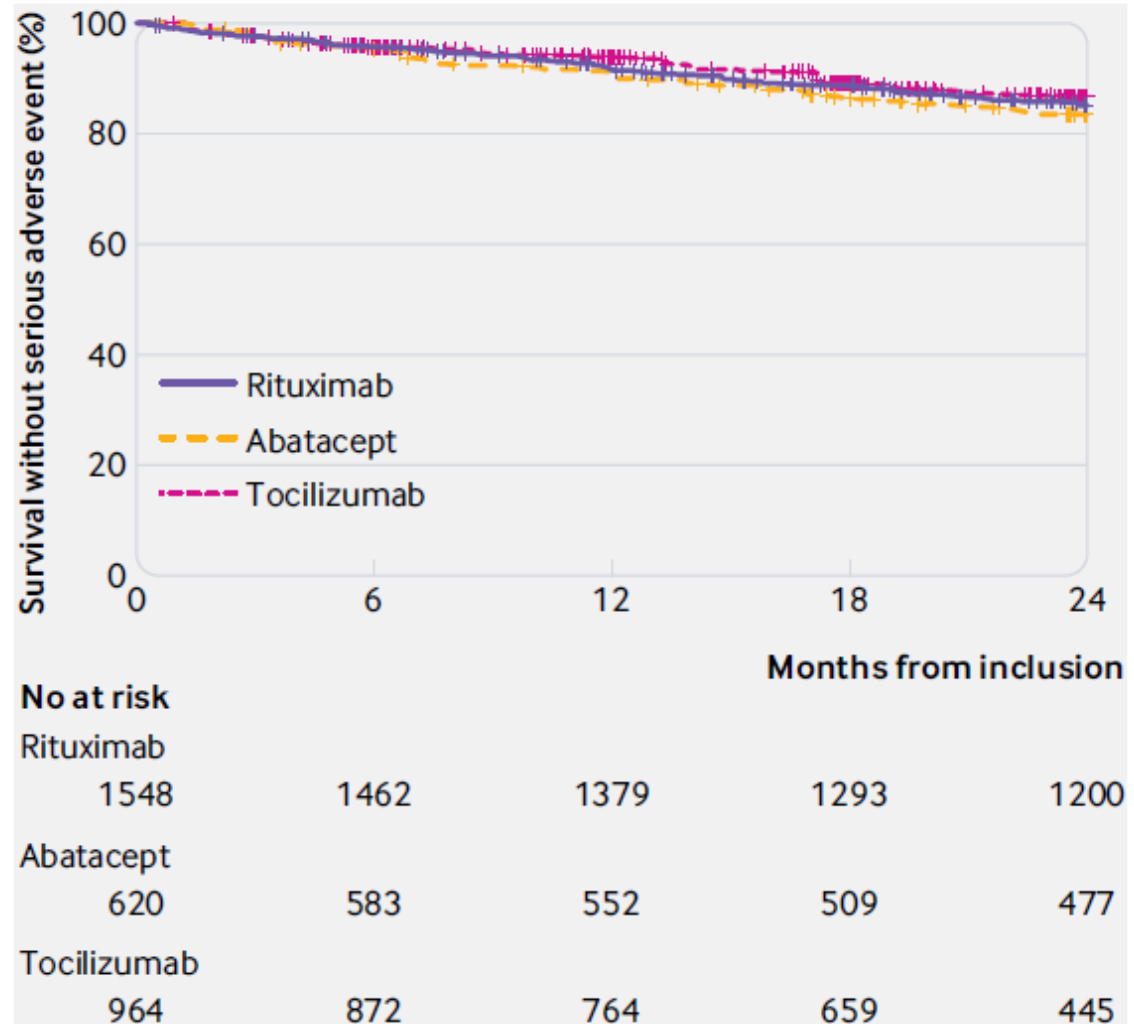
on behalf of the French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries

Η επιβίωση των Rituximab, abatacept και Tocilizumab μετά την αποτυχία αντι-TNF και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ίδια

Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study

Gottenberg J-E, More J, Perrodeau E et al, *BMJ* 2019;364:l67
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l67>

on behalf of the French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries



Συμπεράσματα για τον ασθενή σας

- Εφ' όσον ο ασθενής έχει μη- απόκριση στον ήδη λαμβανόμενο βιολογικό παράγοντα, θα αλλάζα κατηγορία βιολογικού (υποτίθεται ότι στους βιολογικούς συμπεριλαμβάνονται και οι JAK Inhibitors)
- Ο δεύτερος βιολογικός αναμένεται να διατηρήσει τη θεραπευτική του δράση δύο χρόνια ή και περισσότερο. Αυτός ο χρόνος είναι πολύτιμος για τον ασθενή.
- Αν ο ασθενής έπαιρνε βιολογικό ως μονοθεραπεία, θα προσέθετα ένα χημικό DMARD.
- Αν έπαιρνε ήδη ένα χημικό DMARD θα δοκίμαζα συνδυασμό δύο DMARDs (MTX και Leflunomide)
- Αν έπαιρνε όλα τα παραπάνω θα προσέθετα Prezolon 7,5 mg ημερησίως για μακρό χρονικό διάστημα

Ερώτηση 3

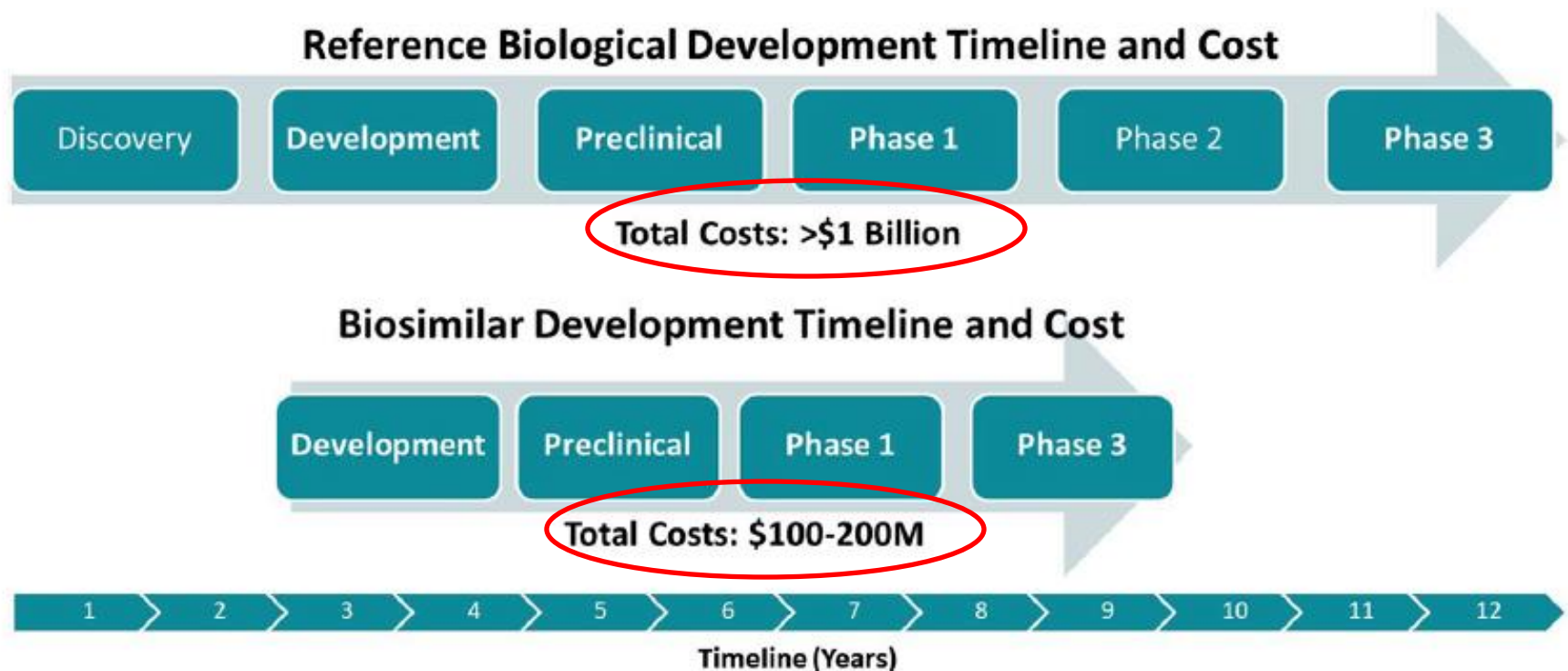
Ζούμε στην εποχή των βιοϊσοδυνάμων βιολογικών παραγόντων κυρίως λόγω κόστους.

