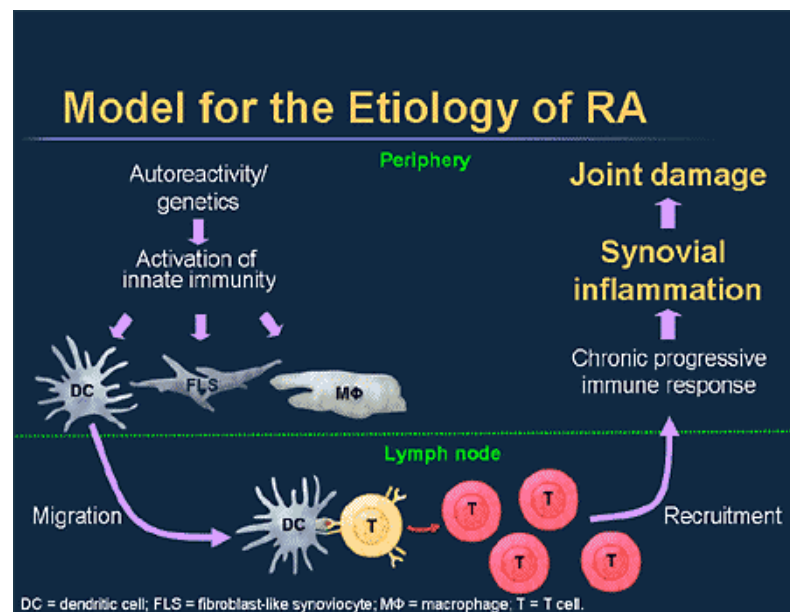
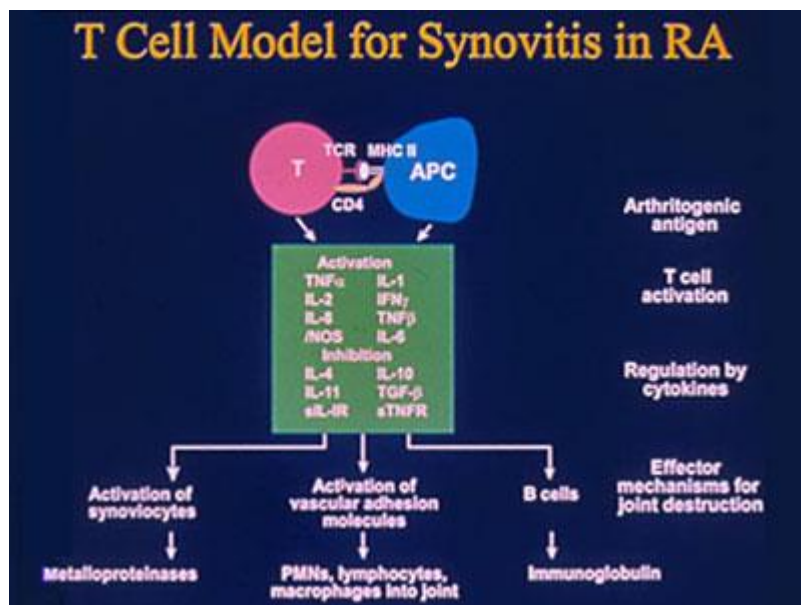


# Abatacept:

Δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας  
σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Γ. Γιαννόπουλος  
Ρευματολόγος  
Δ/ντής ΕΣΥ ΠΓΝΠ

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό ΡΑ ανταποκρίνονται στους **anti-TNFα** , ένα σημαντικό ποσοστό (20-40%) δεν απαντά ( «πρωτογενής» αποτυχία, «δευτερογενής» αποτυχία, ανεπιθύμητες ενέργειες ). Ανάγκη για νέες στοχευμένες θεραπείες με βάση την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας...Κεντρικός ρόλος του **T κυττάρου**...

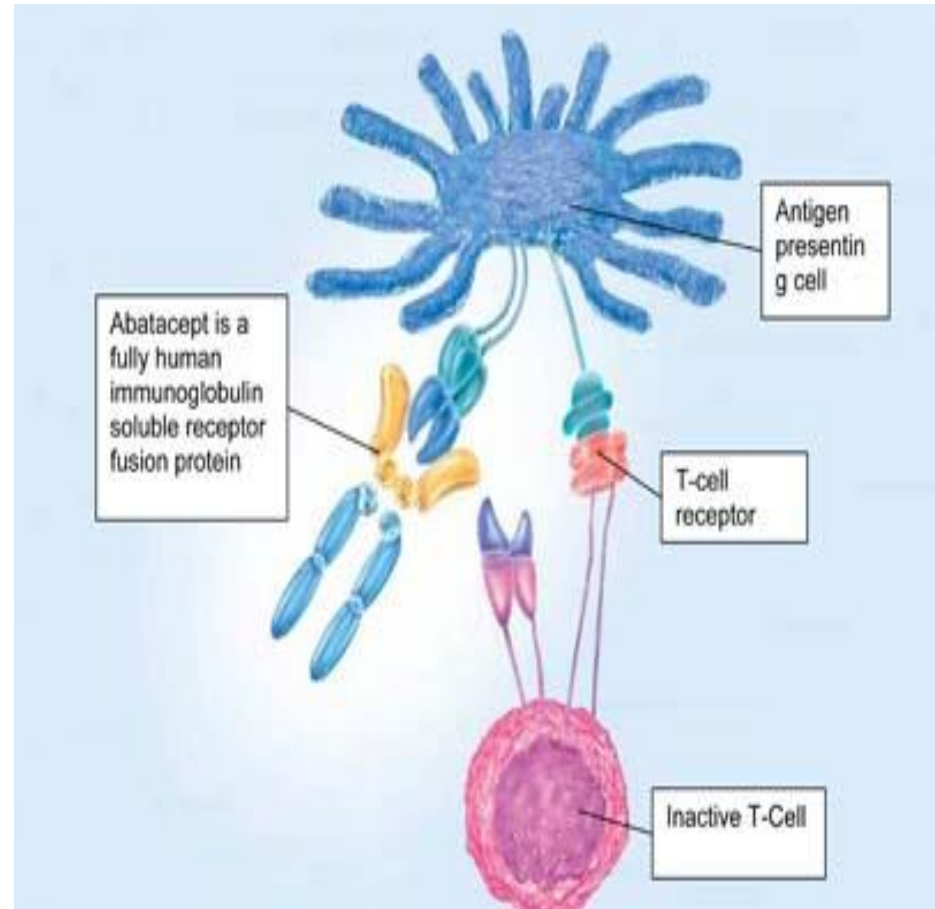


*Firestein GS. Nature 2003:356-61*

## Multiple Costimulation Pathways Modulate T Cell Activity

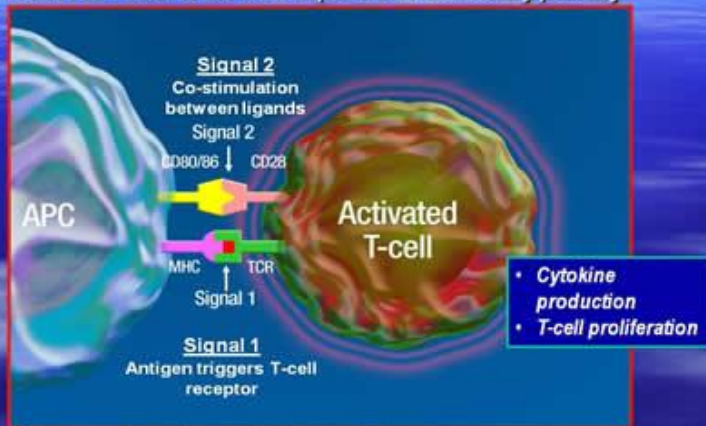
APC		T Cell	Effect
CD40		CD40-L	+
PD-1L		PD-1	-
ICOS-L		ICOS	+
CD80/86		CTLA4	-
MHC		TCR	+
CD80/86		CD28	+
PD-2L		?	?
B7-H3		?	?

