

# Αποτελεσματικότητα βιολογικών παραγόντων

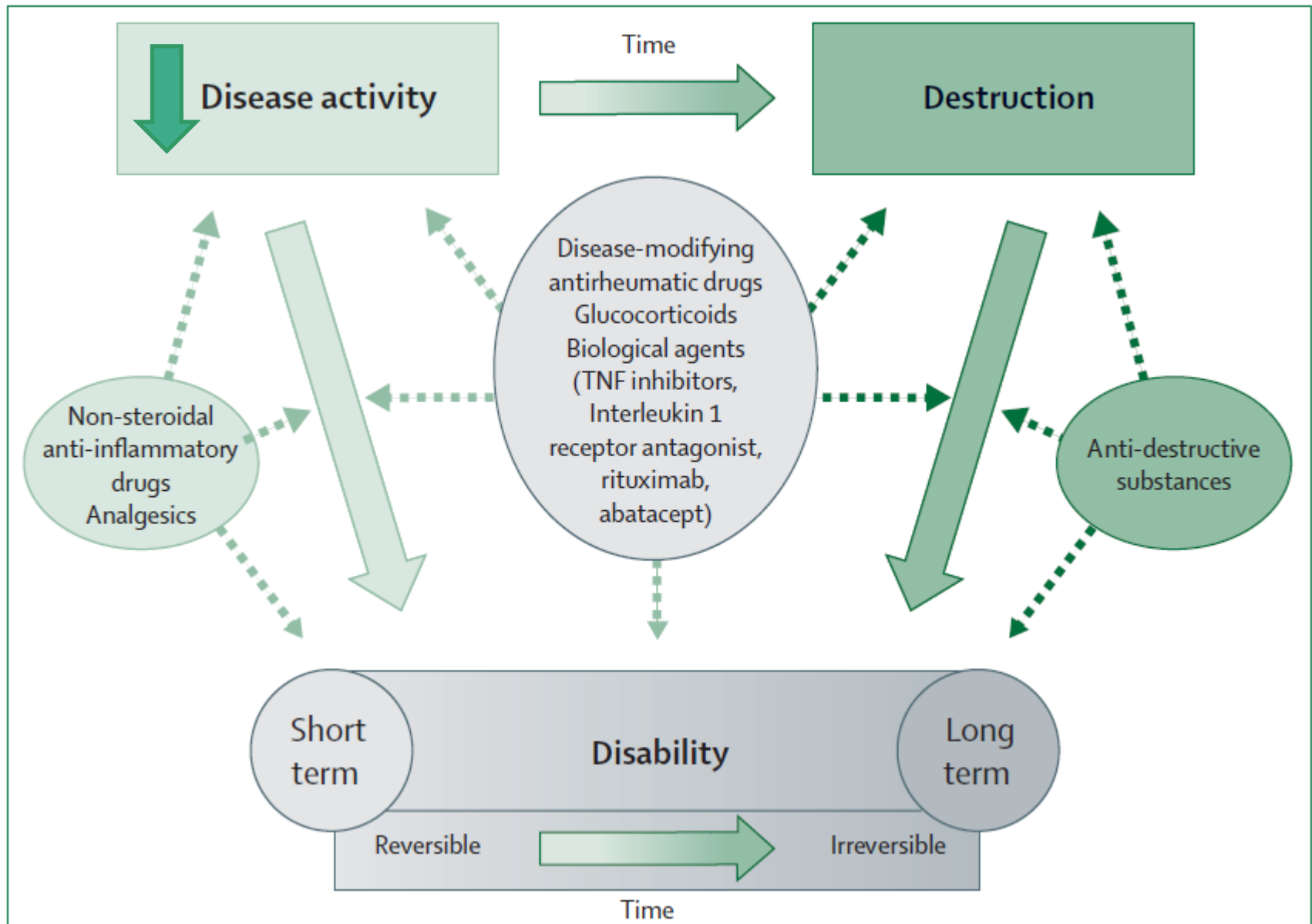
Γιάννης Πάκας  
Ρευματολόγος

# **Σύγκρουση συμφερόντων**

## **Conflict of interest**

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

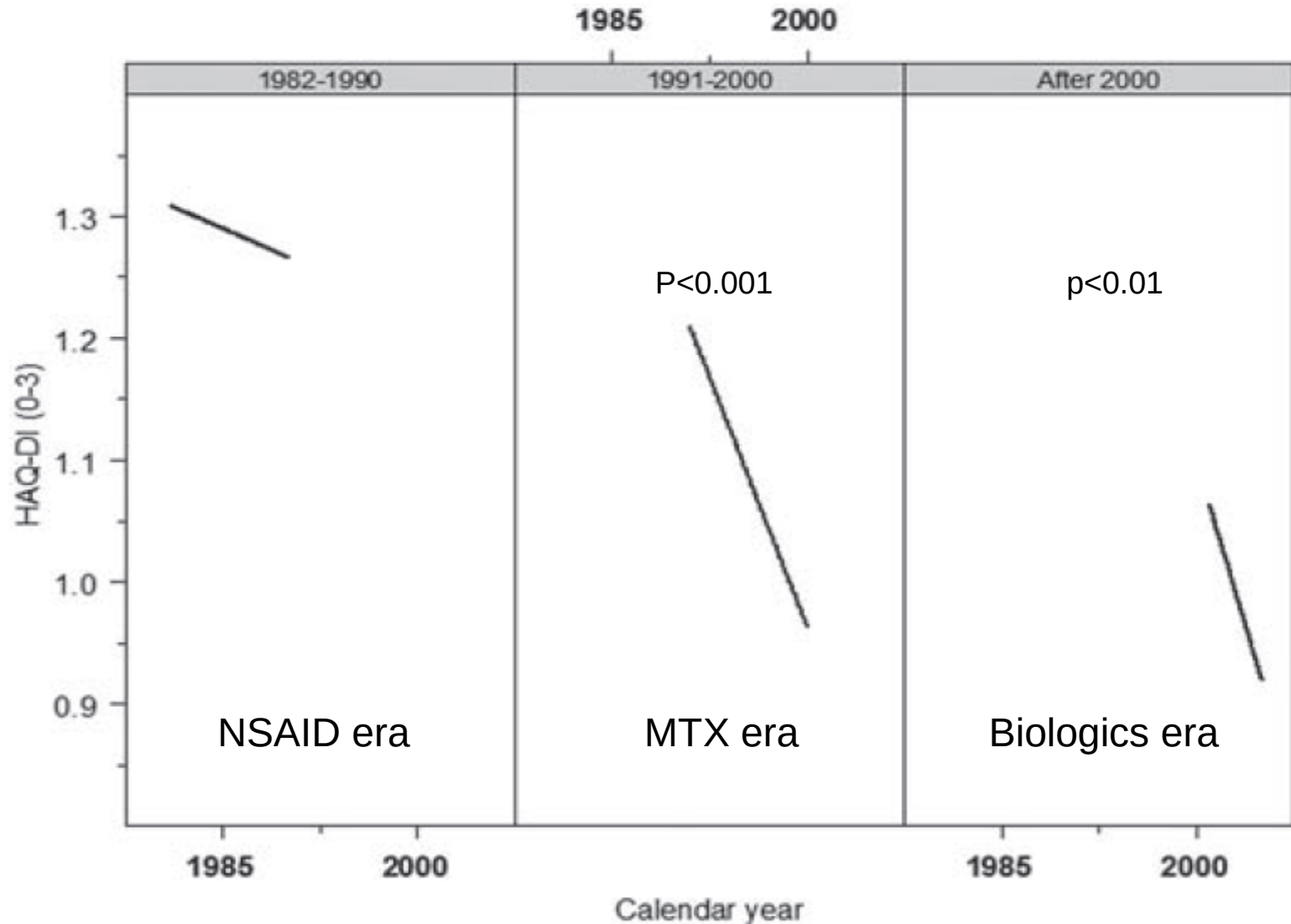
# RA: παθολογοφυσιολογικές αλληλεξαρτήσεις



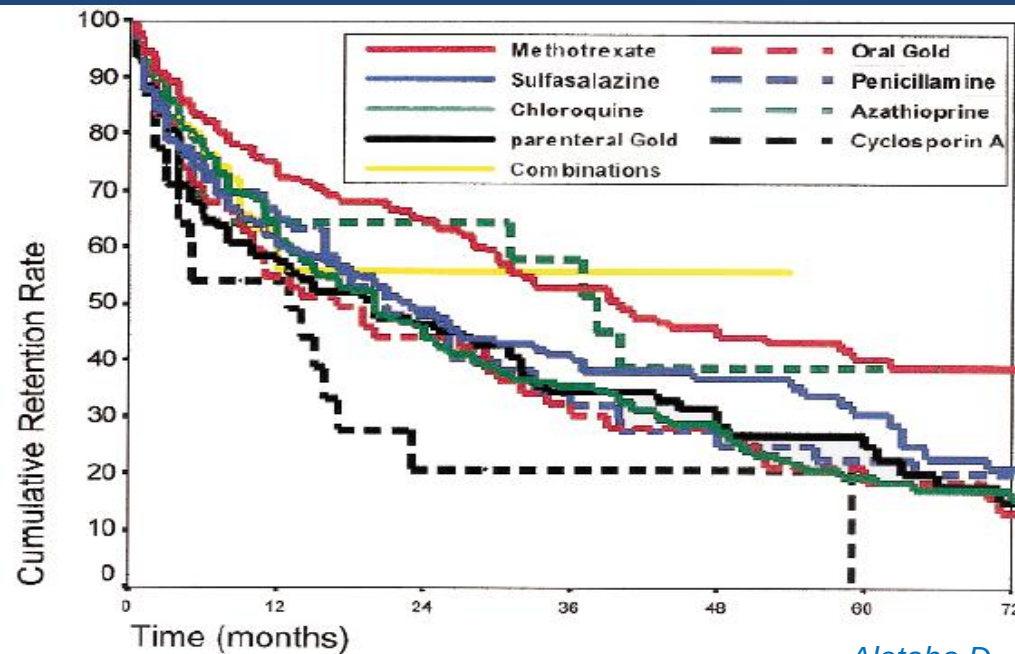
# Εξέλιξη του HAQ-DI στη PA μακροχρονίως