- Πόσο σίγουρος μπορώ να είμαι για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους ;
- Τελικά έχω σοβαρούς λόγους να επιμένω στα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα?

Ορισμός βιοομοειδούς από την European Medicines Agency (EMA)(Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων)

- Βιοομοειδές είναι ένα βιολογικό φάρμακο παρόμοιο προς ένα άλλο βιολογικό φάρμακο που έχει ήδη λάβει έγκριση για χρήση, με όρους χαρακτηριστικών ποιότητας, βιολογικής δράσης, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, μετά από ενδελεχή έλεγχο συγκρισιμότητας
- Όταν εκπνεύσει η προθεσμία της πατέντας ενός αυθεντικού βιολογικού φαρμάκου, ανοίγει ο δρόμος για την παραγωγή των βιοομοειδών του

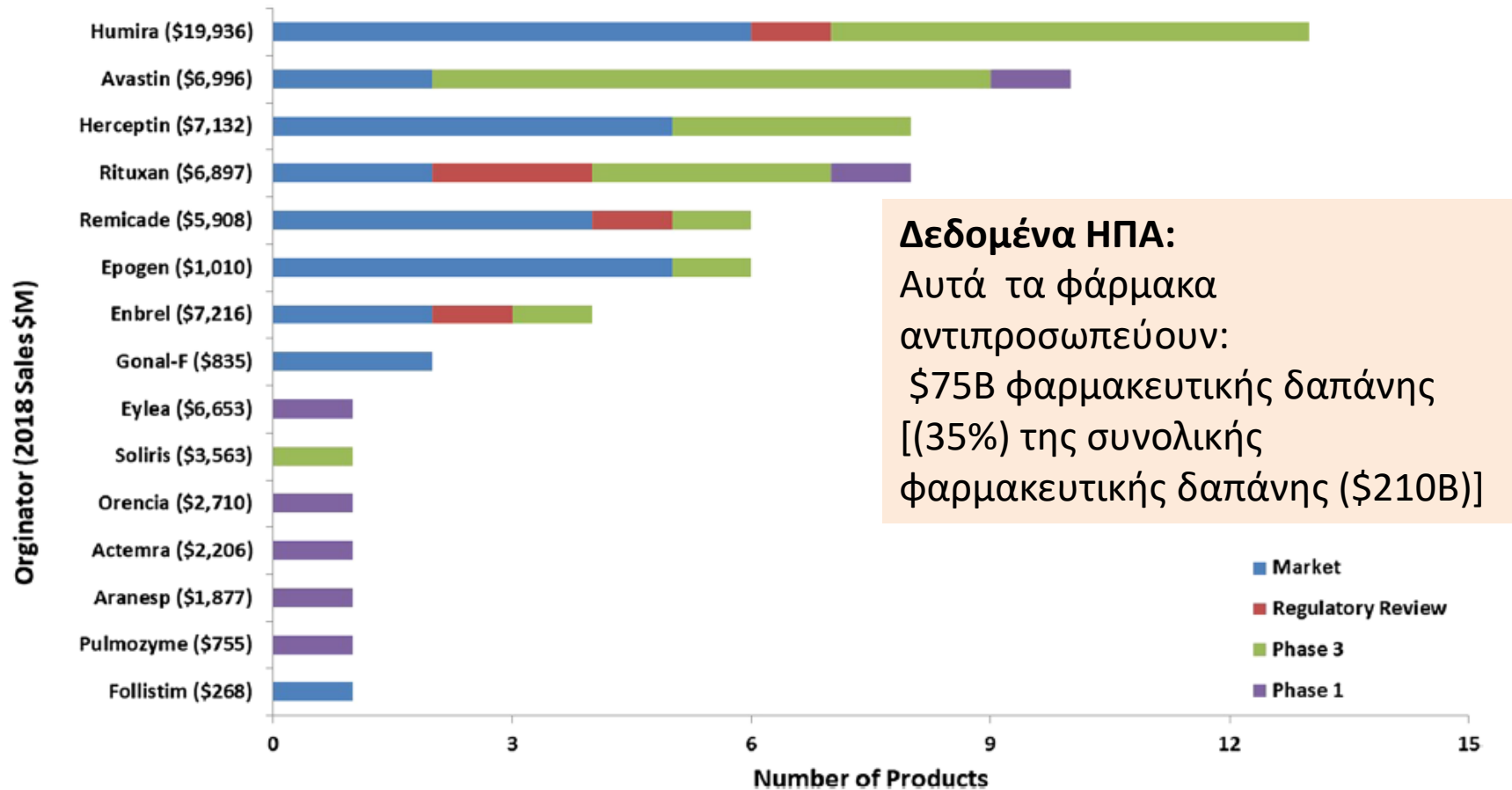
Γραμμή παραγωγής και κόστη σε φάρμακα αναφοράς και τα βιοομοειδή τους



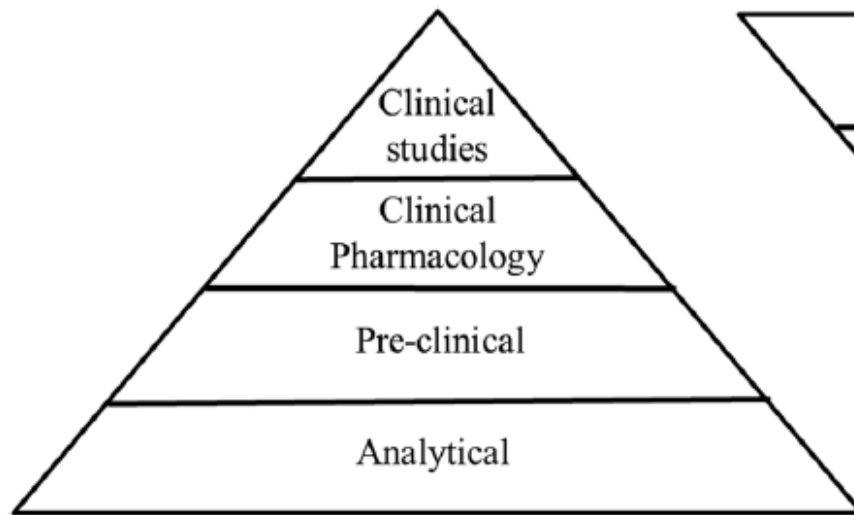
Εγκεκριμένα βιοομοειδή στην Ευρωπαϊκή Ένωση μέχρι τον Μάιο του 2020

Molecule	Reference	Biosimilar(s)
Adalimumab	Humira	Amgevita, Amsparity, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi
bevacizumab	Avastin	MVasi, Zirabev
Enoxaparine	Clexane	Inhixa
Epoetine alfa	Eprex	Abasaemed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal, Retacrit, Silapo
Etanercept	Enbrel	Benepali, Erelzi, Nepexto
Filgrastim	Neupogen	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
Follitropin alfa	Gonal-f	Bemfola, Ovaleap
Infliximab	Remicade	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly
Insulin Aspart	Novo Rapid	Insulin Aspart Sanofi (pos.opinion.)
Insulin glargine	Lantus	Abasaglar, Semglee
Insulin Lispro	Humalog	Insulin Lispro Sanofi
Pegfilgrastim	Neulasta	Cegfila, Fulphila, Grasustek, Pelgraz, Pelmeg, Udenyca, Ziextenzo
Rituximab	Mabthera IV	Blitzima, Ritemvia, Rixathon, Riximyo, Ruxience, Truxima
Somatropine	Genotropin	Omnitrope
Teriparatide	Forsteo	Movymia, Terrosa
Trastuzumab	Herceptin IV	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac (pos.opinion)

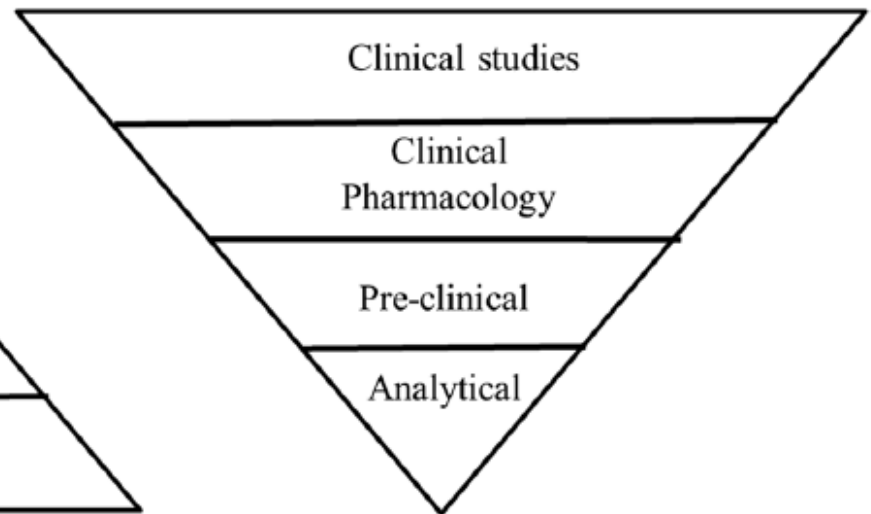
Φάρμακα αναφοράς και η φαρμακευτική δαπάνη για κάθε ένα απ' αυτά καθώς και ο αριθμός των βιοομοειδών ενός εκάστου