Stuart and Racke. *Expert Opin Ther Targets*. 2002;6:275.  
 Carreno and Collins. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:29.



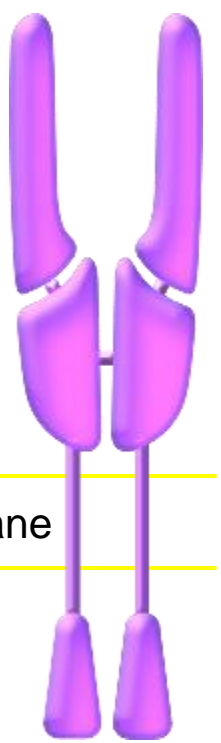
### T-cells require co-stimulation for full activation

CD80 / 86 - CD28 is the most important co-stimulatory pathway\*



\*Other co-stimulatory pathways exist that also serve this role

**CTLA4**



External

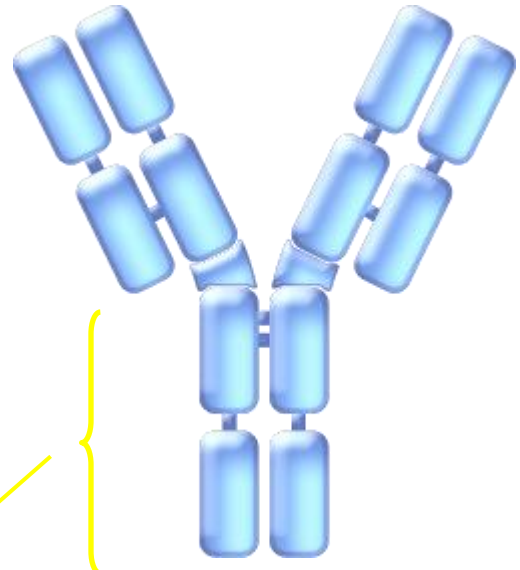
Cell membrane

Internal

**Abatacept  
(CTLA4Ig)**



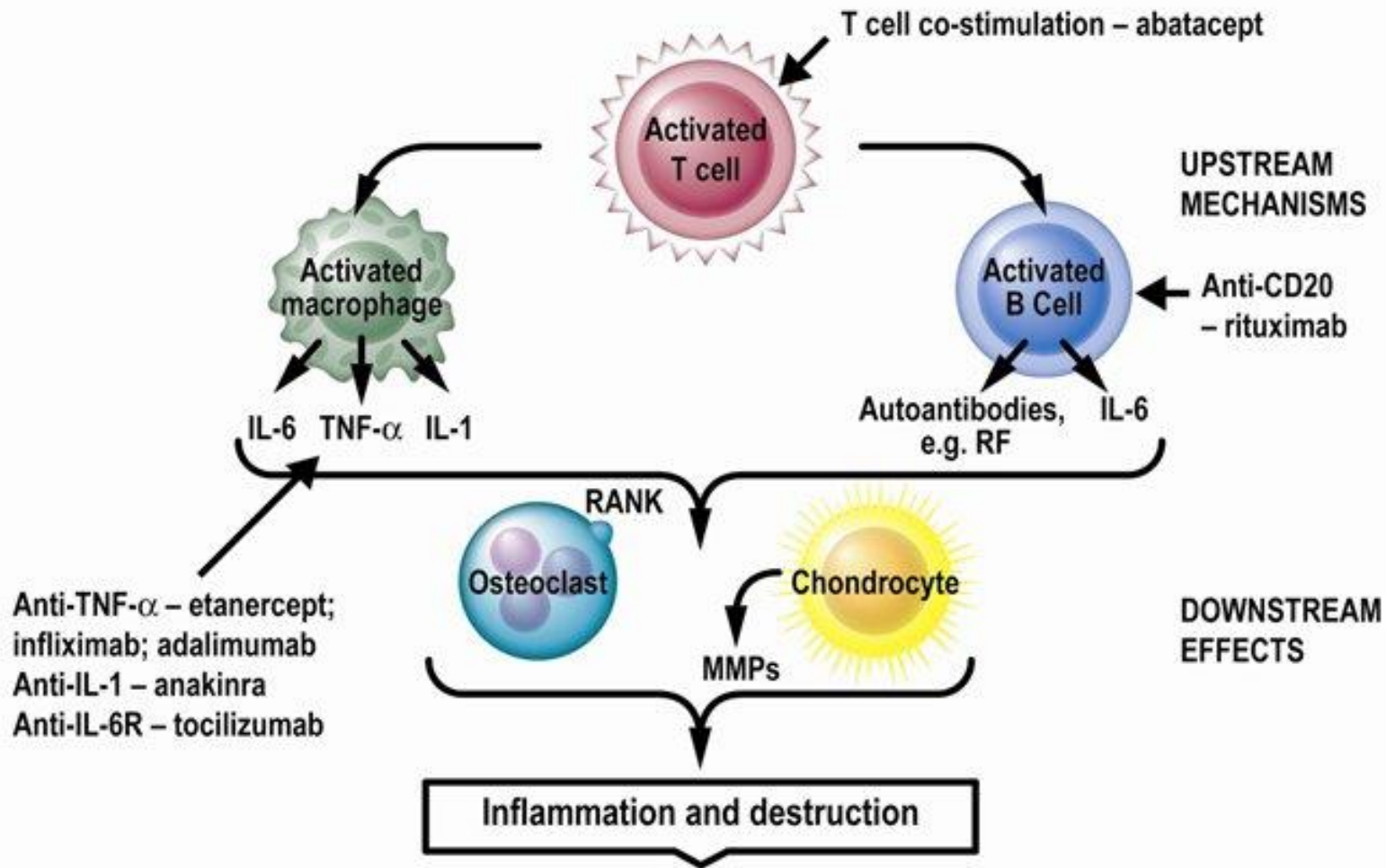
**IgG1**



**Not complement-fixing**

IgG1 = immunoglobulin G1.

<sup>1</sup>Linsley, et al. *J Exp Med.* 1991;174(3):561–569.



Ενώ οι περισσότερες βιολογικές θεραπείες στοχεύουν σε συγκεκριμένες κυτταροκίνες που εμπλέκονται στα τελικά στάδια της παθολογικής ανοσολογικής διεργασίας της ΡΑ, με την δράση του Abatacept στο επίπεδο του Τ κυττάρου, παρέχεται η δυνατότητα καταστολής της φλεγμονής σε αρχικό στάδιο( **prevention of downstream events**).

Μείωση της γονιδιακής έκφρασης πολλών βιολογικών δεικτών (**biomarkers**) φλεγμονής και αρθρικής αποδόμησης( INF-γ, IL-6, IL-1β, TNFα, RANKL, MMP-1, MMP-3 ) .  
Συσχέτιση με **μείωση του MRI score**.