**ARAMIS chronic disease database(USA, Canada)**

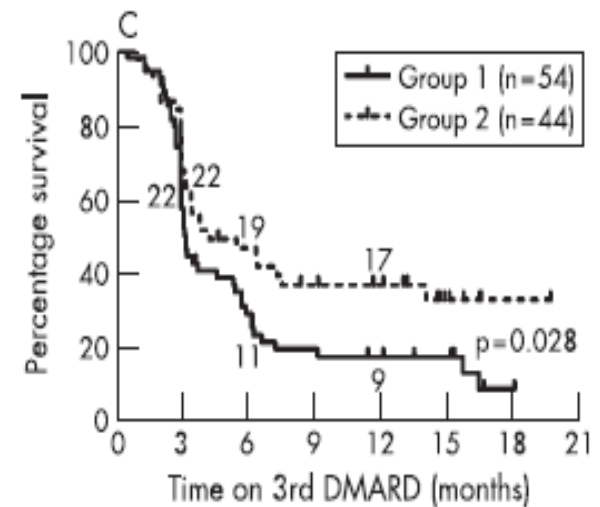
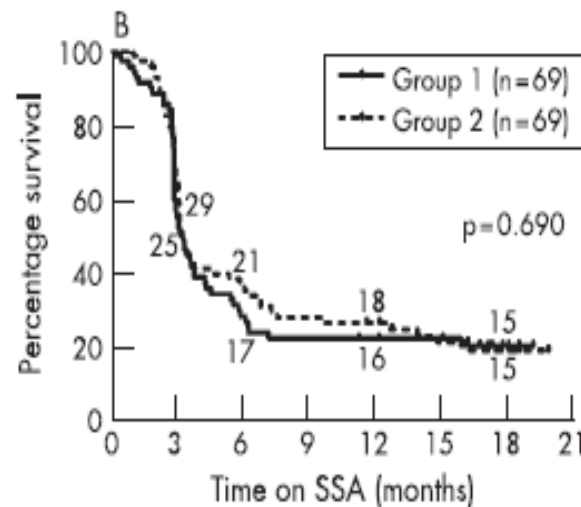
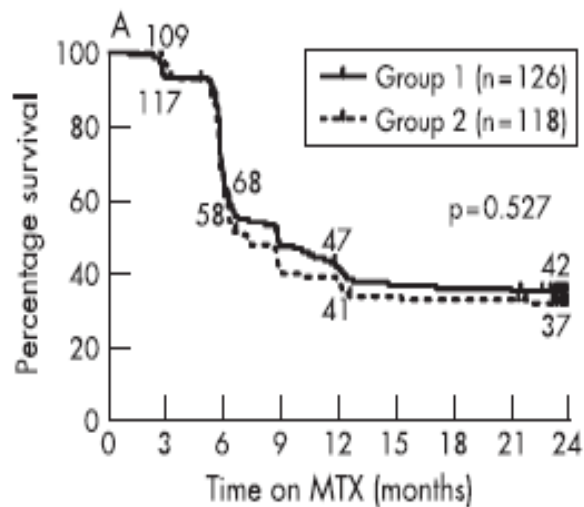
**Προοπτική μακροχρόνια ανάλυση σε ασθενείς με PA(n=4651)**



# Επιβίωση DMARDS στη ΡΑ



*Aletaha D, J Rheumatol 2002; 29: 1631*



*Van der Kooij SM, Ann Rheum Dis 2007; 66: 1356*

# Επιβίωση Βιολογικών παραγόντων στη ΡΑ

## Δεδομένα από Registries

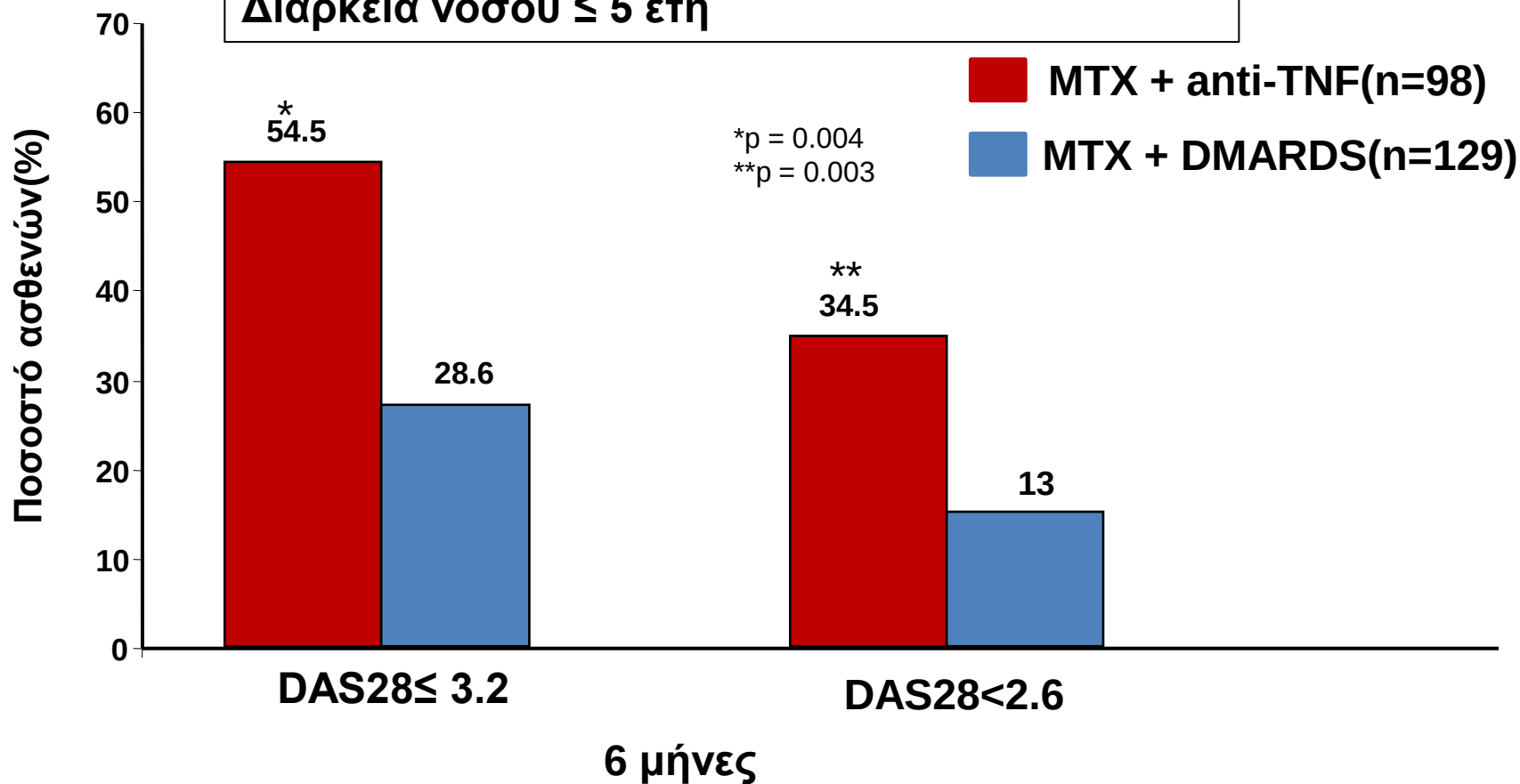
|        |  HUMIRA®<br>adalimumab |  Enbrel®<br>etanercept |  Remicade®<br>INFLIXIMAB | Διάρκεια<br>θεραπείας |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| SSTAG  |                                                                                                         | 65%**                                                                                                    | 36%                                                                                                         | 5 έτη                 |
| DANBIO | 52%*                                                                                                    | 56%*                                                                                                     | 41%                                                                                                         | 4 έτη                 |
| SCQM   | 66%*                                                                                                    | 65%*                                                                                                     | 58%                                                                                                         | 2 έτη                 |
| DREAM  | 78%#                                                                                                    | 79% <sup>^</sup>                                                                                         | 69%                                                                                                         | 1 έτος                |
| BSRBR  | 70%                                                                                                     | 71%                                                                                                      | 58%                                                                                                         | 6 μήνες               |