Ο αναγνωρισμένος τρόπος παραγωγής βιοομοειδών σε σύγκριση με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς



Biosimilars



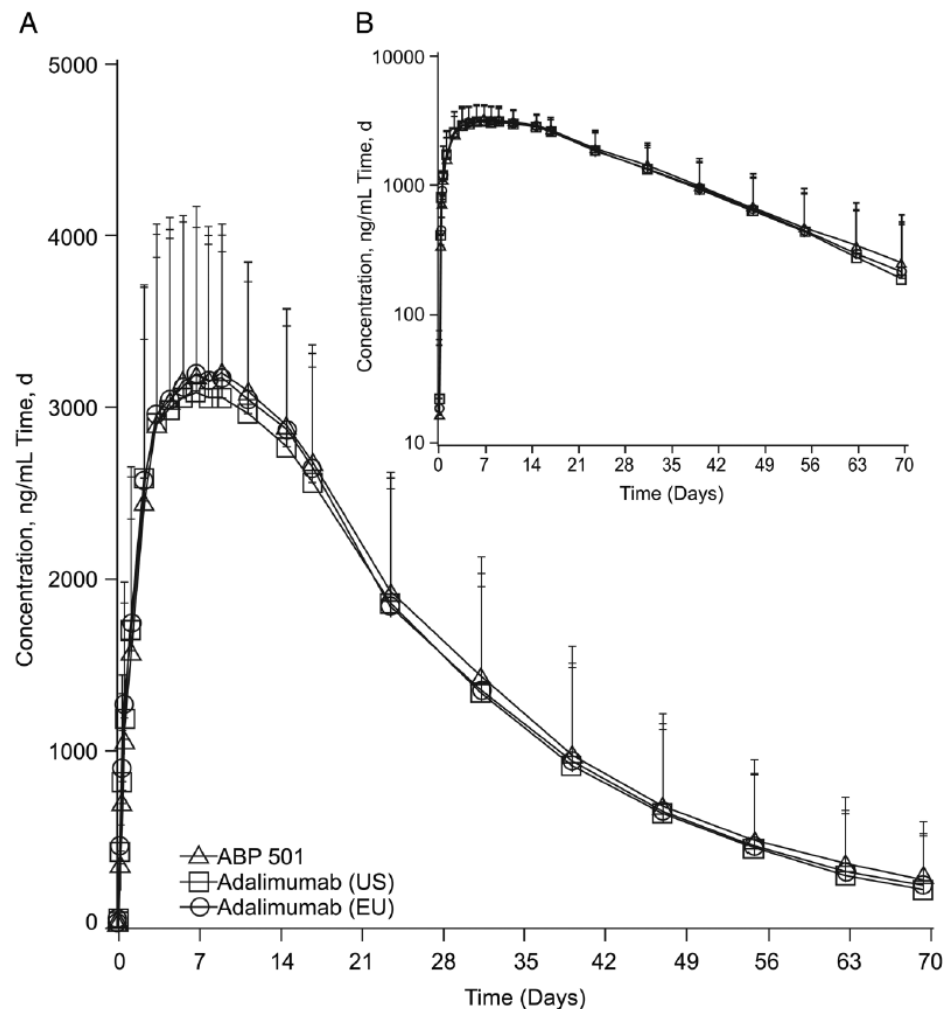
Originator Biologics

Παραδείγματα μελετών βιοϊσοδυναμίας μεταξύ φαρμάκων αναφοράς και βιοομοειδών μορίων

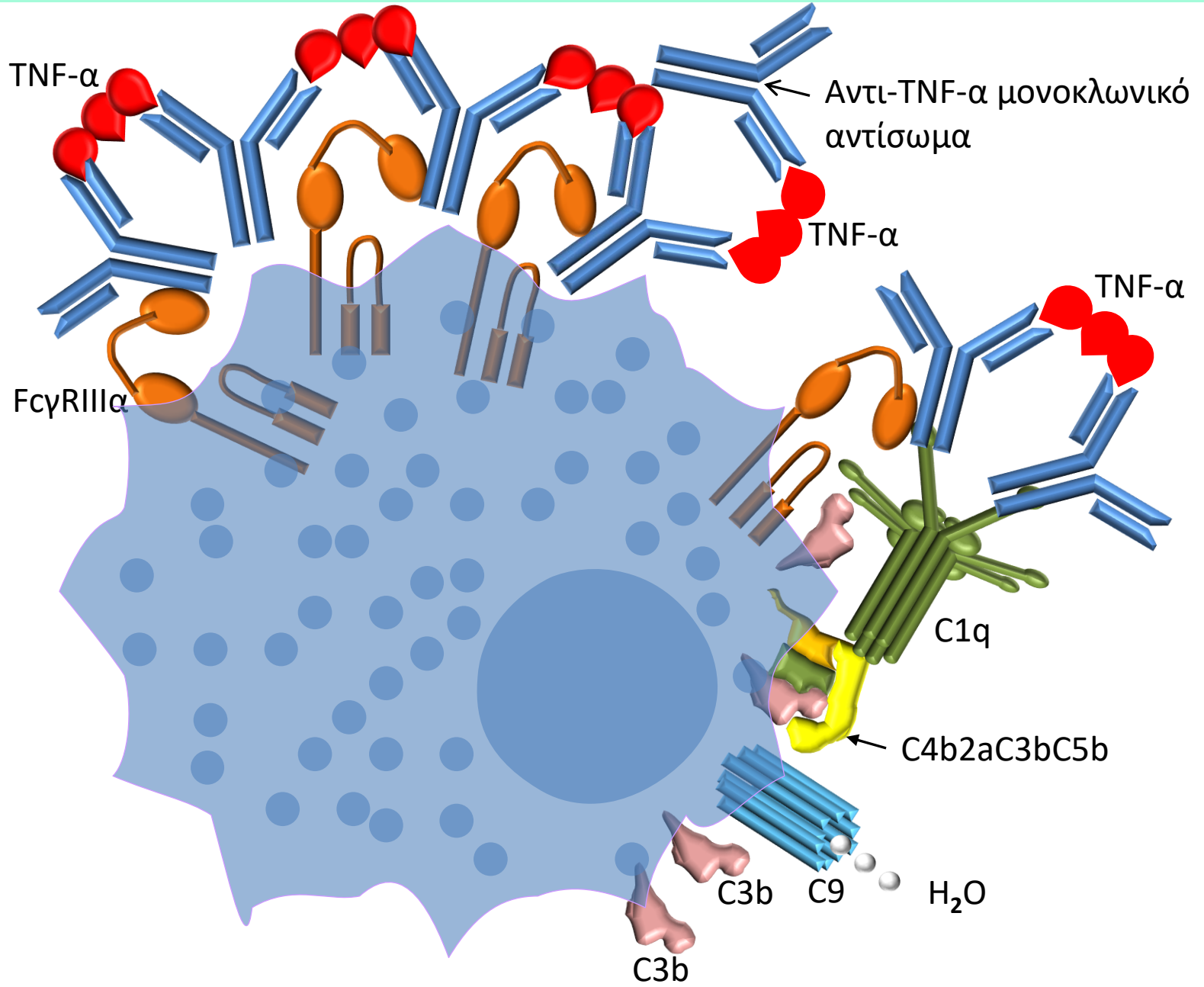
- Ανάλυση χημικής δομής
- Καθαρισμός από προσμείξεις
- Φαρμακοκινητική (ως ένδειξη ομοιότητας)
- Ανοσογονικότητα (ως ένδειξη ομοιότητας)
- Κυτταροτοξικότητα μέσω αντισώματος

Απλή τυφλή μελέτη με παράλληλα σκέλη μιας δόσης φαρμάκου σε υγιή άτομα για προσδιορισμό φαρμακοκινητικής ισοδυναμίας ενός βιοομοειδούς του Adalimumab, του ABP 501 και του φαρμάκου αναφοράς

Figure 2 Mean serum ABP 501, adalimumab (USA) and adalimumab (EU) concentration-time profiles (A) Linear scale. (B) Semilogarithmic scale. Error bars=SD.



ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity: Ένας τρόπος ελέγχου της ποιότητας του βιομοειδούς αντισώματος



Δεν έχουν σημασία οι διαδικασίες παραγωγής ενός βιοομοειδούς (**Ab2**), αλλά το τελικό αποτέλεσμα (όμοια δράση με το φάρμακο αναφοράς) (**Ab1**)

a. Διαδικασία παραγωγής- 1 (Ab2)

κόκκινη και πράσινη

Διαδικασία παραγωγής- 2 (Ab2)

Πορτοκαλί γραμμή

Αυθεντικό προϊόν (Ab1)

Μπλε γραμμή

b. Προϊόν αναφοράς ΗΠΑ (Ab1)

Μαύρη γραμμή

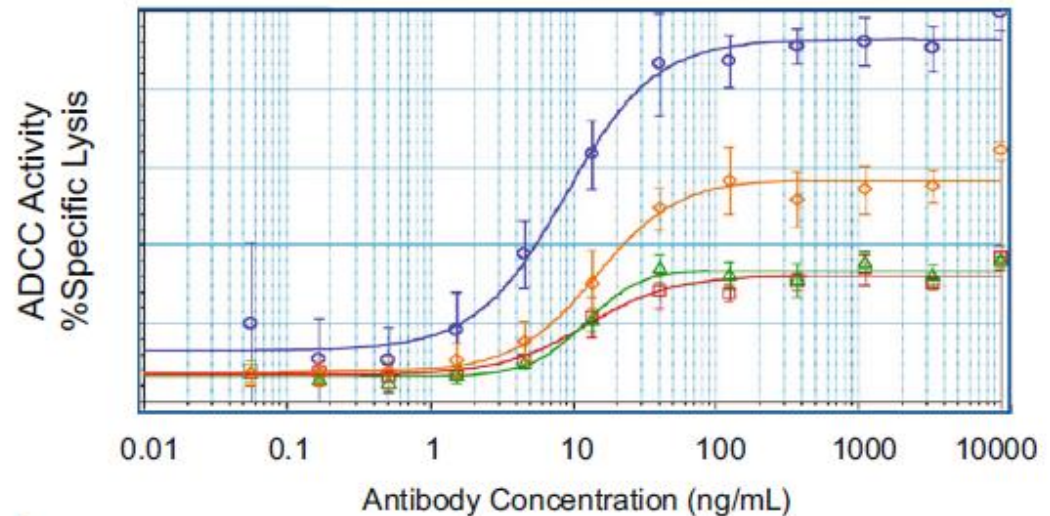
Προϊόν αναφοράς ΕΕ (Ab1) (κύτταρα ποντικού)

Μπλε γραμμή

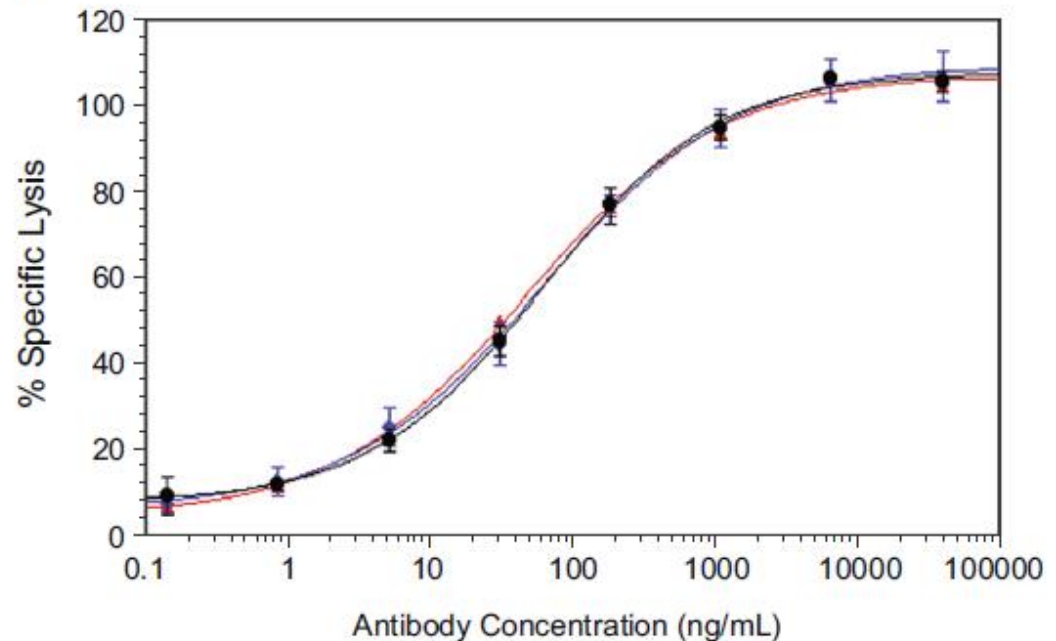
Βιοομοειδές (Ab2) (ωκύτταρα κινεζικού hamster)