*Buch MH et al. Ann Rheum Dis 2009: 1220-27*

## Abatacept ( Orencia )

Σε Β. Αμερική: Ένδειξη για μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARD σε μέτρια ή βαριά PA που παραμένει ενεργός παρά την επαρκή αγωγή με MTX ή άλλο DMARD...

Σε Ευρώπη: Ένδειξη (προς το παρόν) για ενεργό PA μετά από αποτυχία ενός μη βιολογικού DMARD και τουλάχιστον ενός anti-TNFα...

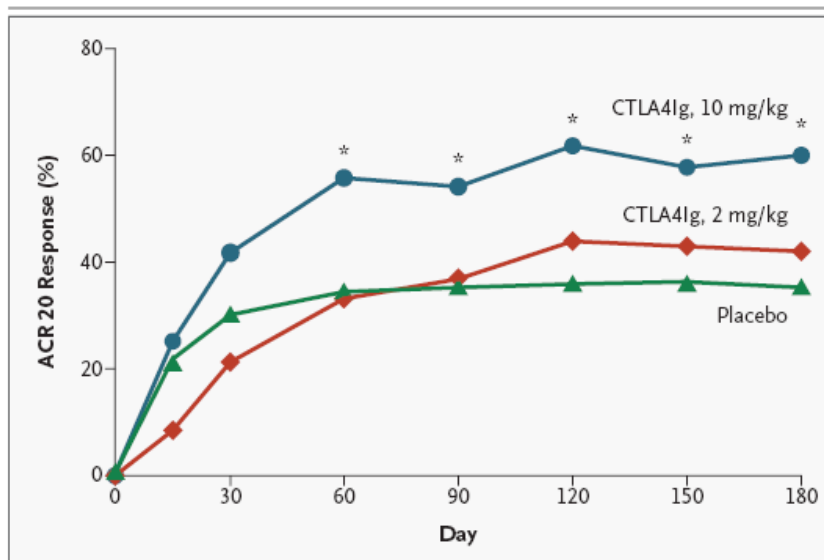
- Μπορεί να χορηγηθεί την χρονική στιγμή που θα χορηγείτο φυσιολογικά η επόμενη δόση του anti-TNFα.
- Πρόσφατα, ένδειξη και για πολυαρθρική μορφή ιδιοπαθούς νεανικής αρθρίτιδας.<sup>1</sup>

1. Ruperto N et al. Lancet 2008; 372: 383-91



# Μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Abatacept στην RA.

1. RCT , CTLA4Ig 2mg/Kg (n=105), CTLA4Ig 10mg/Kg (n=115), placebo (n=119) ( Ενεργός RA παρά την αγωγή με MTX )



**Table 2. Efficacy at Six Months.\***

Variable	Placebo + Methotrexate (N=119)	CTLA4Ig, 2 mg/kg, + Methotrexate (N=105)	CTLA4Ig, 10 mg/kg, + Methotrexate (N=115)
		<i>percent</i>	
ACR response rate†			
ACR 20	35.3	41.9	60.0‡
ACR 50	11.8	22.9§	36.5‡
ACR 70	1.7	10.5§	16.5‡
Mean change from base line in individual ACR components¶			
Tender joints	32.1	43.3	59.9§
Swollen joints	33.4	45.1§	54.9§
Pain	8.4	22.7§	46.4§
Physical function	14.1	17.3	41.5§
Patient's global assessment	17.6	9.6	40.8§
Physician's global assessment	25.6	38.6§	52.0§
C-reactive protein level	-23.6	16.2§	31.5§

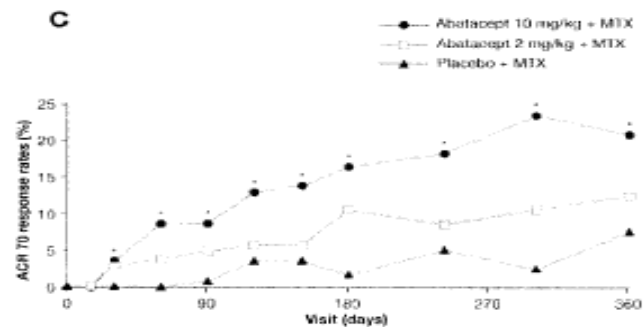
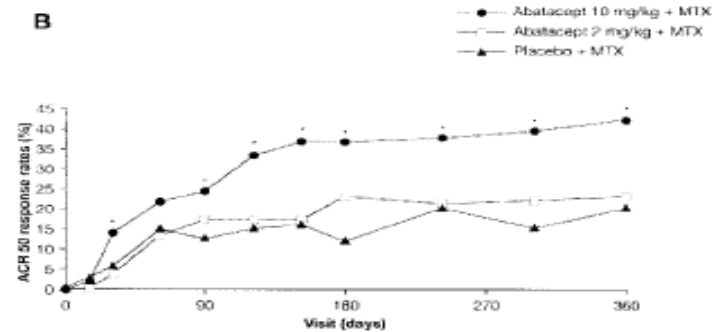
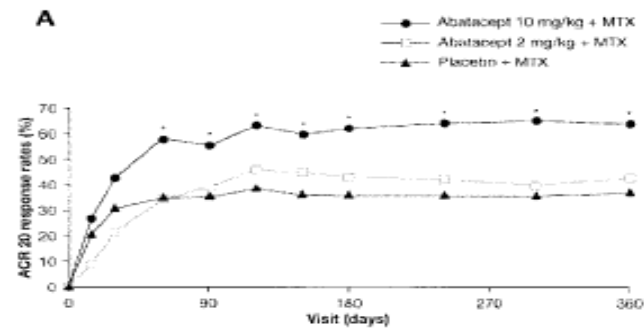
*Kremer JM et al. NEJM 2003; 349: 1907-15*



## 2. RCT 12 μηνών (πολυκεντρική)

Ενεργός ΡΑ παρά την αγωγή με MTX (n=539).

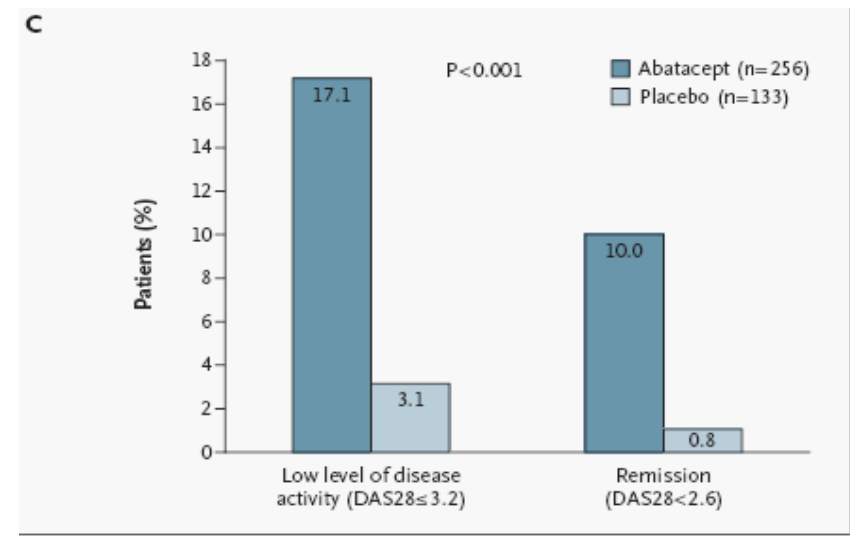
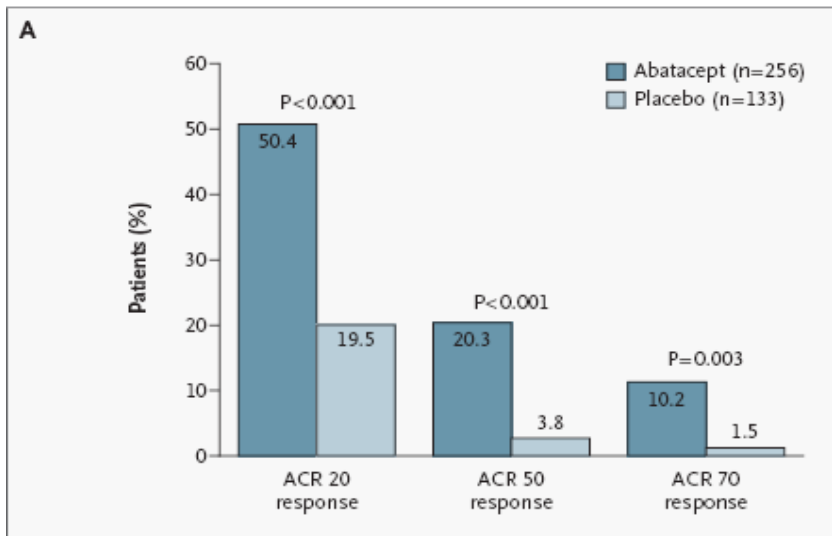
Σημαντική υπεροχή συγκριτικά με placebo σε ACR 20 και ποιότητα ζωής...