\*\*p< 0,001   \* p<0,0001   # p=0,049   ^p=0,024

# Επί αποτυχίας Μεθοτρεξάτης: MTX + DMARDs vs MTX + anti-TNF

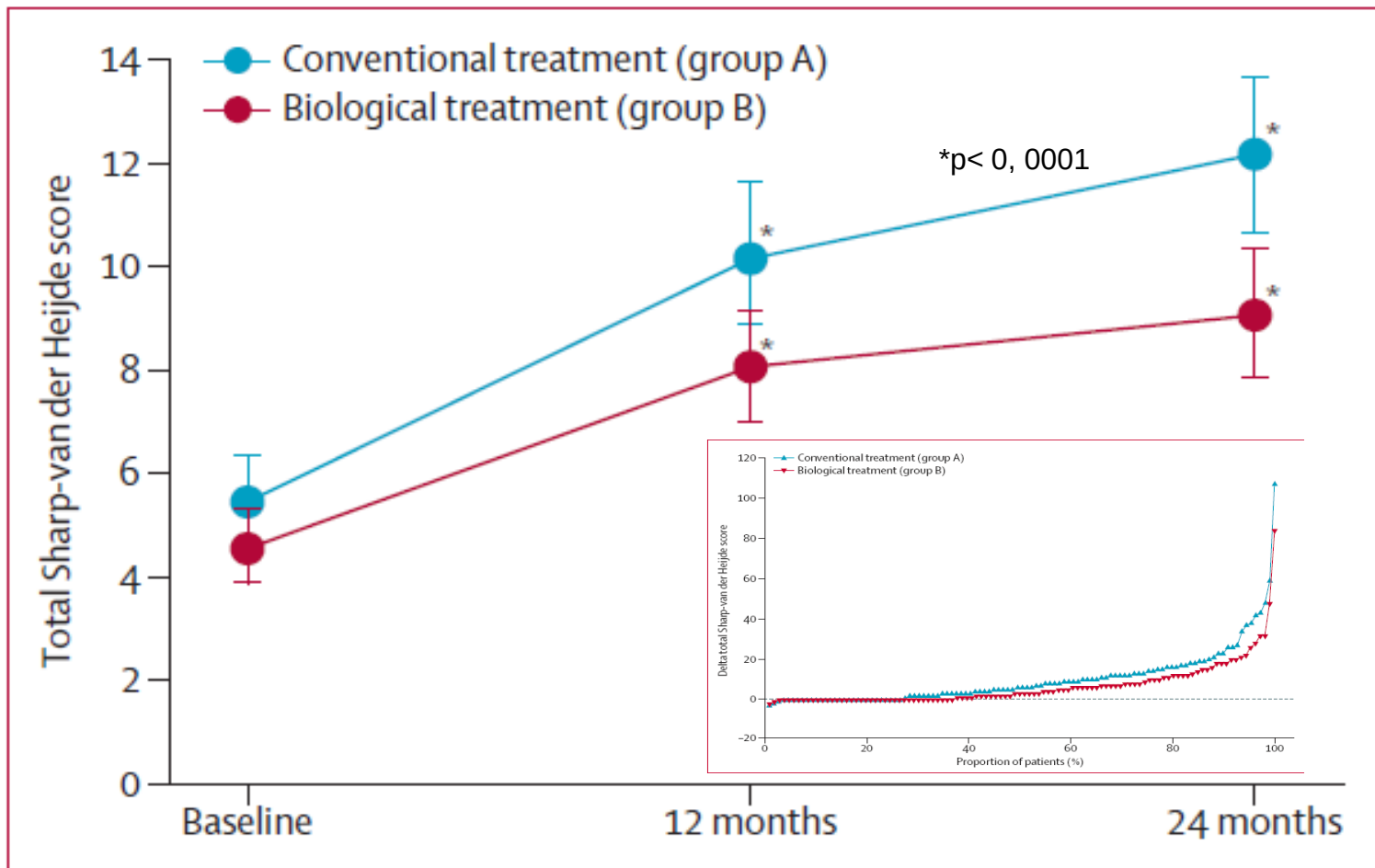
NOR-DMARD registrer

Προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης  
Διάρκεια νόσου  $\leq 5$  έτη



# SWEFOT study(early RA MTX IR): (MTX + HCQ + SSZ) vs (INF + MTX)

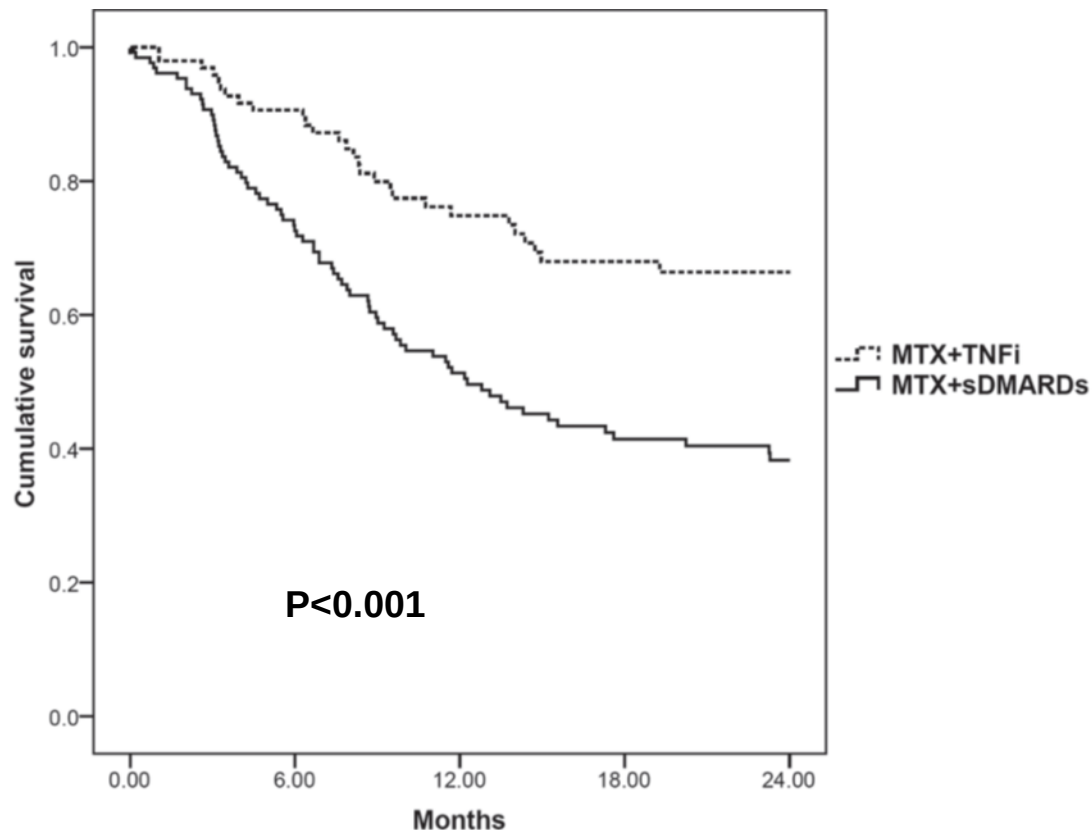
Αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης με anti-TNF



# Επιβίωση θεραπείας στη ΡΑ

## DMARDs vs anti-TNF

Η προσθήκη του αντιTNF πετυχαίνει μεγαλύτερη επιβίωση θεραπείας



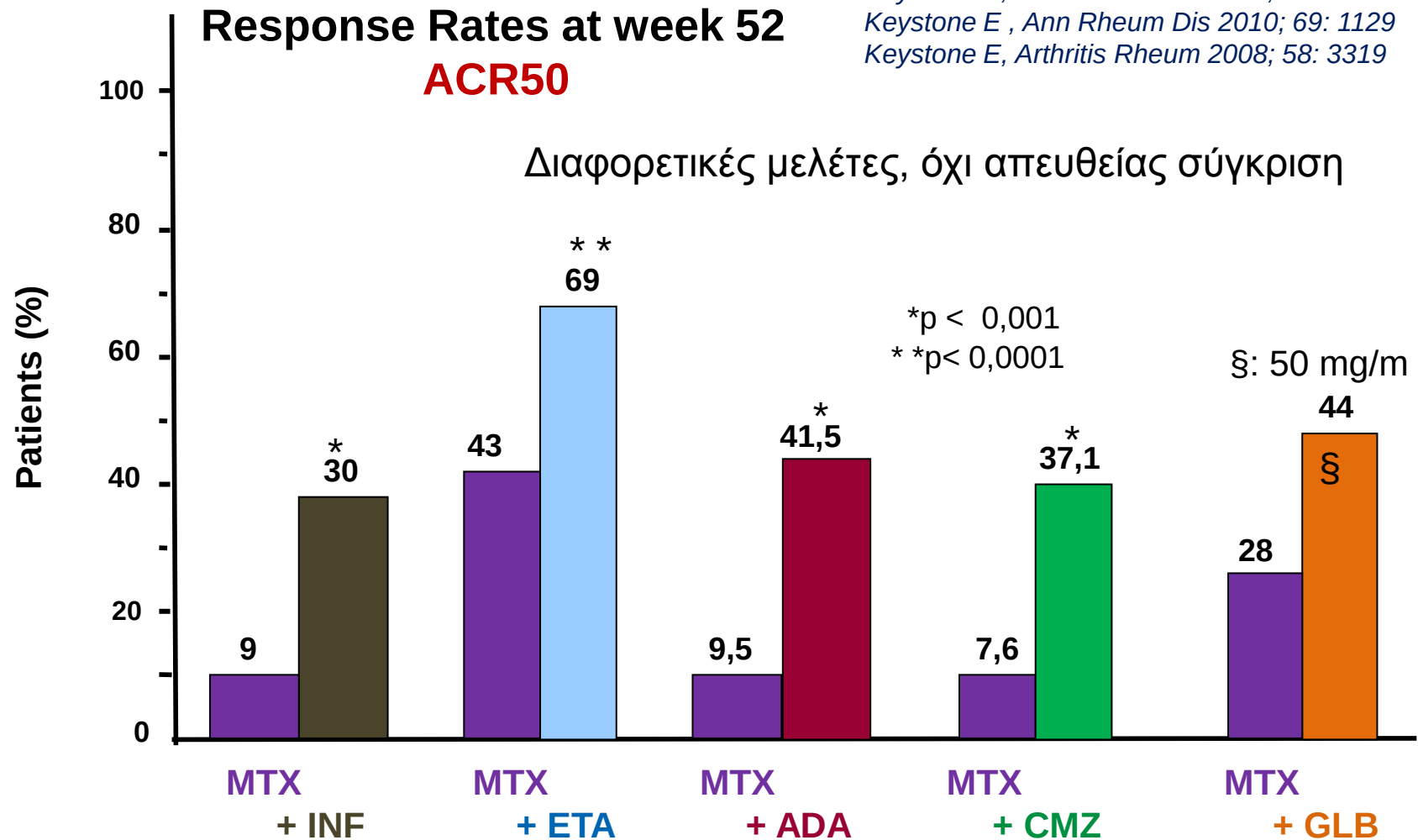
Number of patients at risk:

| Months        | 0   | 3   | 6  | 12 | 18 | 24 |
|---------------|-----|-----|----|----|----|----|
| MTX + TNFi    | 98  | 93  | 82 | 56 | 47 | 37 |
| MTX + sDMARDs | 129 | 115 | 91 | 60 | 43 | 36 |