Κόκκινη γραμμή

a

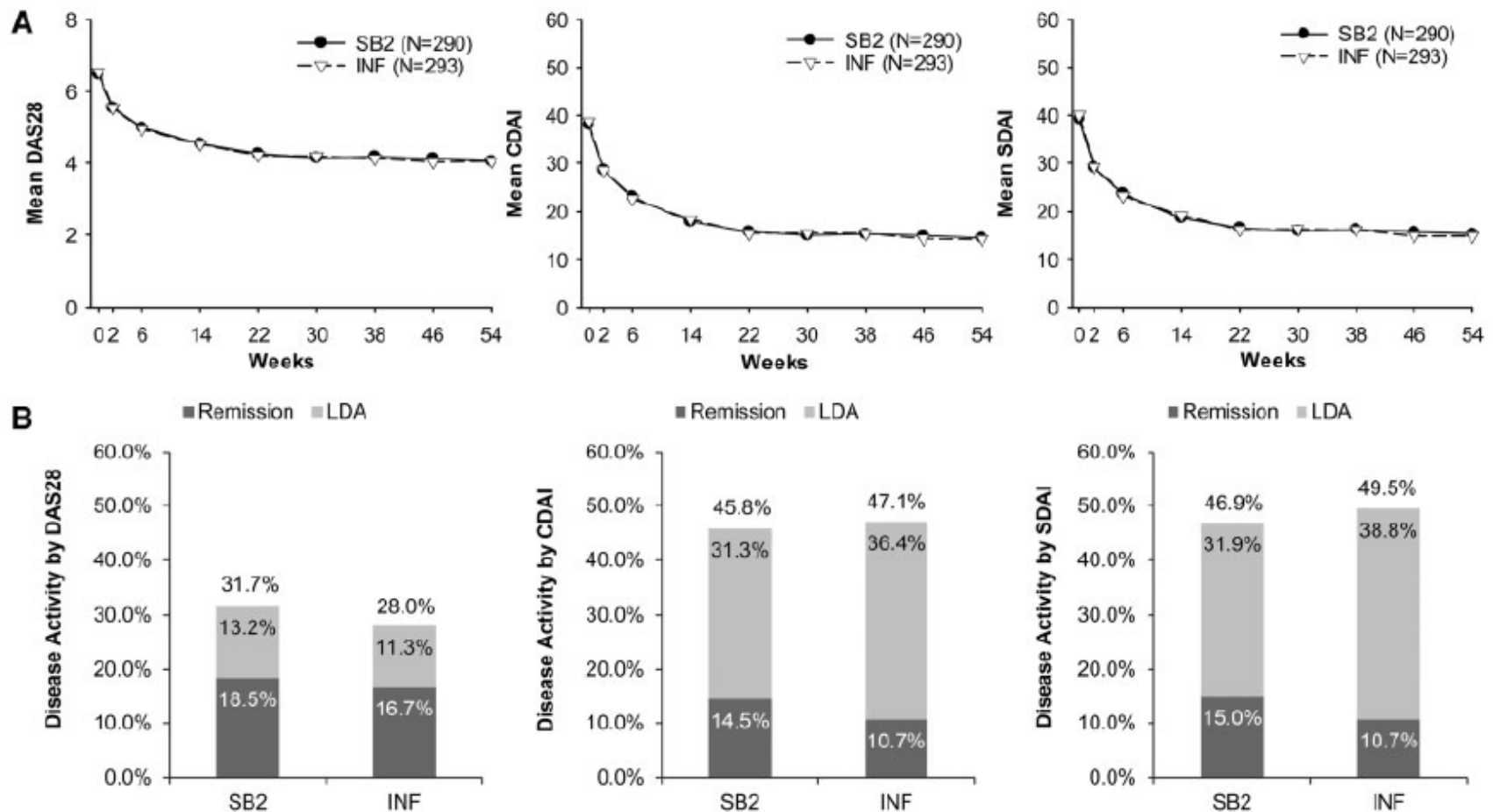


b

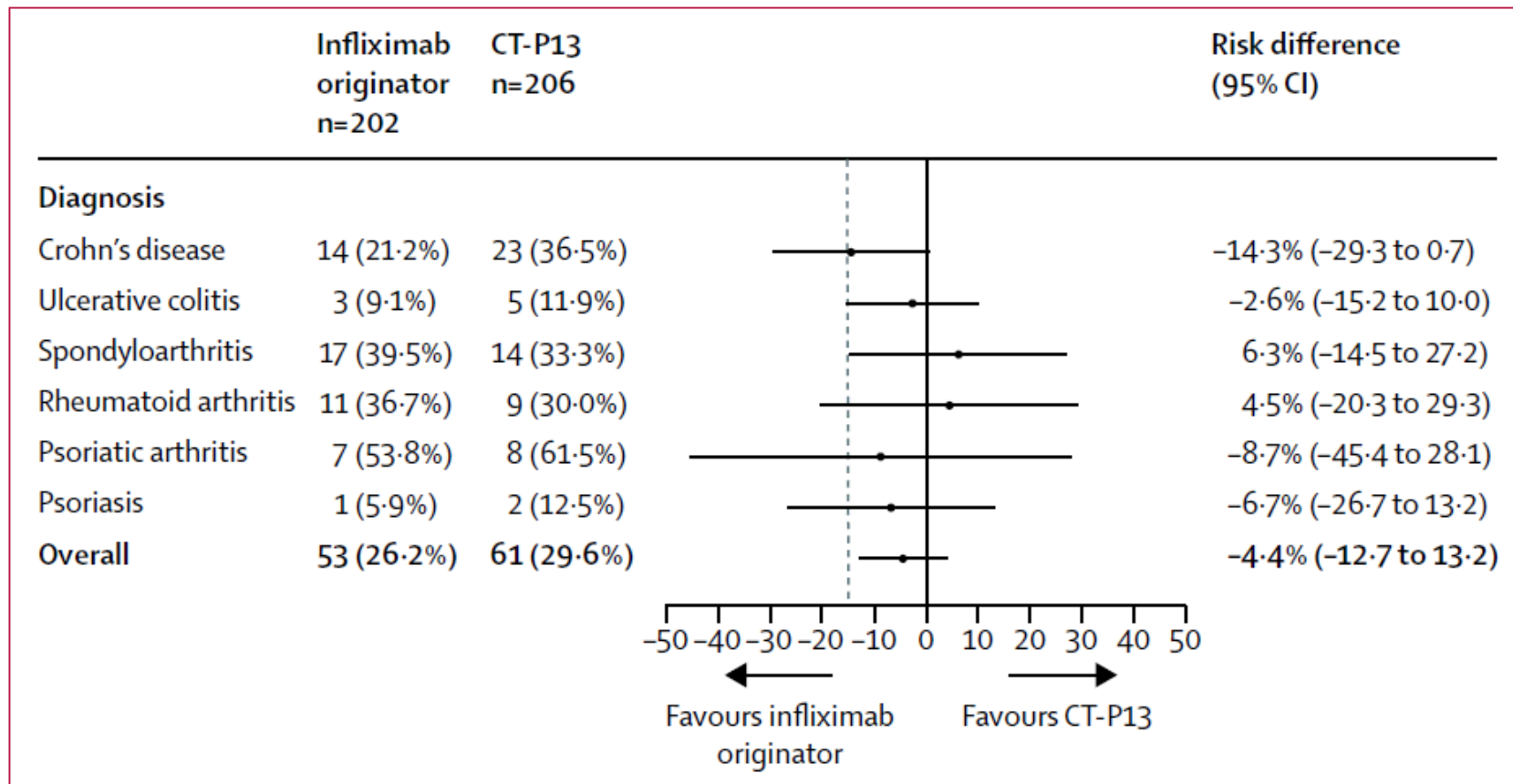


Το βιοομοειδές SB2 του Infliximab έχει ακριβώς την ίδια θεραπευτική δράση με το φάρμακο αναφοράς

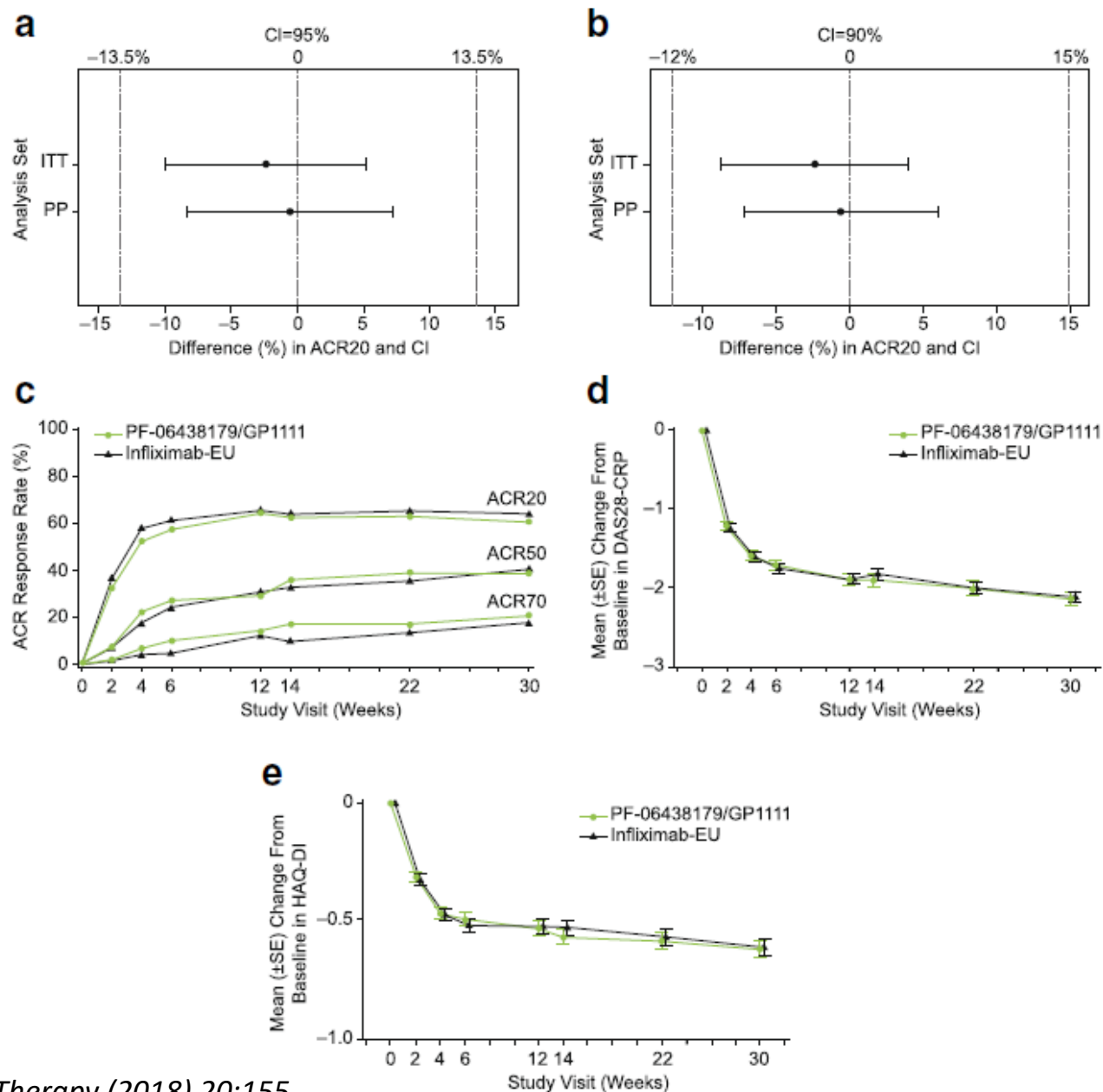
FIG. 3 Improvement of disease activity and remission rates (full analysis set)