*Kremer JM et al. Arthritis Rheumatism 2005;2263-71*

### 3. ATTAIN

Αποτελεσματικότητα Abatacept σε **anti-TNFa non responders**  
( Abatacept + DMARD vs placebo +DMARD, 391 pts ).  
Σημαντική κλινική και λειτουργική βελτίωση.



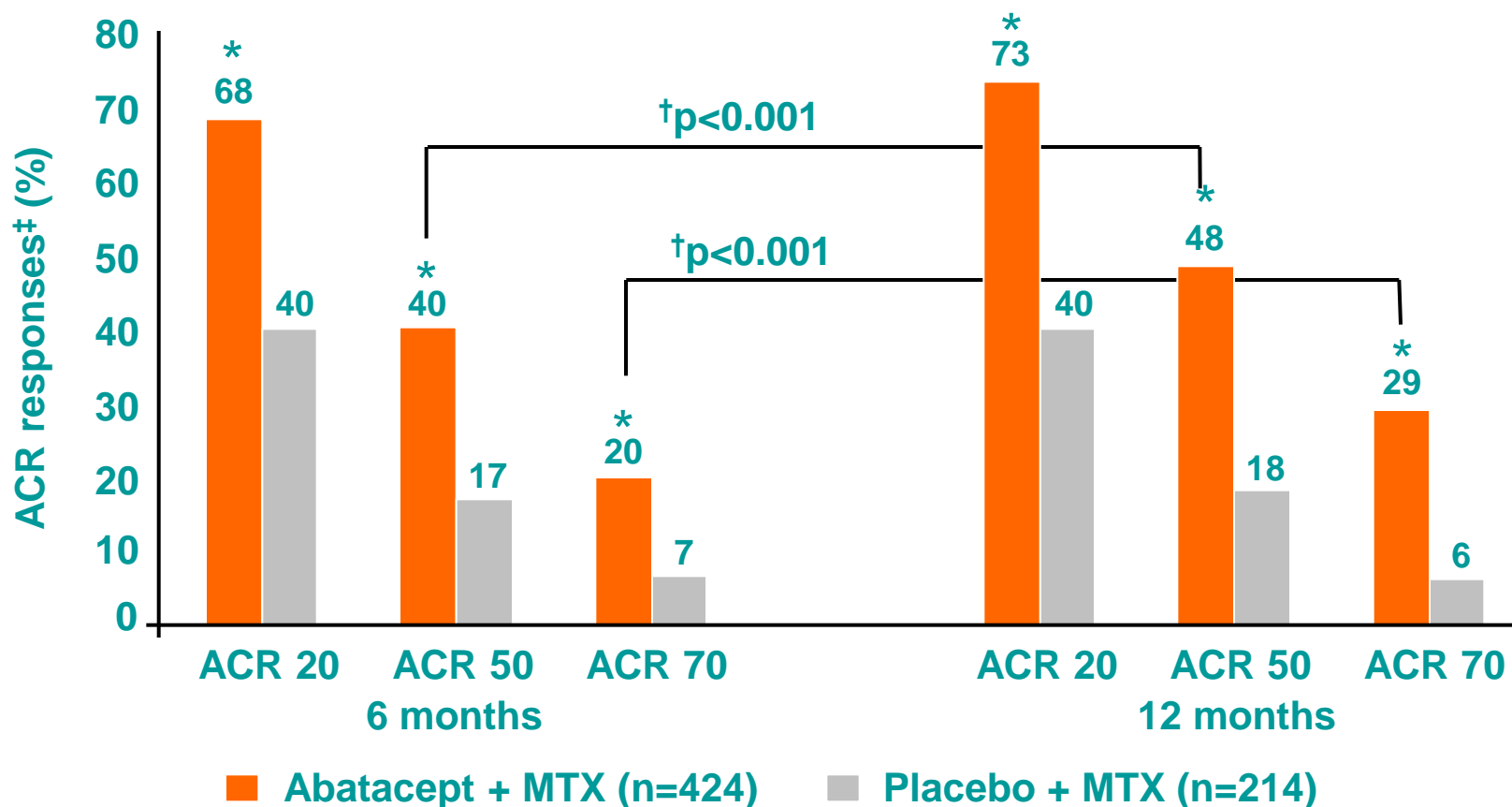
---

**Quality of life outcomes from the ATTAIN trial [33]**

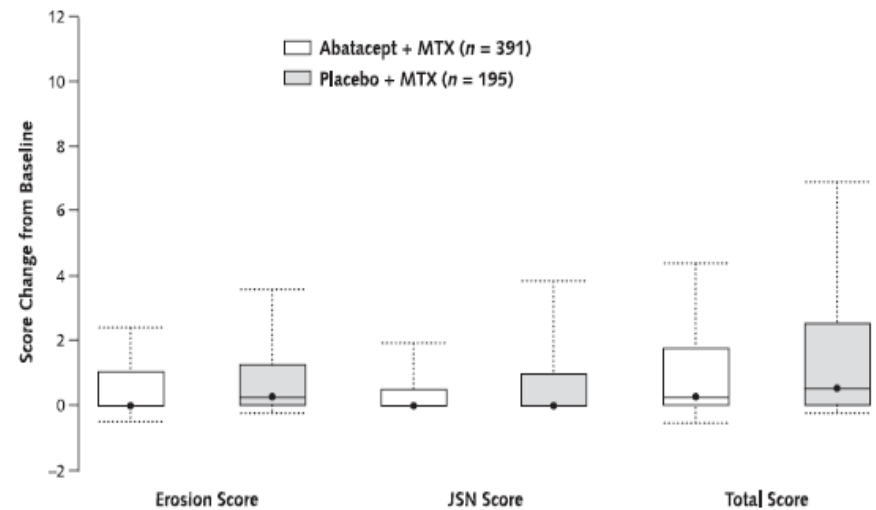
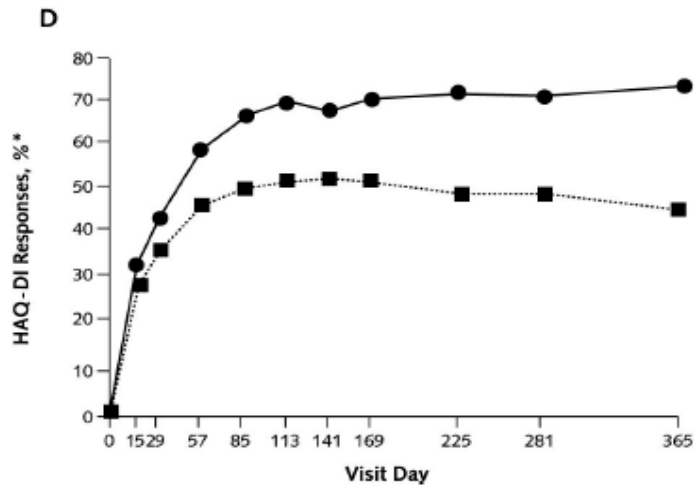
---