# Anti-TNFα στην εγκατεστημένη ΡΑ

## Κλινική ανταπόκριση

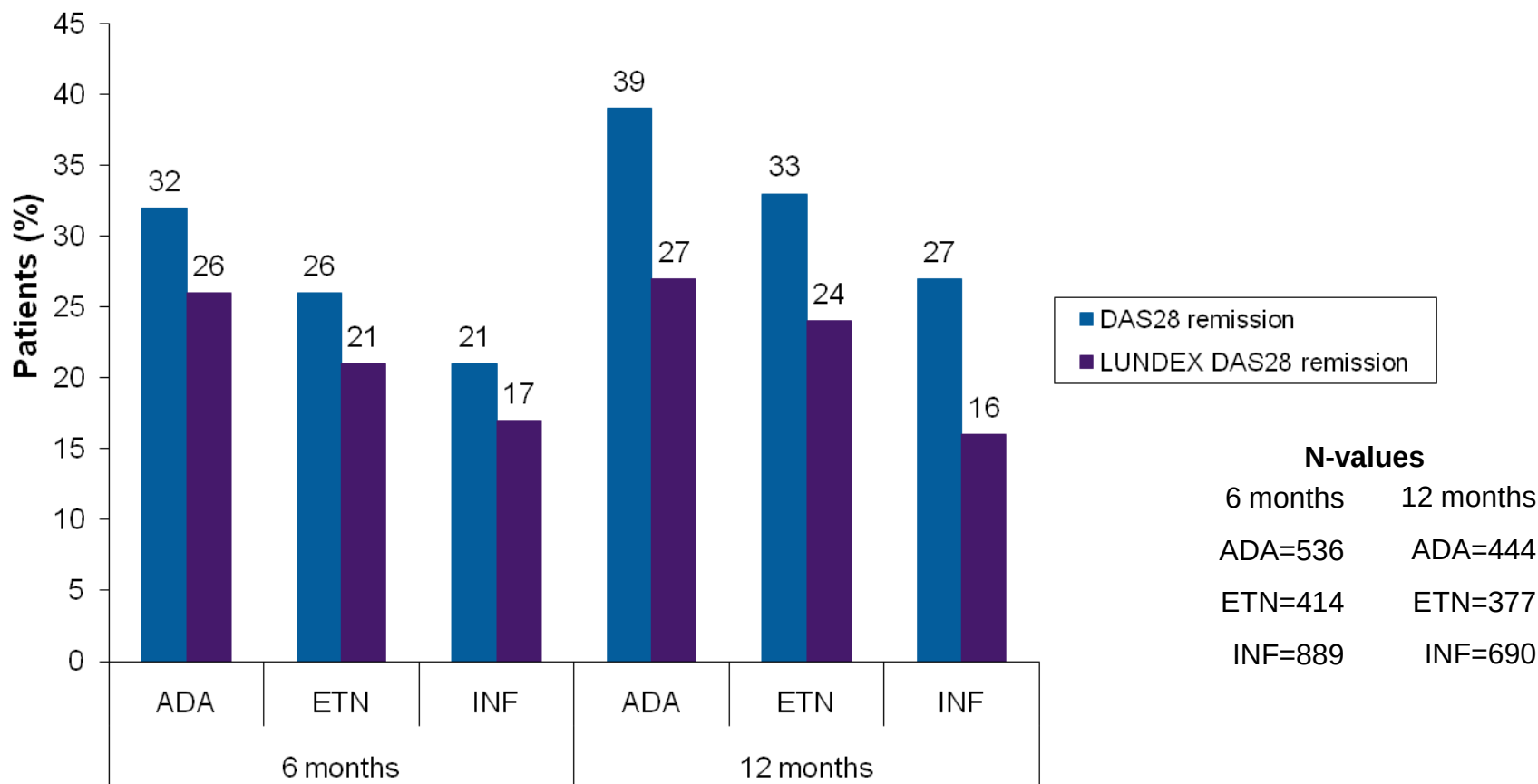
Lipsky PE, N ENGL J Med 2000; 343: 1594  
Klresgog L, Lancet 2004; 363: 675  
Keystone E, Arthritis Rheum 2004; 50: 1400  
Keystone E, Ann Rheum Dis 2010; 69: 1129  
Keystone E, Arthritis Rheum 2008; 58: 3319



# DANBIO Registry: direct comparison and efficacy and adherence between anti-TNFs in RA



## DAS28 remission rates at 6 and 12 months

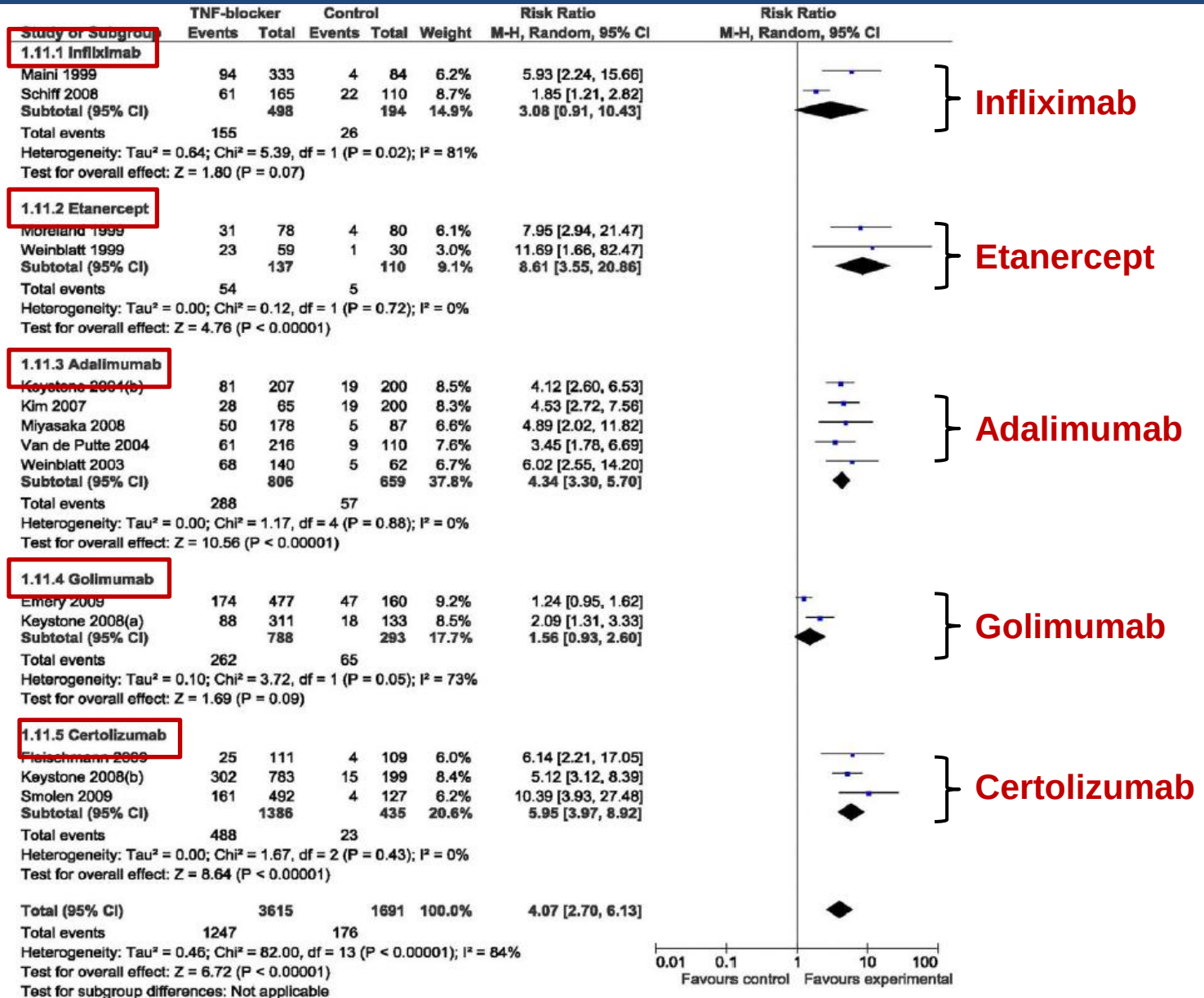


$P < 0.0001$  at 6 and 12 months across the 3 agents for both corrected and uncorrected comparison

LUNDEX-corrected responses were calculated as follows:

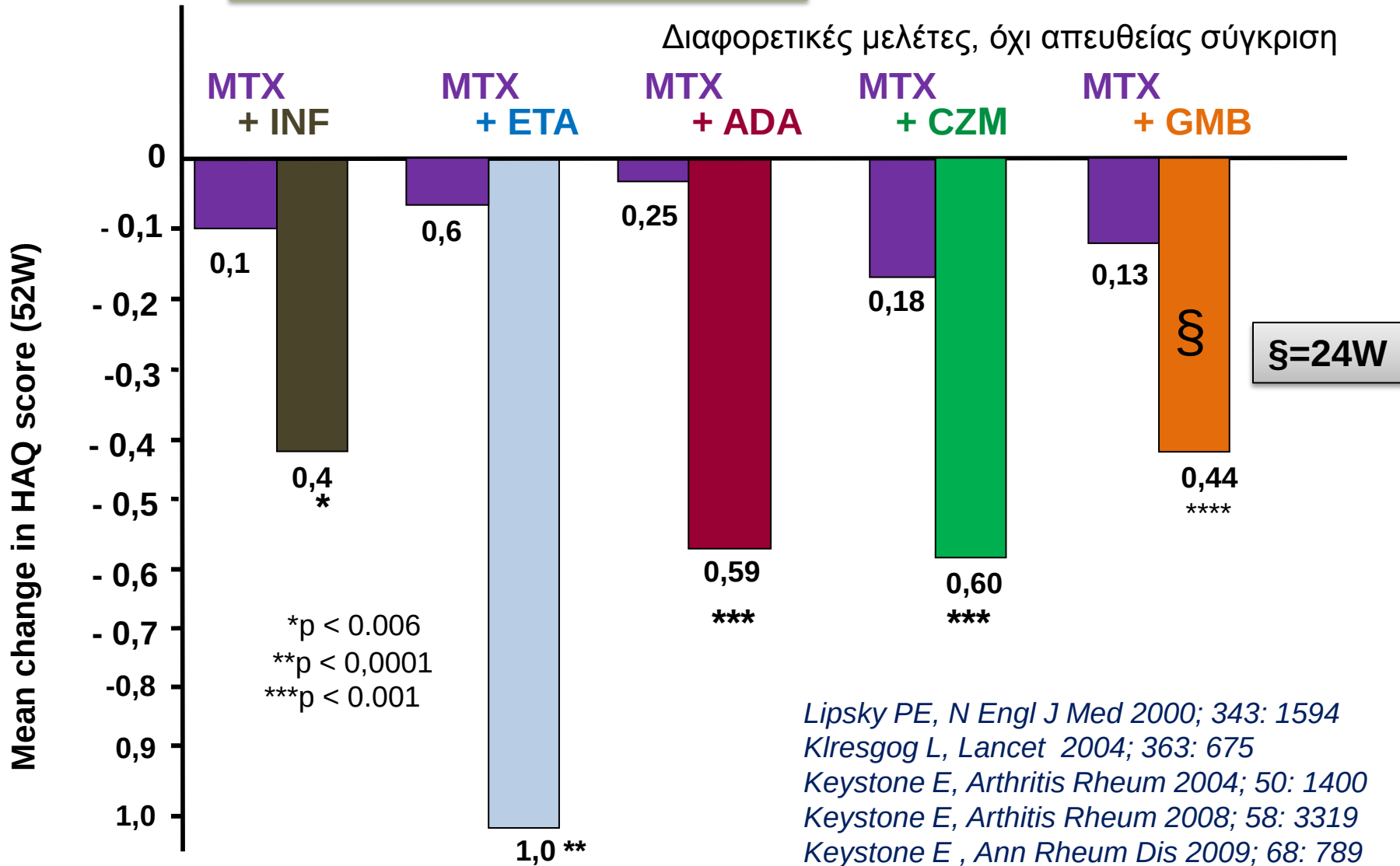
(fraction of starters still in the study after x months) x (fraction responding at x months)