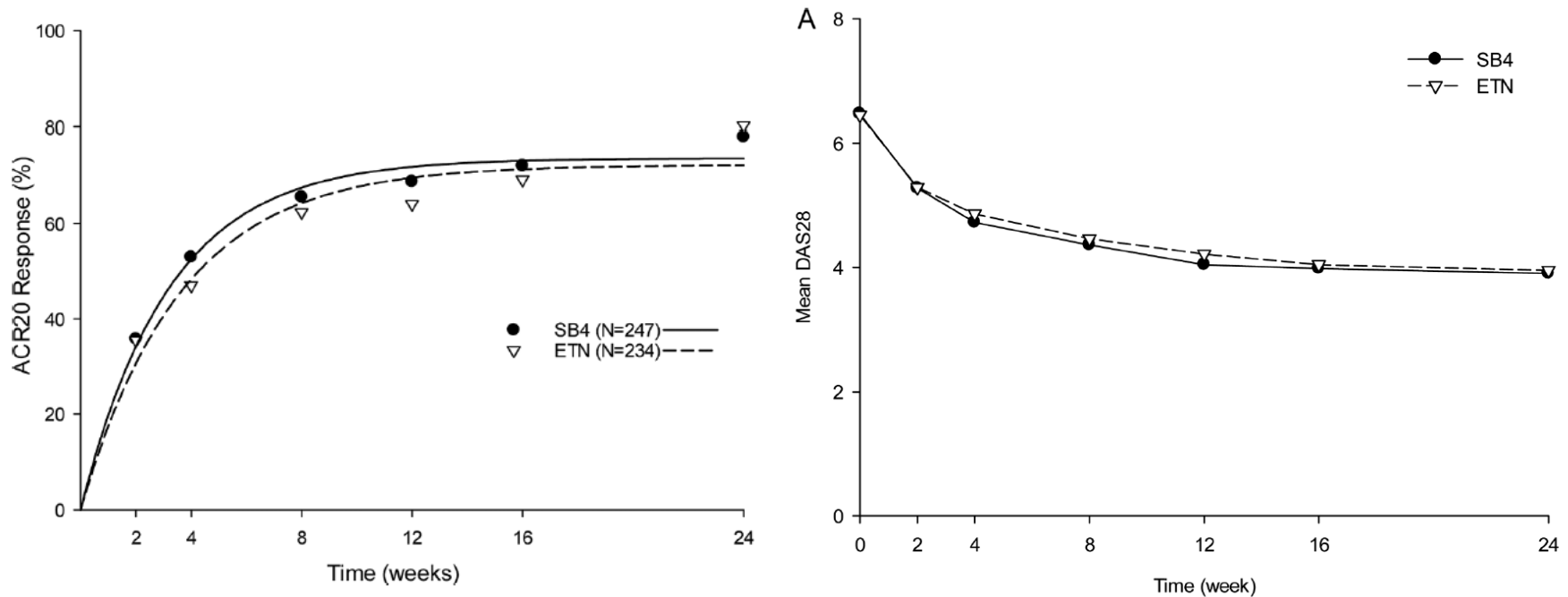
Η μελέτη NOR-SWITCH έδειξε ότι δεν είναι κατώτερη η αλλαγή του Infliximab αναφοράς με το βιοομοειδές CT-P13 από την συνέχιση του Infliximab, αν ορίσουμε εκ των προτέρων το όριο μη-κατωτερότητας στο 15%



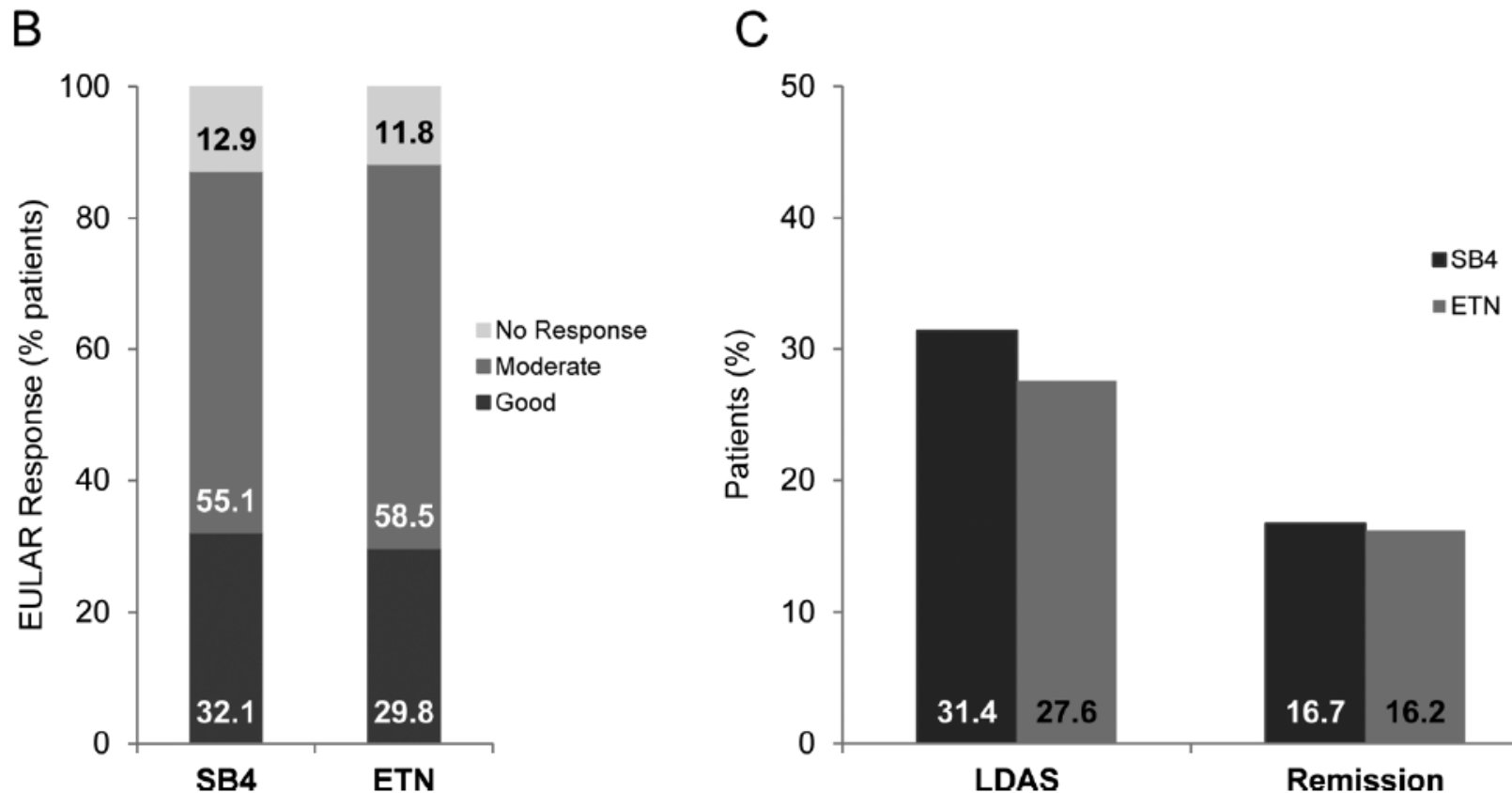
Η θεραπευτική
δράση του PF-
06438179/GP1111
(infliximab
biosimilar) είναι
όμοια με αυτή του
Infliximab
αναφοράς