	Abatacept (mean change from baseline)	Placebo (mean change from baseline)	<i>P</i> value (abatacept versus placebo)
Physical functioning	5.3	1.2	0.0001
Physical role	6.7	0.8	<0.0001
Pain	8.7	2.2	<0.0001
General health	3.9	0.7	0.0002
Vitality	6.9	1.2	<0.0001
Social functioning	7.4	2.2	<0.0001
Emotional role	6.3	2.0	0.0133
Mental health	4.6	1.1	0.0012
Physical component score	6.5	1.0	<0.0001
Mental component score	5.5	1.7	0.0025
Fatigue VAS	-22.1	-5.3	<0.0001

4. **AIM** : Πολυκεντρική μελέτη αποτελεσματικότητας σε ανθεκτική στην MTX PA (n=652).

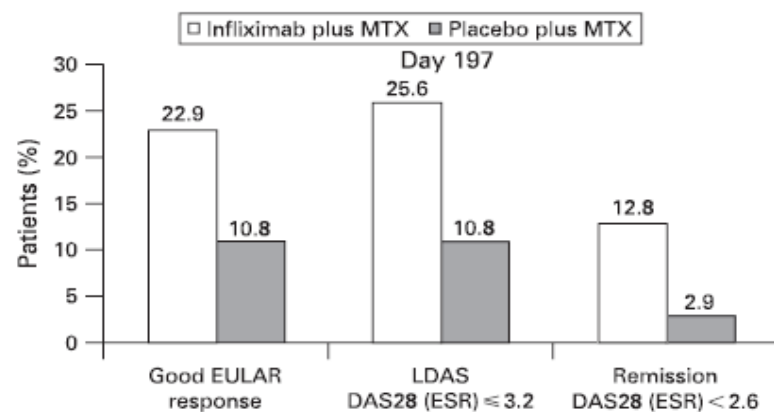
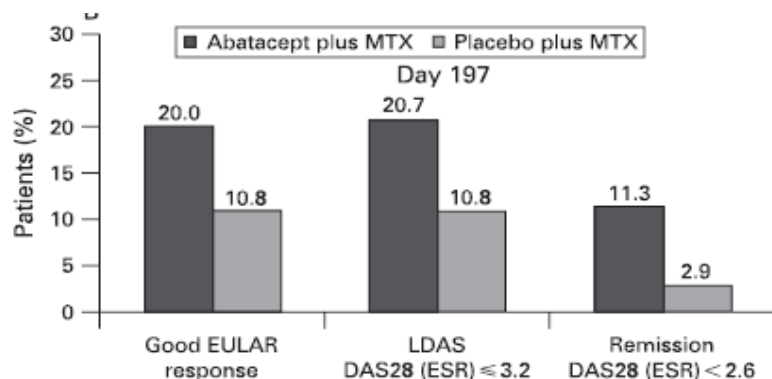
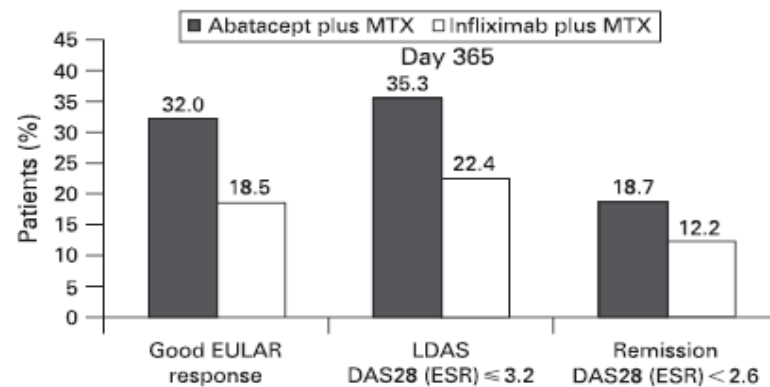
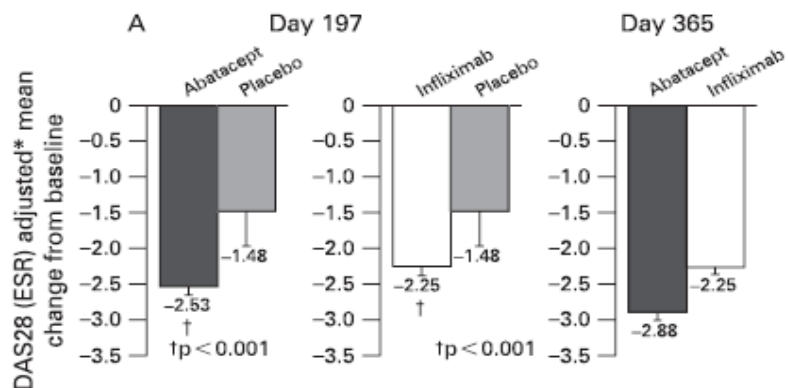