# Anti-TNFα στην εγκατεστημένη RA : Κλινική ανταπόκριση ACR50 (Μετανάλυση)



# Anti-TNFα στην εγκατεστημένη ΡΑ: Λειτουργική ικανότητα (HAQ score)

## Response Rates at week 52

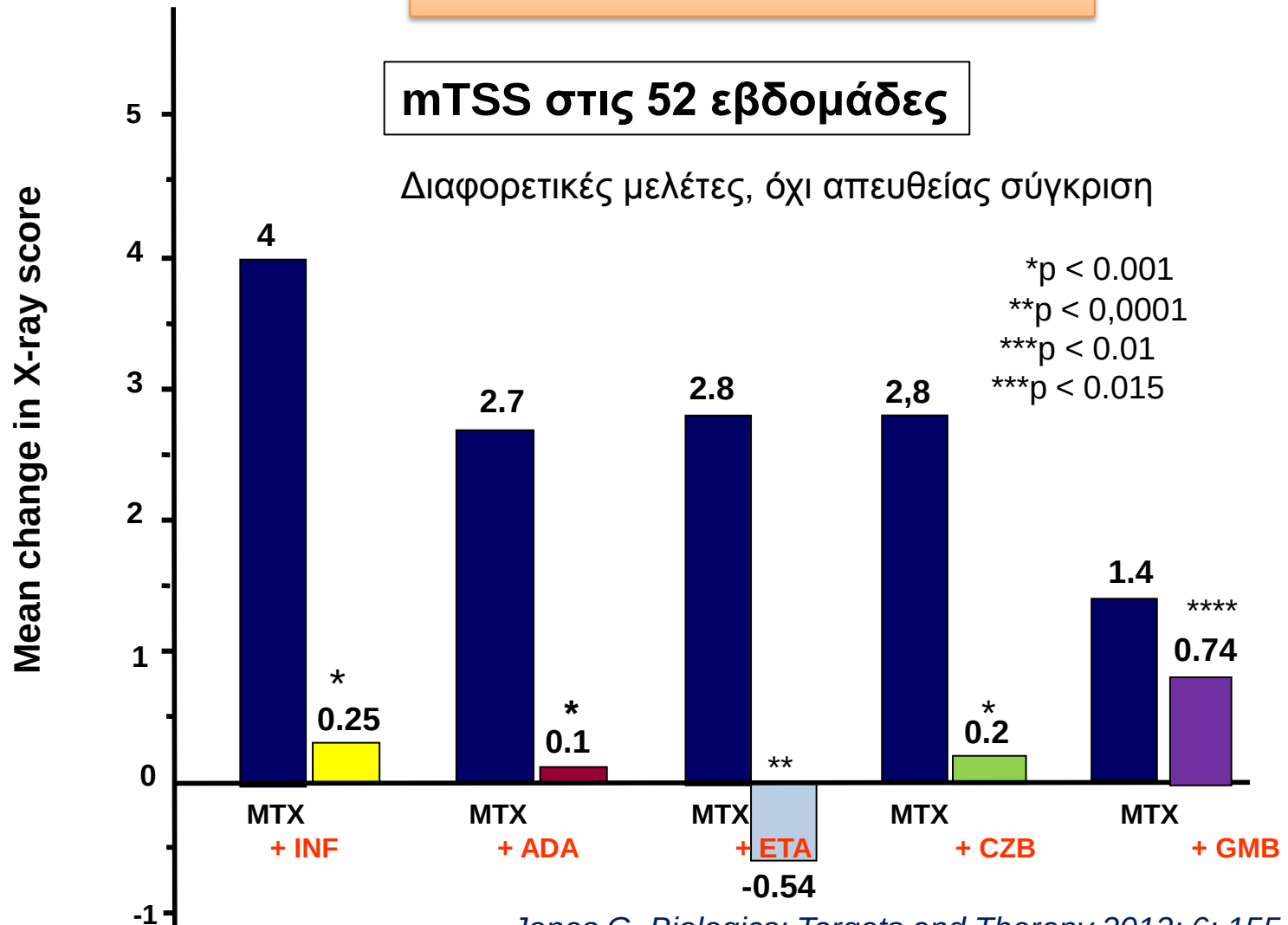


# Anti-TNFα στην εγκατεστημένη ΡΑ: Ακτινολογικά δεδομένα

## MTX vs anti-TNFα + MTX

mTSS στις 52 εβδομάδες

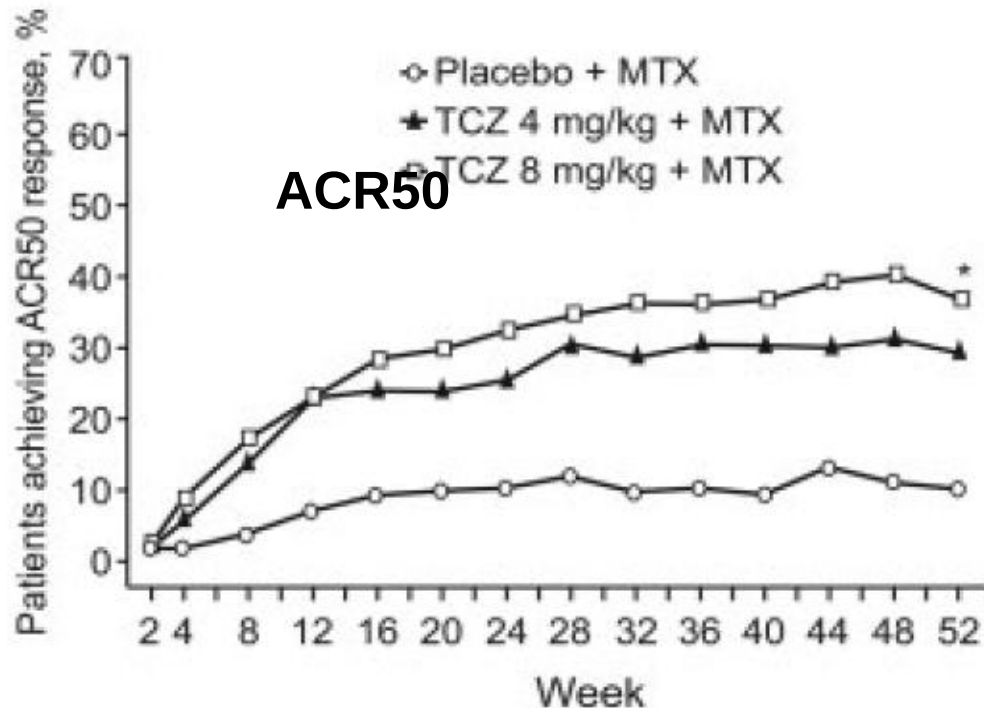
Διαφορετικές μελέτες, όχι απευθείας σύγκριση