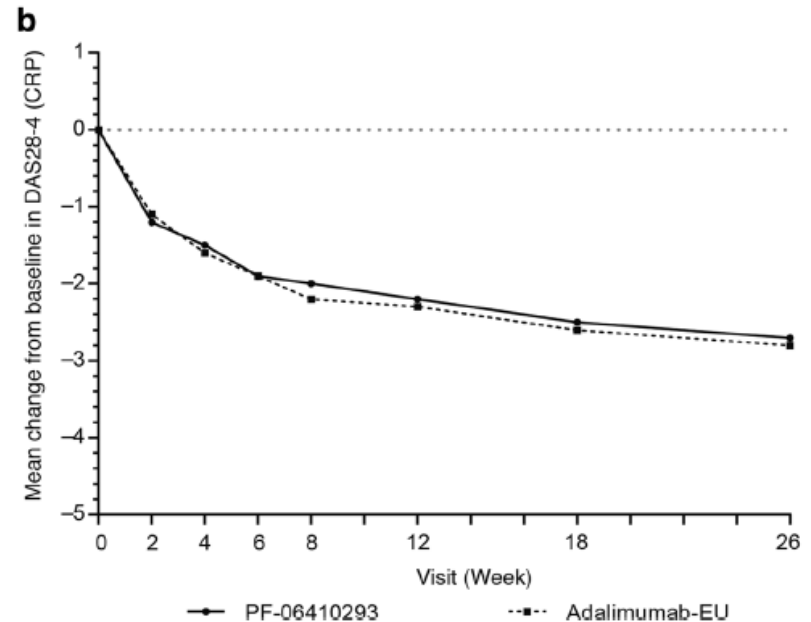
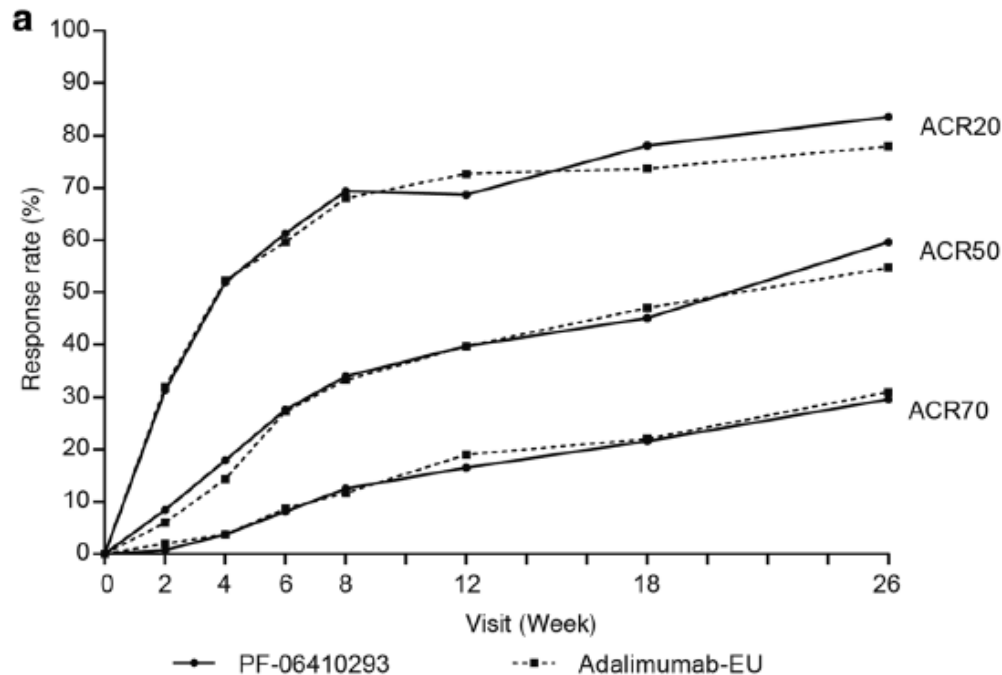
Το βιοομοειδές SB4 του Etanercept συμπεριφέρεται ακριβώς όπως το φάρμακο αναφοράς σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλων ομάδων, φάσης III μελέτη



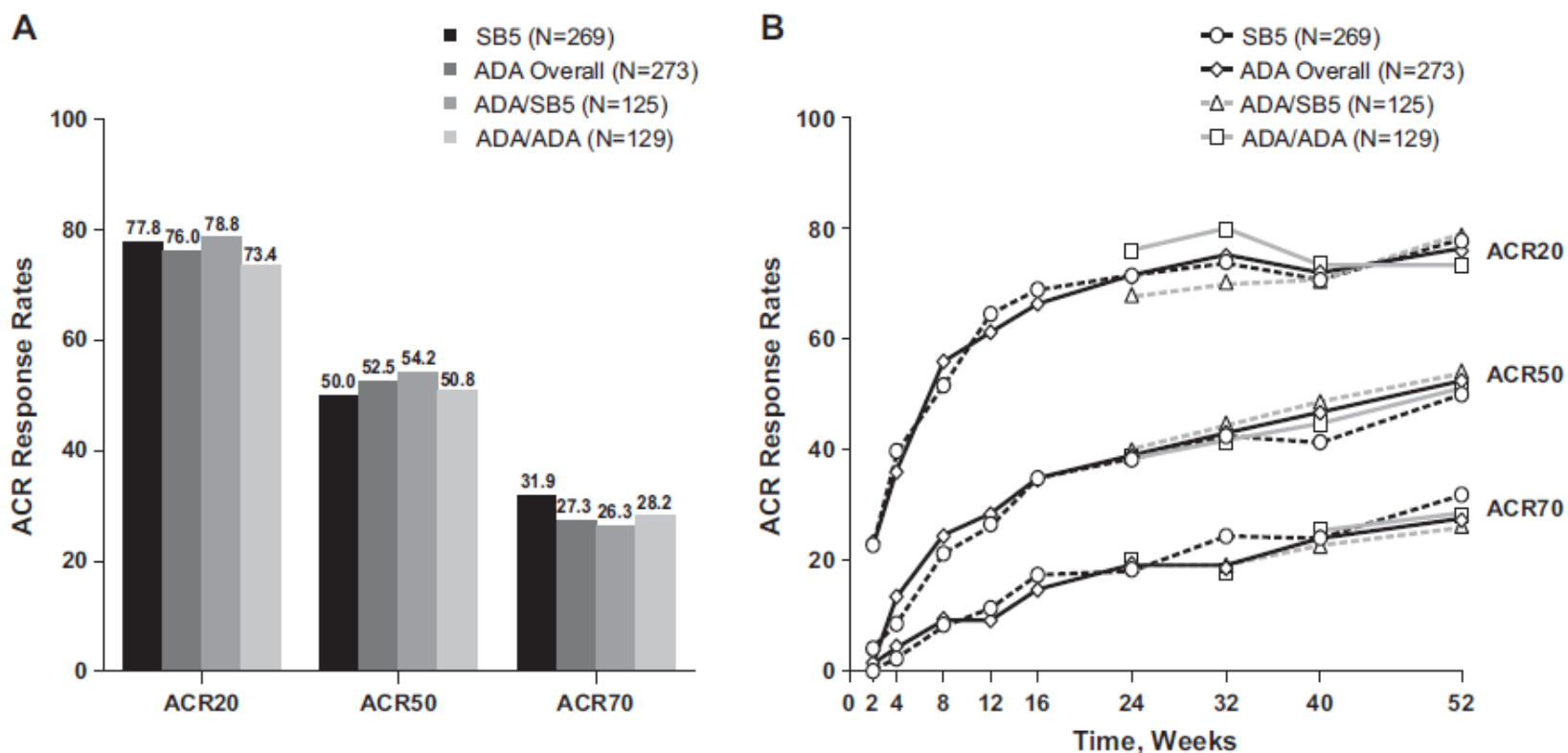
Το βιοομοειδές SB4 του Etanercept συμπεριφέρεται ακριβώς όπως το φάρμακο αναφοράς σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλων ομάδων, φάσης III μελέτη



Συγκριτικές κλινικές δοκιμές του βιοομοειδούς PF06410293 του Adalimumab και Adalimumab αναφοράς δεν δείχνουν καμία διαφορά αποτελεσματικότητας και ασφάλειας



Αλλαγή του Adalimumab αναφοράς στο βιοομοειδές του Adalimumab SB5 εξασφαλίζει την ίδια αποτελεσματικότητα όπως αποδεικνύεται από τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III



Συμπεράσματα

- Τα βιοομοειδή φάρμακα είναι όντως παρόμοια με τα αντίστοιχά τους βιολογικά φάρμακα αναφοράς εφ' όσον τηρούνται οι αρχές των EMA και FDA για την έγκρισή τους
- Τα βιοομοειδή φάρμακα εξασφαλίζουν εξοικονόμηση χρημάτων από τις κοινωνίες μειώνοντας τη φαρμακευτική δαπάνη
- Τα βιοομοειδή που κυκλοφορούν στην αγορά σήμερα είναι προϊόντα άριστα ελεγμένα
- Με συνεργασία κράτους, ενώσεων ασθενών και φαρμακευτικής βιομηχανίας πρέπει να γίνει προσπάθεια ελέγχου των τιμών τους προς χαμηλότερα επίπεδα, εφ' όσον η δαπάνη παραγωγής τους το επιτρέπει.

Ερώτηση 4

Πώς να διαβάζω τη βιβλιογραφία, πώς να τη λαμβάνω υπόψη μου στην καθημερινή κλινική πράξη?

- Βομβαρδιζόμαστε καθημερινά από δημοσιεύσεις εργασιών συχνά με αντικρουόμενα και άλλοτε με αδύναμα αποτελέσματα.
- Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι γενικόλογες και μερικές φορές αυτοαναιρούνται στην επόμενη έκδοση τους μετά από 2-3 χρόνια.