**AIM** (συνέχεια). Βελτίωση λειτουργικότητας και αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης.

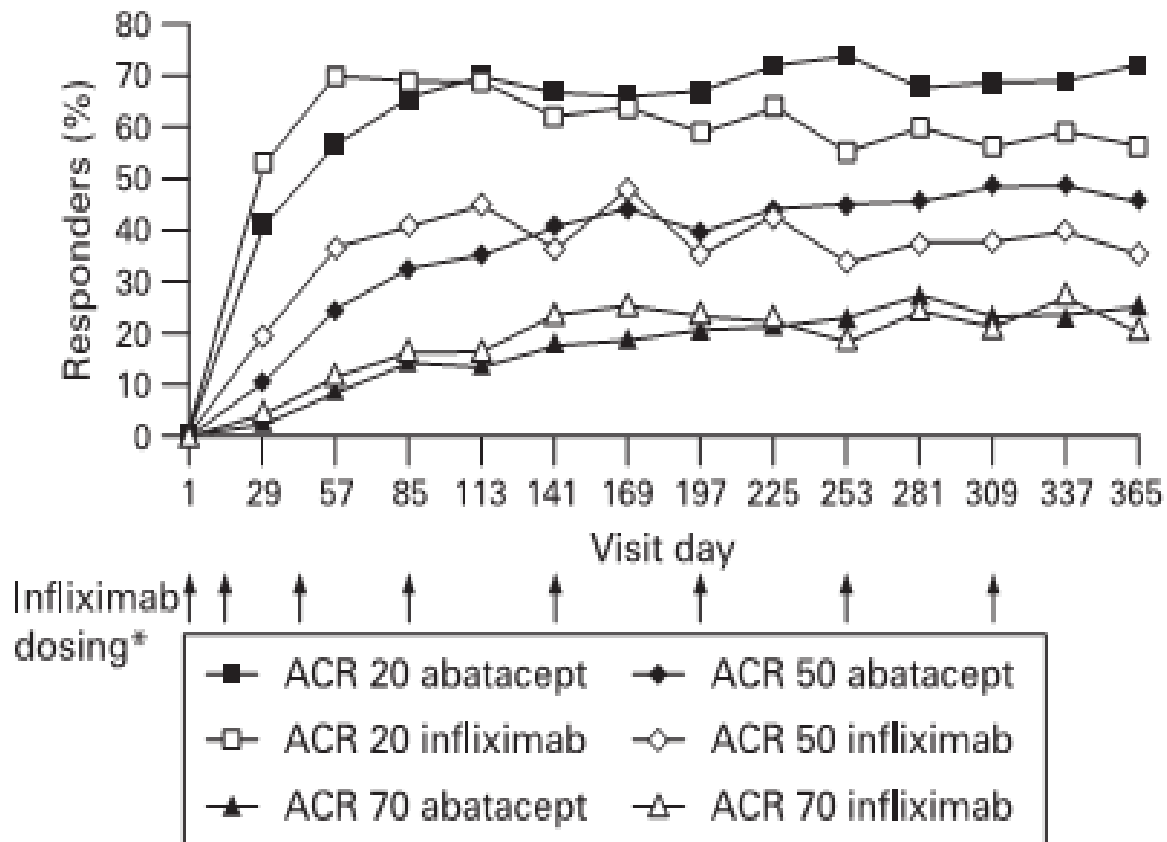


*Kremer JM et al. Ann Intern Med 2006: 865-76*

## 5. Σύγκριση αποτελεσματικότητας Abatacept και Infliximab σε ασθενείς με ΡΑ ανθεκτική σε MTX ( 156,165, ρι 110 ). **ATTEST**



Schiff M et al. Ann Rheum Dis 2008: 1096-103





## Αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης.

Μεγαλύτερη μείωση της εξέλιξης τον 2<sup>ο</sup> χρόνο συγκριτικά με τον 1<sup>ο</sup> (0.46 vs 1.07 )

50% όχι ακτινολογική εξέλιξη στα 2 χρ.

Το 79% όσων δεν είχαν ακτινολογική εξέλιξη τον 1<sup>ο</sup> χρ. συνέχισαν να μην έχουν και τον 2<sup>ο</sup>. Το 45% αυτών με ακτιν. εξέλιξη τον 1<sup>ο</sup> χρόνο σταμάτησε να έχει τον 2<sup>ο</sup>.

Από το PLB group, με ακτινολογική εξέλιξη τον 1<sup>ο</sup> χρ. 53% σταμάτησε να έχει τον 2<sup>ο</sup>.

*Genant HK et al. Ann Rheum Dis 2008:1084-89*

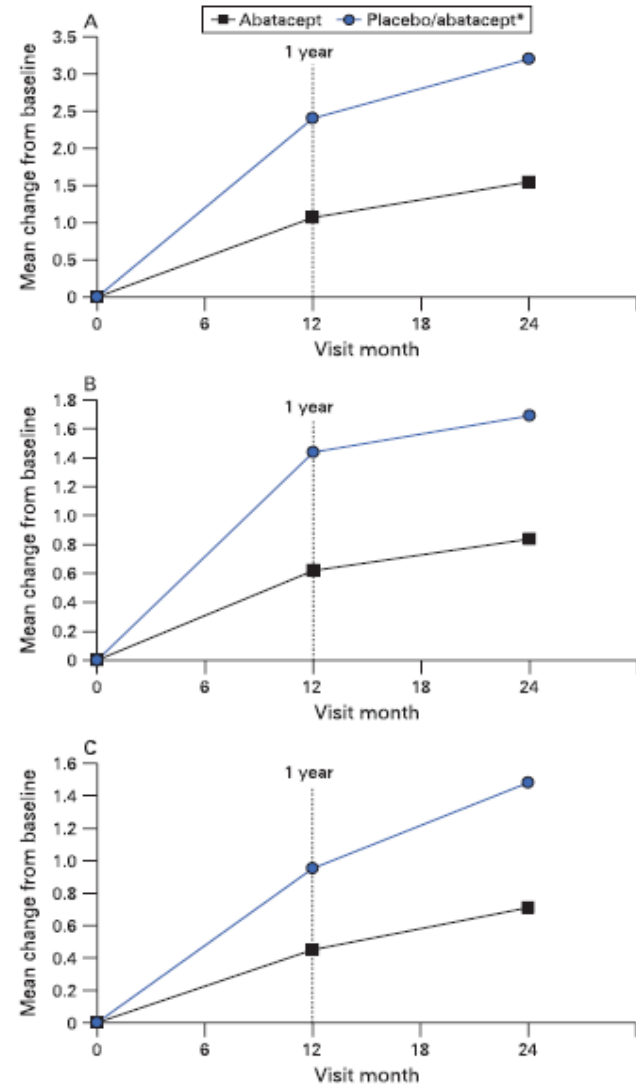
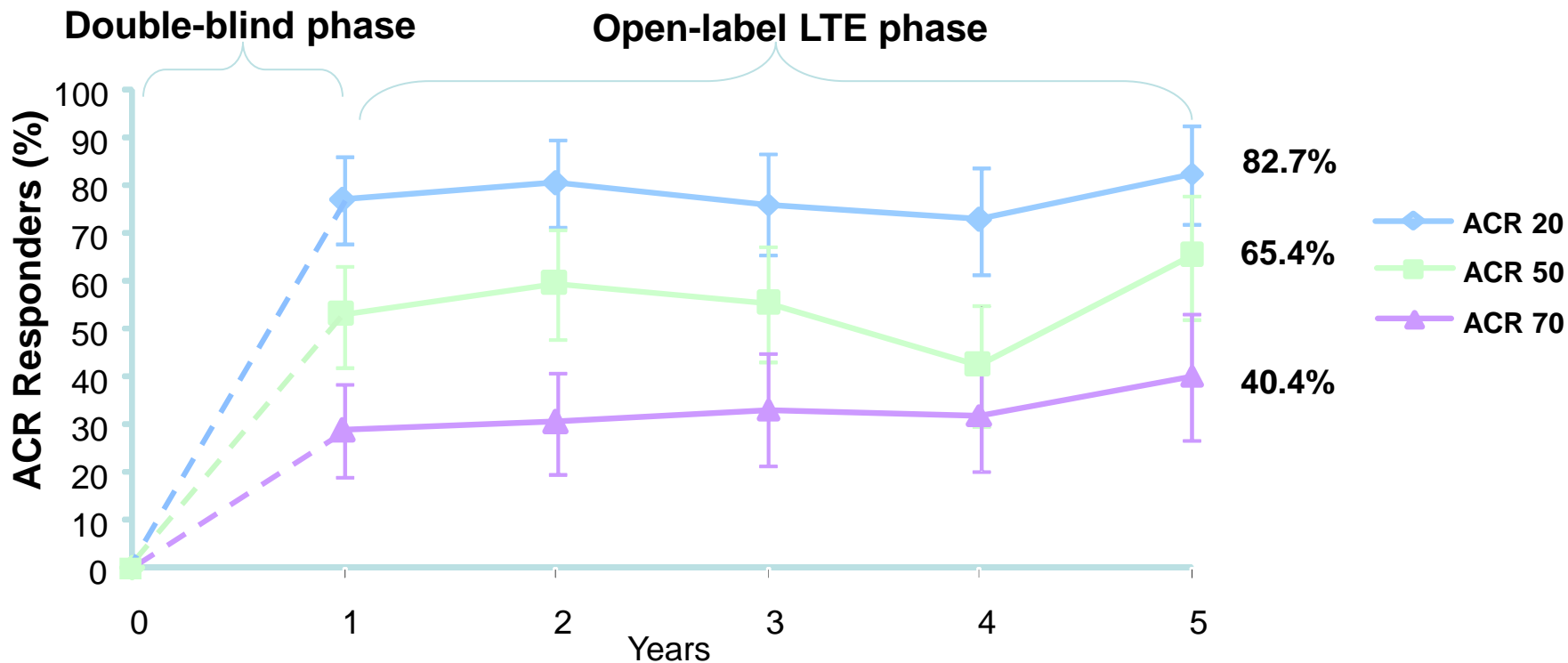