# Tocilizumab στην εγκατεστημένη ΡΑ 1

## Κλινικά δεδομένα

LITHE study: 1196 ασθενείς από 121 κέντρα



### Tocilizumab

8 mg/Kg+MTX

4 mg/Kg+MTX

Placebo + MTX

DAS28 < 2,6

47,2 %§

30,2%‡

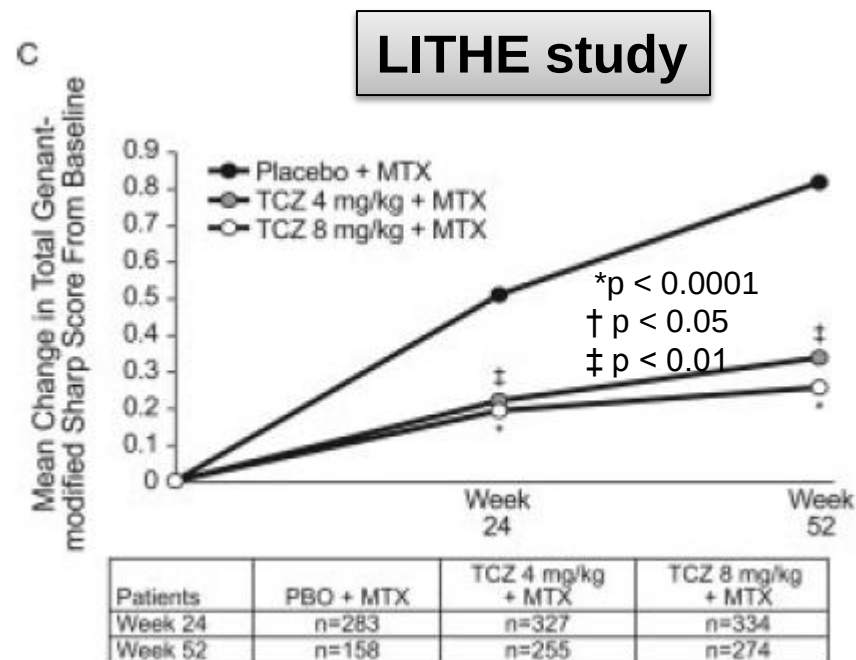
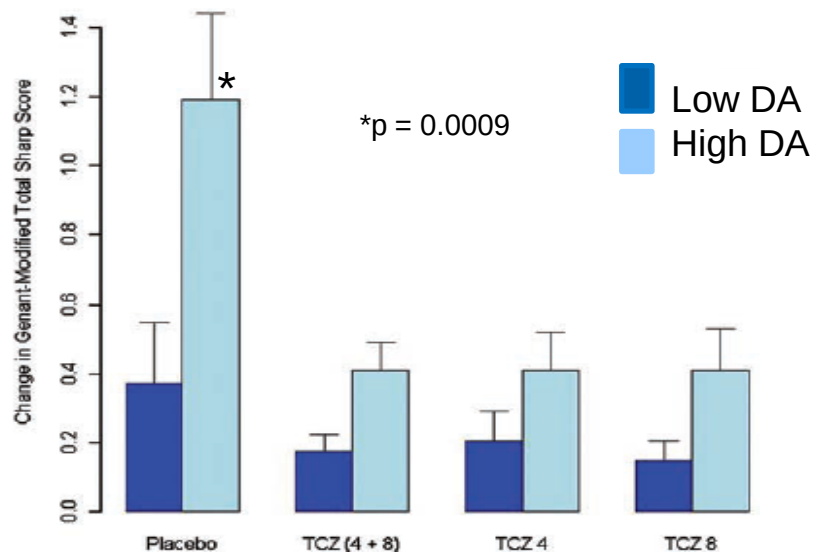
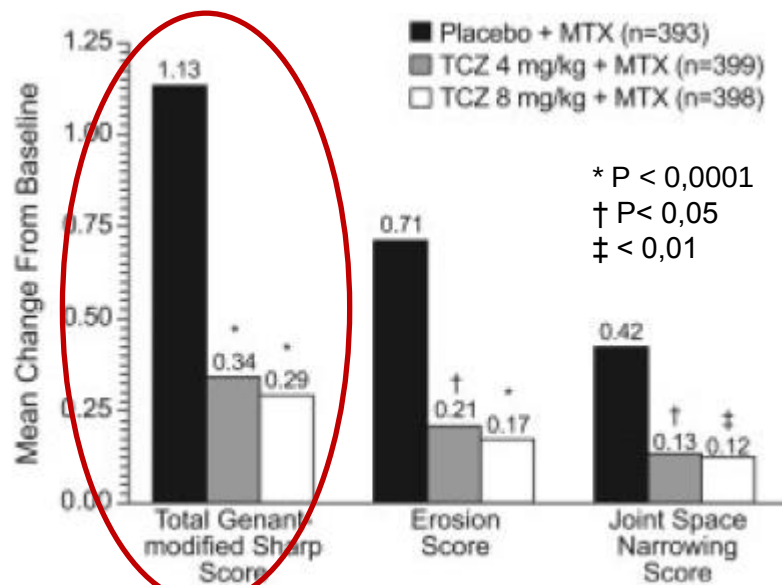
7,9 %