Κατευθυντήριες οδηγίες; — Τι είναι αυτό; Τρώγεται;

Table. The Overwhelming Representation of Guideline Publications Among the Top-Cited Articles (Citation Counts Are Per Google Scholar) in a Sample of the Most-Cited Authors in Cardiovascular Medicine

Name of Author	Articles that have >2000 citations			Most-Cited Article Citations	Type
	Guidelines	Industry Trials	Other		
Abraham, William T	3	3	0	5355	Guideline
Achenbach, Stephan	7	0	0	8094	Guideline
Adams, Cynthia D	5	0	0	4115	Guideline
Albert, Nancy M	0	0	0	1551	Guideline
Angiolillo, Dominick J	0	0	0	1167	Industry trial
Anker, Stephan D	3	0	0	8094	Guideline
Antman, Elliott M	15	3	1*	6604	Guideline
Atar, Dan	7	1	0	6314	Guideline
Avezum, Alvaro	0	2	1*	10812	Other*
Fagard, Robert H	12	0	1*	8809	Guideline
Feldman, Ted E	1	1	0	3344	Industry trial
Filippatos, Gerasimos S	17	0	0	19293	Guideline
Fonarow, Gregg C	4	0	0	6295	Guideline
Fox, Keith AA	3	0	0	6604	Guideline

Κατευθυντήριες οδηγίες; — Τι είναι αυτό; Τρώγεται;

Fuster, Valentin	14	0	2	9997	Guideline
Halperin, Jonathan	8	1	0	6368	Industry trial
Harrington, Robert A	0	1	0	4953	Industry trial
Hochman, Judith S	5	0	1	4115	Guideline
Hohnloser, Stefan H	2	2	0	5686	Industry trial
Holmes, David R	0	2	1	5134	Industry trial
Huber, Kurt	5	0	0	4987	Guideline
Hunt, Sharon Ann	9	0	0	5101	Guideline
Husted, Steen E	1	1	0	4953	Industry trial
Wallentin, Lars C	4	3	0	8952	Industry trial
Wang, Thomas J	0	0	1	2347	Other
Webb, John G	0	2	1	4509	Industry trial
White, Harvey D	2	0	2	6604	Guideline
Widimsky, Petr	12	0	0	8802	Guideline
Wijns, William	9	0	0	8094	Guideline
Windecker, Stephan	15	0	0	8094	Guideline
Wiviott, Stephen D	0	4	0	5495	Industry trial
Wood, David A	1	0	0	8132	Guideline

Κατευθυντήριες οδηγίες για ιατρική πράξη: Είναι άραγε τελείως κουραφέξαλα;

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από επιστημονικές/επαγγελματικές ενώσεις και ασκούν μεγάλη επιρροή στους επιστήμονες του κλάδου
- Αφορούν το πλαίσιο διάγνωσης και θεραπείας των νόσων και συχνά αλλάζουν τους ορισμούς παθολογικών καταστάσεων
- Όλοι οι συγγραφείς τέτοιων κειμένων είναι δικτυωμένοι και κάνουν καριέρα πλαισιώνοντας τέτοιες ομάδες, δήθεν υπερειδικών, δημιουργώντας ιεραρχικές σχέσεις ανωτερότητας ως προς τους συναδέλφους τους

J. P.A. Ioannidis Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11:e004889. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004889

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιέχουν σφάλματα αν και εκφράζουν κάποιον υποκειμενισμό, και αν δεν έχετε πρόσβαση σε κέντρα εμπειρογνωμοσύνης ή νοσοκομεία εκπαίδευσης, αποτελούν βασικούς κανόνες κλινικής πρακτικής που κατοχυρώνουν το γιατρό και τον άρρωστο!!!

Π.Γ.Βλαχογιαννόπουλος

Δεδομένα από το PubMed

- 17 εκατομμύρια άρθρα με τη σήμανση «human(s)»
- > 700,000 προσδιορίζονται ως «κλινικές δοκιμές»
- >1.8 εκατομμύρια προσδιορίζονται ως «ανασκοπήσεις» (περίπου 160,000 ως «συστηματικές ανασκοπήσεις»)
- 1 εκατομμύριο άρθρα, περίπου, προστίθενται για «ανθρώπους» κάθε χρόνο

Προβλήματα με την ιατρική βιβλιογραφία

1. Ένα μεγάλο μέρος της ιατρικής έρευνας δεν είναι αξιόπιστο, ή είναι αβέβαιης αξιοπιστίας χωρίς να βοηθάει τους αρρώστους ούτε είναι χρήσιμο για λήψη αποφάσεων
2. Οι περισσότεροι επαγγελματίες υγείας δεν έχουν συνειδητοποιήσει κάτι τέτοιο
3. Οι περισσότεροι επαγγελματίες υγείας δεν διαθέτουν δεξιότητες για να εκτιμήσουν την αξιοπιστία και χρησιμότητα της πληροφορίας

Πώς διαβάζουμε ένα επιστημονικό κείμενο;

- Δύο στόχοι:
 - Πληροφορία για βέλτιστη κλινική πρακτική αναφορικά με διάγνωση και θεραπεία
 - Βαθειά κατανόηση του επιστημονικού αντικειμένου πίσω από την κλινική πληροφορία
- Προσοχή! Και οι δύο στόχοι πρέπει να πληρούνται

Πληροφορία για βέλτιστη κλινική πρακτική αναφορικά με διάγνωση και θεραπεία

- Διαβάστε τα αυθεντικά άρθρα έρευνας
- Διαβάστε τα «ψιλά γράμματα» (μελέτη φαρμακευτικής εταιρείας;, ερευνητές της εταιρείας μέσα στους συγγραφείς; Σύγκρουση συμφερόντων; Χρηματοδότηση; κλπ)
- Διαβάστε σχολαστικά τα πειράματα και ποια είναι τα πειράματα με ομάδες ελέγχου (αν πρόκειται για πειραματική μελέτη), ή πως σχεδιάζονται οι ομάδες ελέγχου αν πρόκειται για κλινική μελέτη
- Μελετήστε την έκβαση με βάση την οποία κρίνεται η χρησιμότητα της πληροφορίας που προσφέρει το άρθρο. Είναι αυτή η έκβαση επαρκής στην κοινή λογική;

Βαθεία κατανόηση του επιστημονικού αντικειμένου πίσω από την κλινική πληροφορία

- Μην αφήνετε άγνωστη ή ελλιπώς κατανοητή λέξη ή έννοια.
- Διαβάστε τα άρθρα στα οποία σας παραπέμπει το υπό μελέτη άρθρο. Έτσι θα αποκτήσετε μια επιστημονική υποδομή που θα βοηθήσει την κατανόηση του άρθρου που διαβάζετε.
- Χρησιμοποιείτε τις μηχανές αναζήτησης και πηγαίνετε στα πρώτα άρθρα που ανέδειξαν την έννοια ή την γνώση που θέλετε να κατακτήσετε

Βαθεία κατανόηση του επιστημονικού αντικειμένου πίσω από την κλινική πληροφορία (παράδειγμα)

- *Μαθαίνουμε ότι για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης χρησιμοποιήθηκε ένα κοσμίδιο (cosmid), εντός του οποίου ματίστηκε ένα κομμάτι DNA που κωδικοποιούσε την πρωτεΐνη και εισήχθη σε κύτταρα που μπορούσαν να την εκφράσουν*

- *Τι είναι το cosmid (κοσμίδιο);*

A cosmid is a type of hybrid plasmid that contains a Lambda phage *cos* sequence.

- *Τί σημαίνει όμως το πρόθεμα cos;*

cos site the region formed when the COHESIVE ENDS of certain BACTERIOPHAGES, notably bacteriophage lambda, join together. A *cos* site is formed when the linear CHROMOSOME of bacteriophage lambda circularizes following infection of a host cell. Concatemeric (see CONCATEMER lambda DNA is cut at *cos* sites when the DNA is packaged during phage assembly in the LYTIC CYCL

- *Τί είναι το CONCATEMER lambda DNA;*

A concatemer is a long continuous DNA molecule that contains multiple copies of the same DNA sequence linked in series. These polymeric molecules are usually copies of an entire genome linked end to end and separated by *cos* sites (a protein binding nucleotide sequence that occurs once in each copy of the genome). Concatemers are frequently the result of rolling circle replication, and may be seen in the late stage of bacterial infection by phages.

- κλπ

Δεν υπάρχει «βασιλική οδός δια την γεωμετρίαν»

(Απάντηση του Θαλή του Μιλήσιου σε έναν Πτολεμαίο της Αιγύπτου που ήταν μαθητής του και έκανε παράπονα για την δυσκολία επίλυσης ενός Θεωρήματος)





Μουτσόπουλου
ΑΡΧΕΣ
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Επιμέλεια Έκδοσης
Αθανάσιος Τζιούφας
Παναγιώτης Βλαχογιαννόπουλος



12^ο Συνέδριο της ΕΠΕΜΥ

Προσφέρει σε όλους
τους ειδικευόμενους συνέδρους μέλη της ΕΠΕΜΥ
απο ένα αντίτυπο του βιβλίου
«ΑΡΧΕΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ»

Δώστε στη Γραμματεία τα ατομικά
στοιχεία σας στοιχεία καθώς και
ταχυδρομική δ/ση για την παραλαβή