Figure 2 Mean change from baseline in total (A), erosion (B) and joint space narrowing (C) Genant-modified Sharp scores for patients at 12 months and 2 years. \*Placebo patients were switched to abatacept after 12 months. All patients received background methotrexate.

## Διατήρηση αποτελεσματικότητας στα 5 χρόνια ....



Response rates of the double-blind period (0–12 months) are not shown

## Στα 7 χρόνια ...

...από τους 85 ασθενείς που μπήκαν στην LTE, 52% συνέχιζαν το Orencia. 65.7% LDA, 51.5% DAS28 remission, 51,4% ACR70. Διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας 11% και λόγω παρενεργειών 19.2%. Όχι αύξηση της συχνότητας των ΑΕ με τον χρόνο...<sup>1</sup>

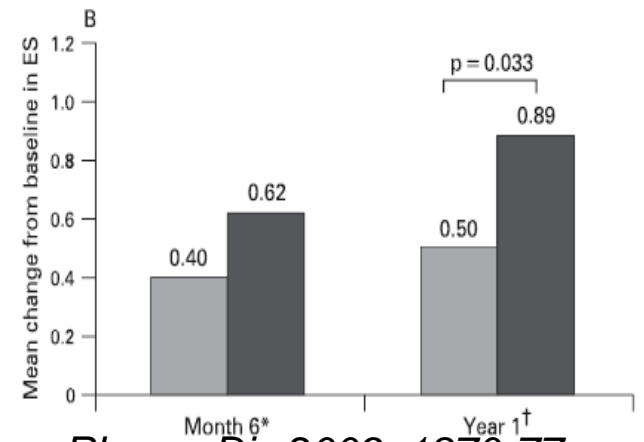
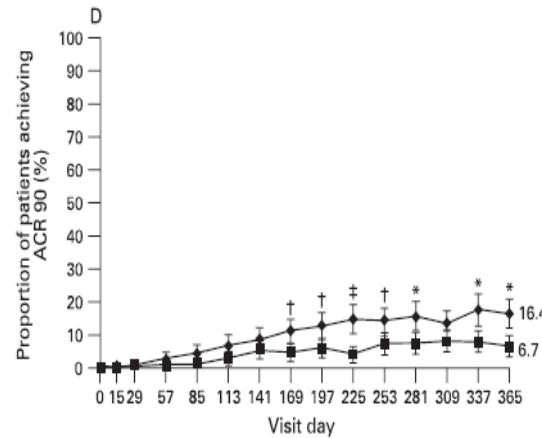
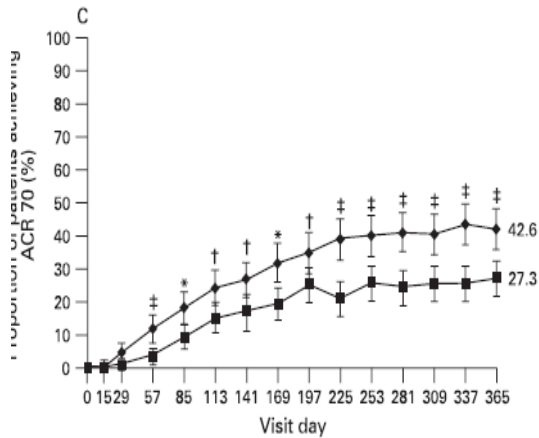
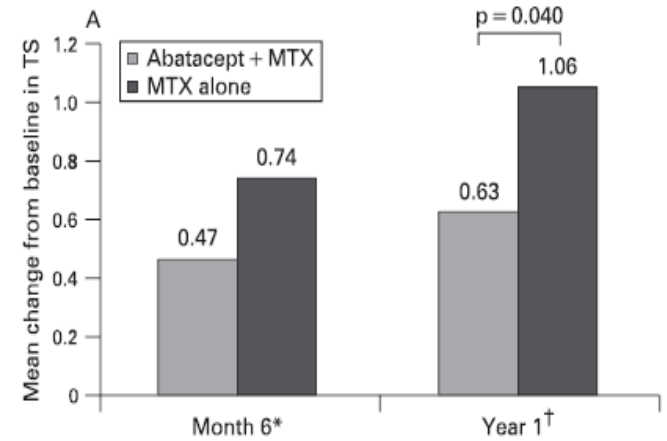
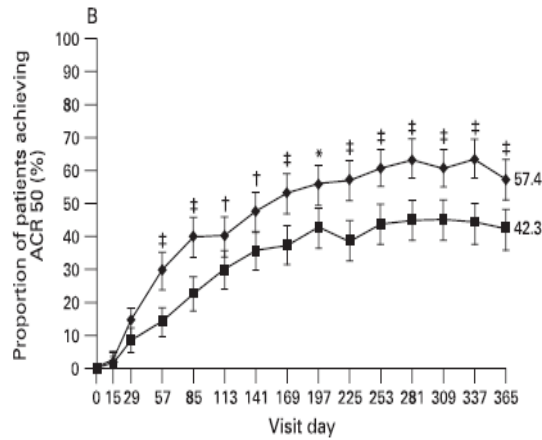
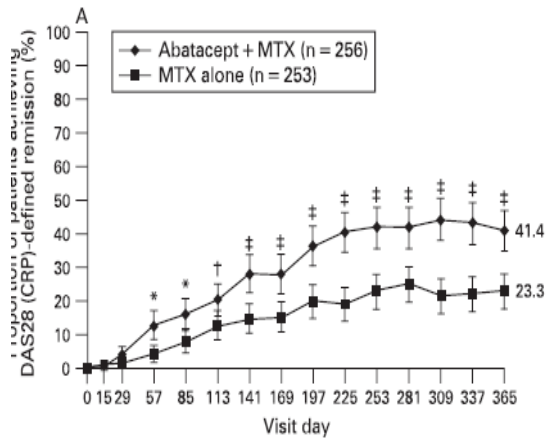
AIM trial LTE (5 χρόνια – 70.4% των ασθενών 266/378)

ACR20:83.6%, ACR50: 61.1%, ACR70: 39.6%. DAS28 remission 33.7%. Αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης συνέχιζε και στον 5<sup>ο</sup> χρόνο  
Προφίλ ασφάλειας ίδιο με την αρχική φάση...<sup>2</sup>