§  $p < 0,0001$ ,

‡  $p < 0,05$

# Tocilizumab στην εγκατεστημένη RA 2

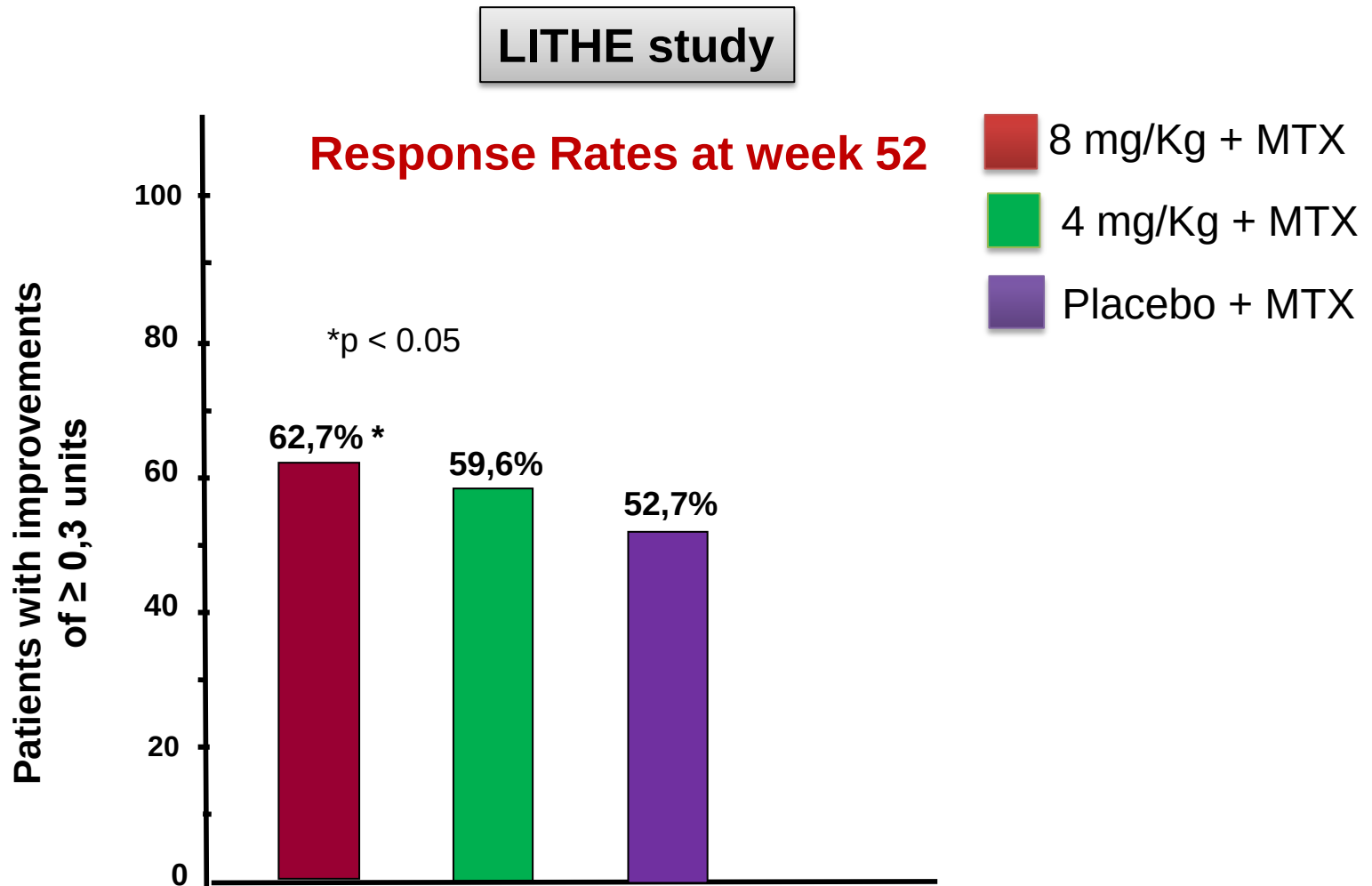
## Ακτινολογικά δεδομένα



Αναστολή αρθρικής βλάβης ανεξάρτητα από το βαθμό ενεργότητας της νόσου

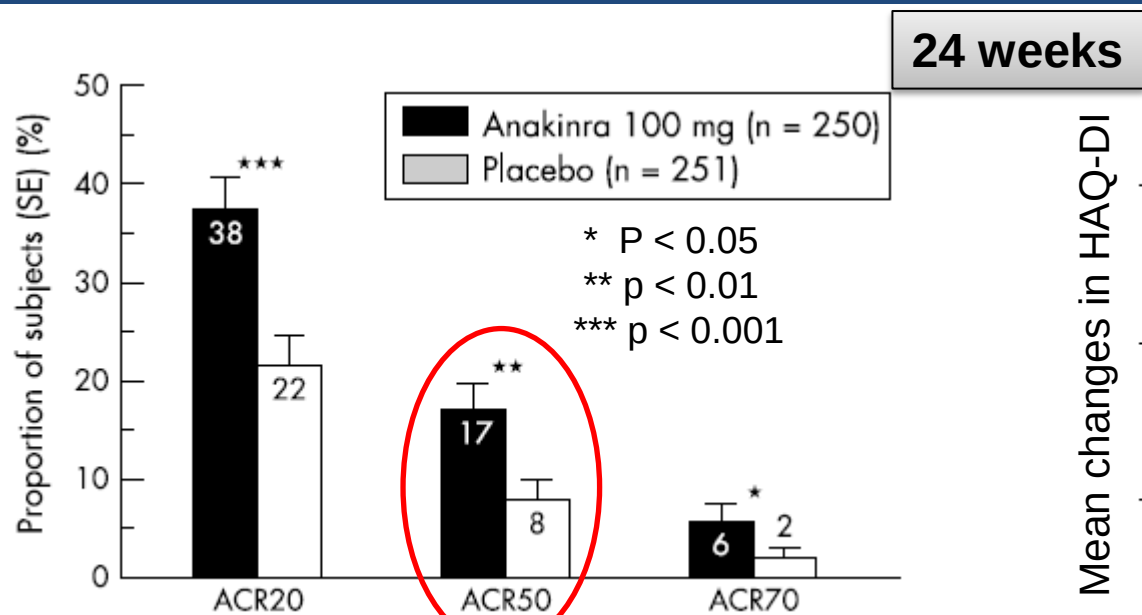
# Tocilizumab στην εγκατεστημένη ΡΑ 3

## Λειτουργική ικανότητα (HAQ-DI)

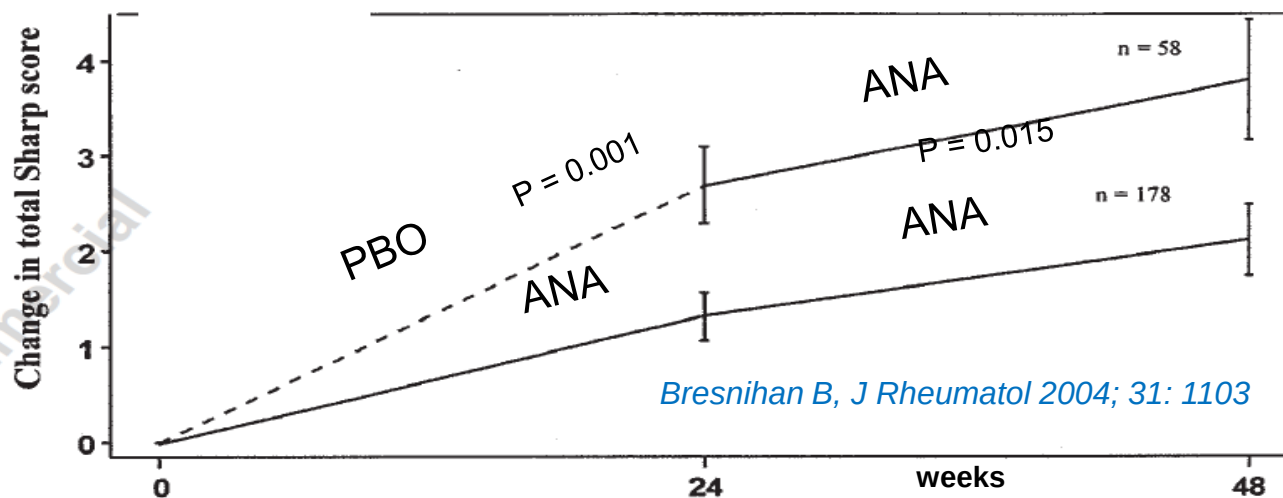
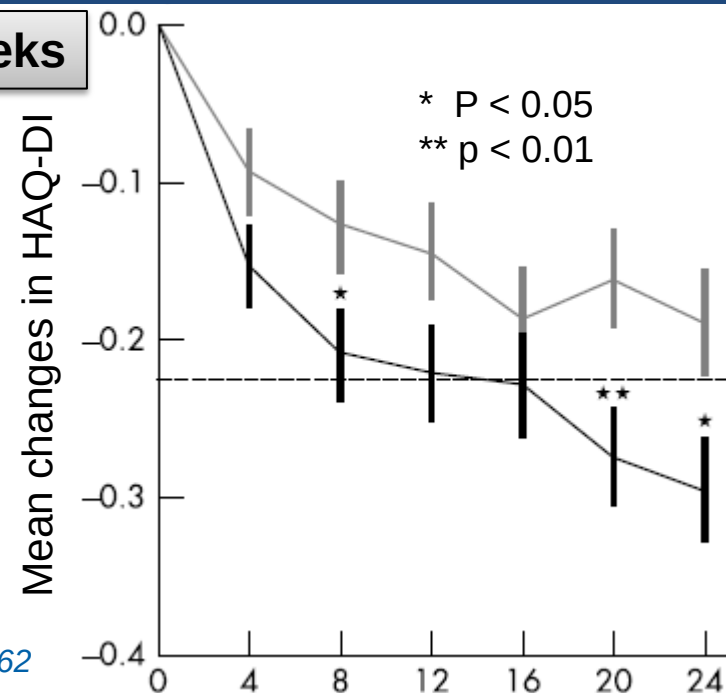


# Ανakinra στην εγκατεστημένη ΡΑ

## Κλινικά – Ακτινολογικά δεδομένα



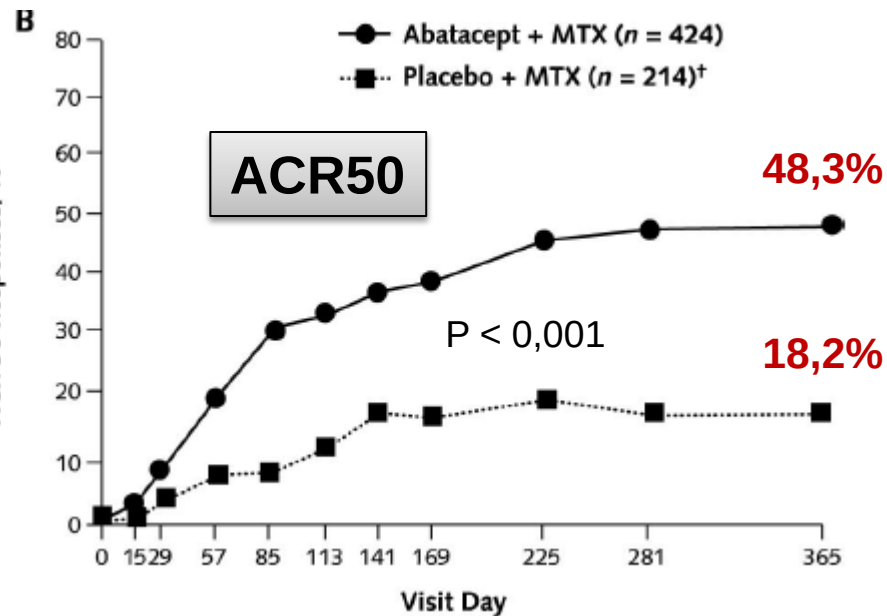
*Cohen SB, Ann Rheum Dis 2004; 63: 1062*



*Bresnihan B, J Rheumatol 2004; 31: 1103*

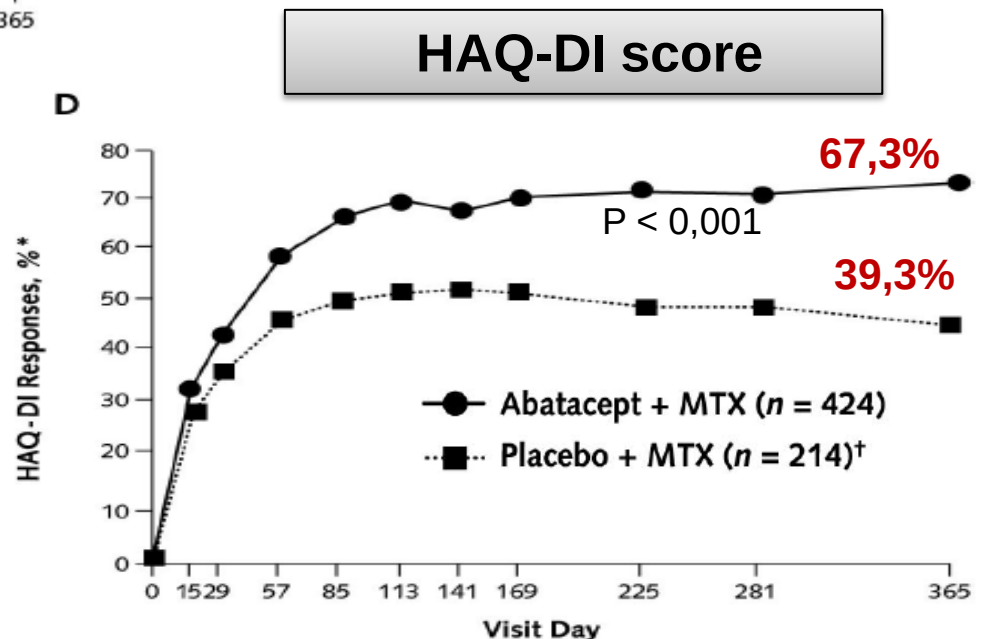
# Abatacept στην εγκαταστημένη ΡΑ 1

## Κλινική ανταπόκριση - Λειτουργική ικανότητα (HAQ-DI)



|           |            |
|-----------|------------|
|           | DAS28 <2.6 |
| ABA + MTX | 15%        |
| PBO + MTX | 3%         |