1. *Westhovens R et al. EULAR 2009: abstract FRIO108*

2. *Kremer JM et al. EULAR 2009 : abstract 1065*

# Abatacept σε MTX naive patients ( με κακούς προγνωστικούς δείκτες)



Westhovens R et al. Ann Rheum Dis 2009: 1870-77

# Overview of Patients with Adverse Events or Infections in double blind, Controlled Study Periods Δεδομένα ασφάλειας από τις μελέτες

	Number (%) of patients	
	Abatacept n=1955	Placebo n=989
<b>Adverse Drug Reactions (ADR)</b>	<b>1020 (52.2)</b>	<b>456 (46.1)</b>
<b>Discontinuation due to ADR</b>	<b>67 (3.4)</b>	<b>22 (2.2)</b>
<b>Serious ADR Infections*</b>	<b>36 (1.8)</b>	<b>10 (1.0)</b>
<b>Infections at least possibly related to treatment</b>	<b>454 (23.2)</b>	<b>193 (19.5)</b>

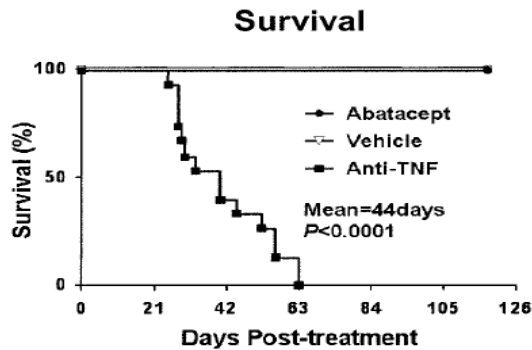
Serious infections\* reported in at least one patient treated with abatacept (0.05% of patients) included the following: pneumonia; bronchitis; cellulitis; acute pyelonephritis; urinary tract infection; diverticulitis, intestinal abscess; localised infection; skin abscess; musculoskeletal infections; sepsis; empyema; hepatitis E; and tuberculosis

**ASSURE study** ( μελέτη επικεντρωμένη στην ασφάλεια. 1441 ασθ.  
για 12 μήνες )

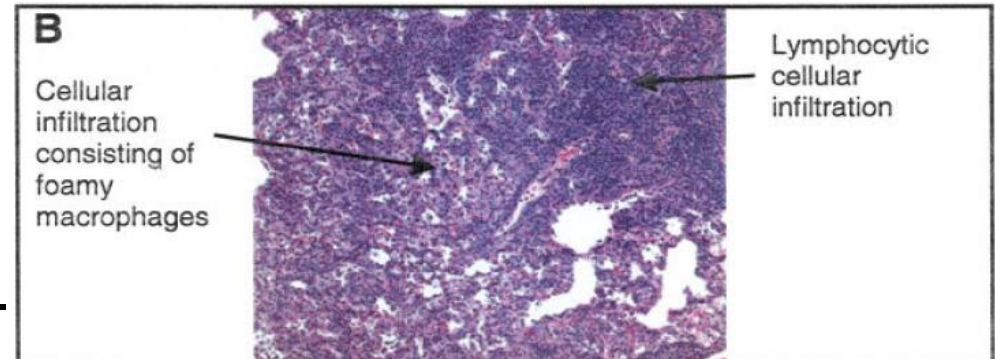
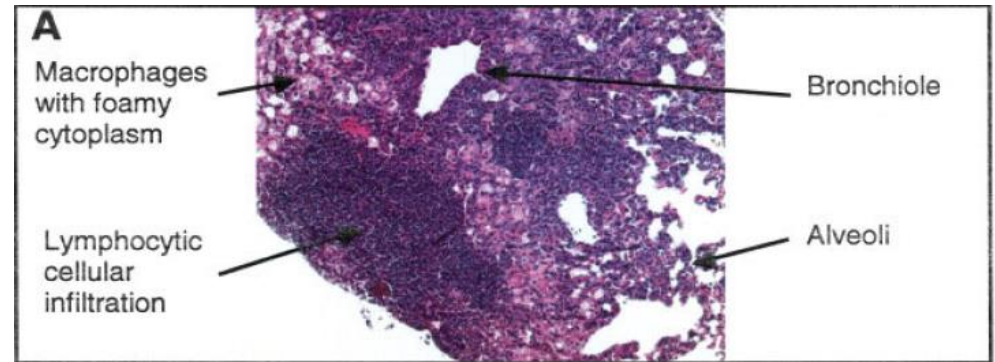
Number of events (%)	Abatacept plus nonbiologic DMARD (n = 856)	Placebo plus nonbiologic DMARD (n = 418)	Abatacept plus biologic DMARD (n = 103)	Placebo plus biologic DMARD (n = 64)
Death	5 (0.6)	4 (1.0)	0	0
Total adverse events	768 (89.7)	360 (86.1)	98 (95.1)	57 (89.1)
Serious adverse events	100 (11.7)	51 (12.2)	23 (22.3)	8 (12.5)
Discontinuations because of adverse events	43 (5.0)	18 (4.3)	9 (8.7)	2 (3.1)
Serious infection	22 (2.6)	7 (1.7)	6 (5.8)	1 (1.6)
Neoplasm (benign/malignant)	27 (3.2)	16 (3.8)	7 (6.8)	1 (1.6)

*Weinblatt M et al. Arthritis Rheumatism 2006: 2807-16*

## Abatacept και TB ( C57BL/6 mice )<sup>1</sup>



Ο κίνδυνος εμφάνισης ή επανενεργοποίησης TB άγνωστος. Σποραδικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί. Συνιστάται προληπτικός έλεγχος.<sup>2</sup>



1. Bigbee CL et al. *Arthritis Rheumatism* 2007: 2557-65

2. Furst DE et al. *Ann Rheum Dis* 2010(suppl 1): i2-i24



Ασφάλεια και ανοχή του Abatacept- γενικές διαπιστώσεις από την μέχρι τώρα χρήση του:

- Καλά ανεκτό και ασφαλές
- Κεφαλαλγία και ρινοφαρυγγίτιδα οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Αντίδραση στην έγχυση σπάνια (<1%)
- Συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων χαμηλή, αλλά μεγαλύτερη από placebo.
- Όχι αύξηση συχνότητας νεοπλασιών
- Χαμηλή συχνότητα εμφάνισης anti-abatacept abs (1.4%)
- Όχι αυτοάνοσα φαινόμενα.

## Συμπεράσματα:

- Το Abatacept είναι το πρώτο φάρμακο που καταστέλλει την αυτο-ανοσία μέσω της παρέμβασής του στην συνδιέγερση του T κυττάρου. Προστίθεται στο οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση της βαριάς RA.
- Είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, αλλά και στην βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής.
- Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται μέσα σε 12-16 εβδομάδες και συνεχίζουν να βελτιώνονται στη διάρκεια των επόμενων 12 μηνών (Ένα ποσοστό ανταποκρίνεται στις 2-4 εβδομάδες) .
- Η αποτελεσματικότητά του διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη.
- Προς το παρόν αποτελεί επιλογή δεύτερης γραμμής ( μετά αποτυχία anti-TNFα ) , αλλά η θέση του στον αλγόριθμο μπορεί να αλλάξει.
- Η κλινική χρήση του θα αποσαφηνίσει περισσότερο τα δεδομένα της ασφάλειάς του...