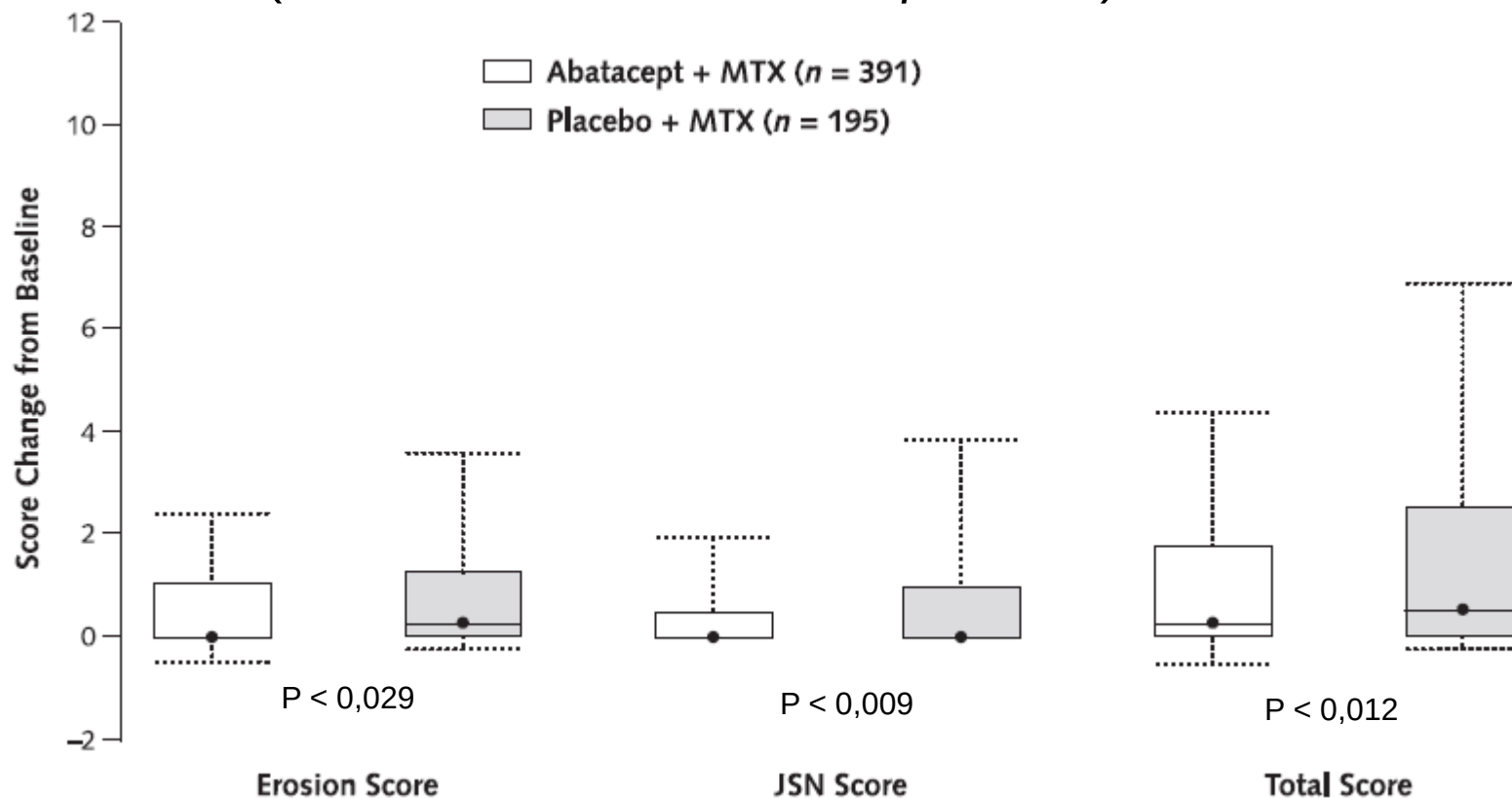
P<0,001



# Abatacept στην εγκατεστημένη RA 2

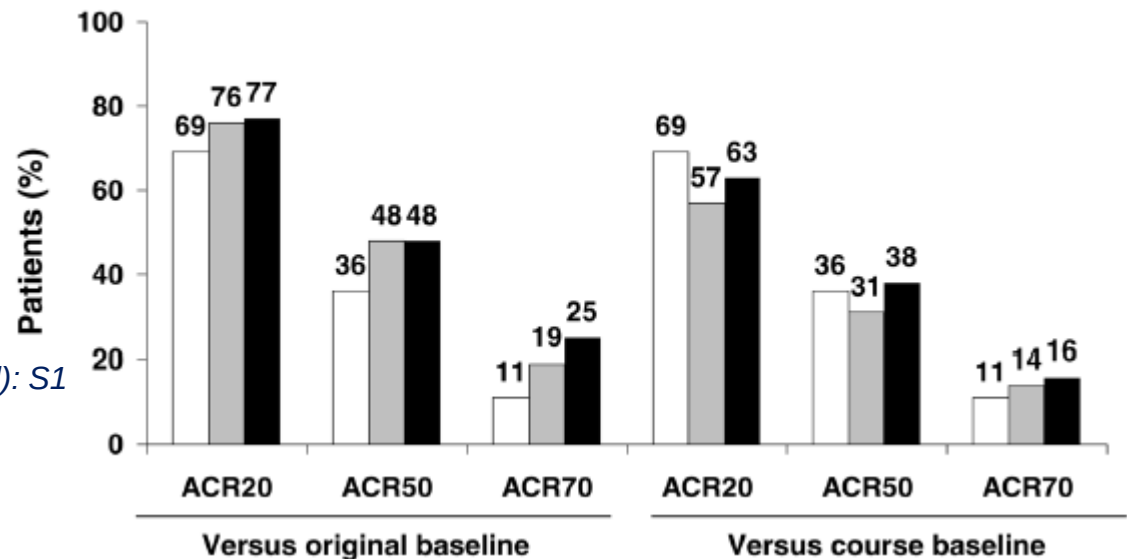
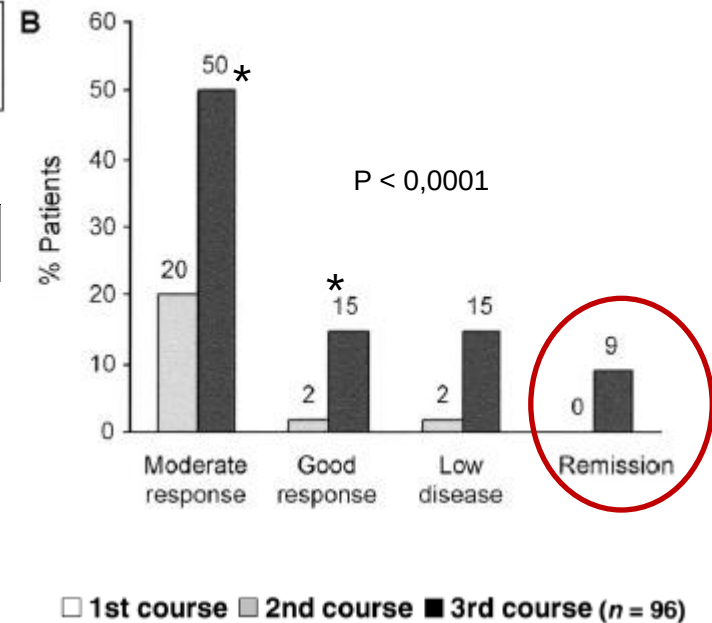
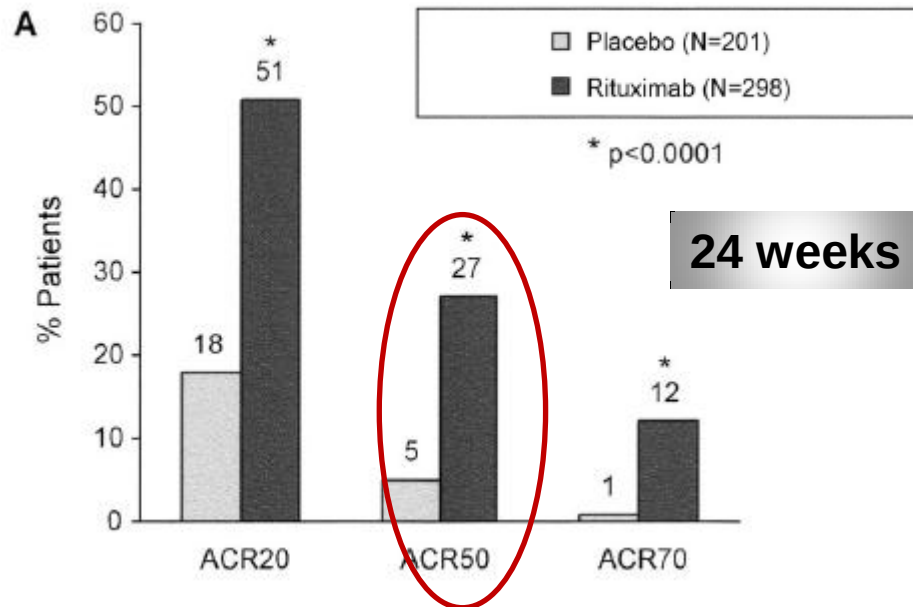
## Ακτινολογικά δεδομένα

Επιβράδυνση της εξέλιξης της ακτινολογικής βλάβης ~ 50% τον 1 χρόνο  
(*Genant-modified total Sharp scores*)



# Rituximab : ΡΑ μη ανταποκρινόμενη σε anti-TNFα

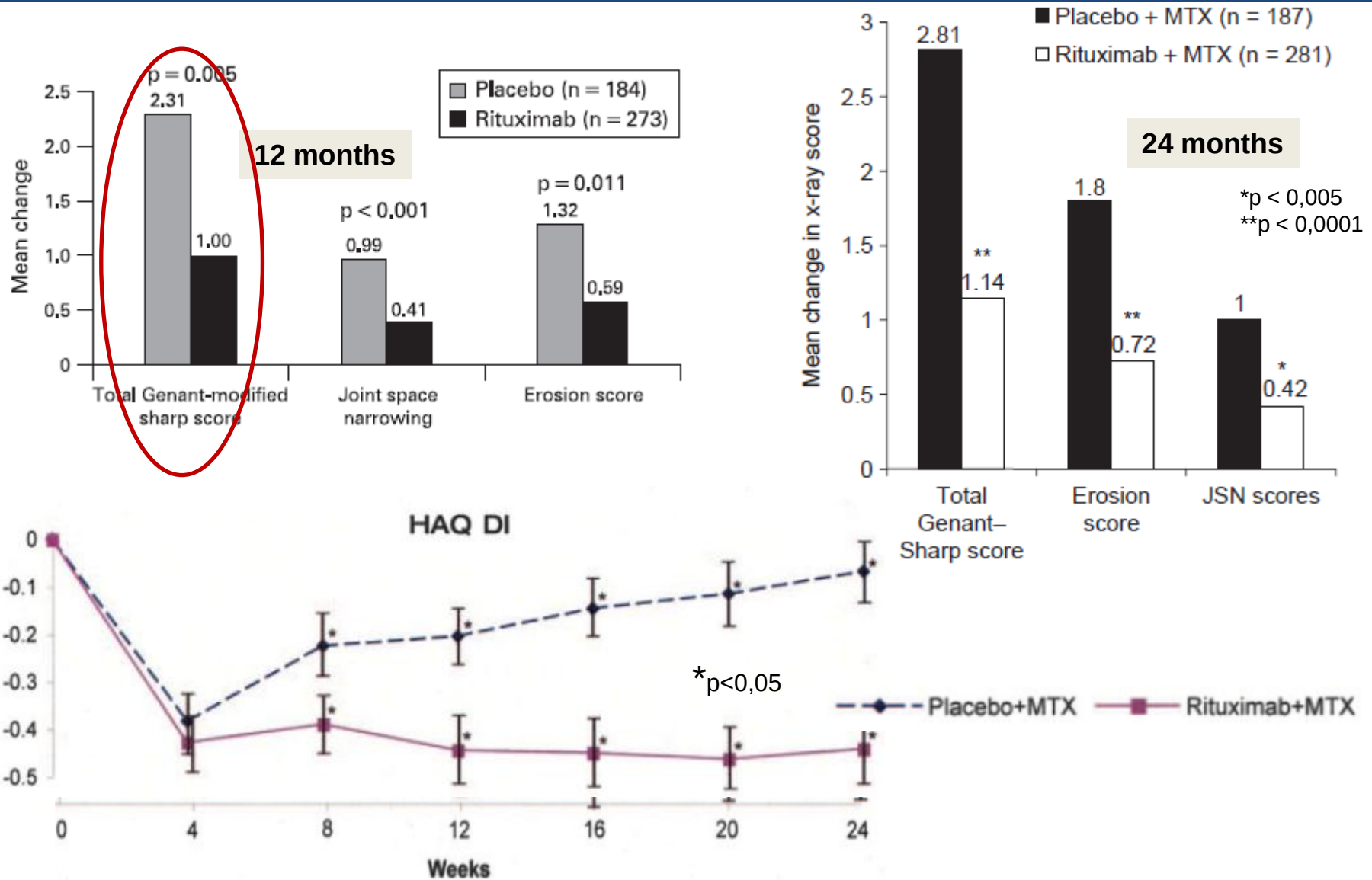
## Κλινικές απαντήσεις(REFLEX)



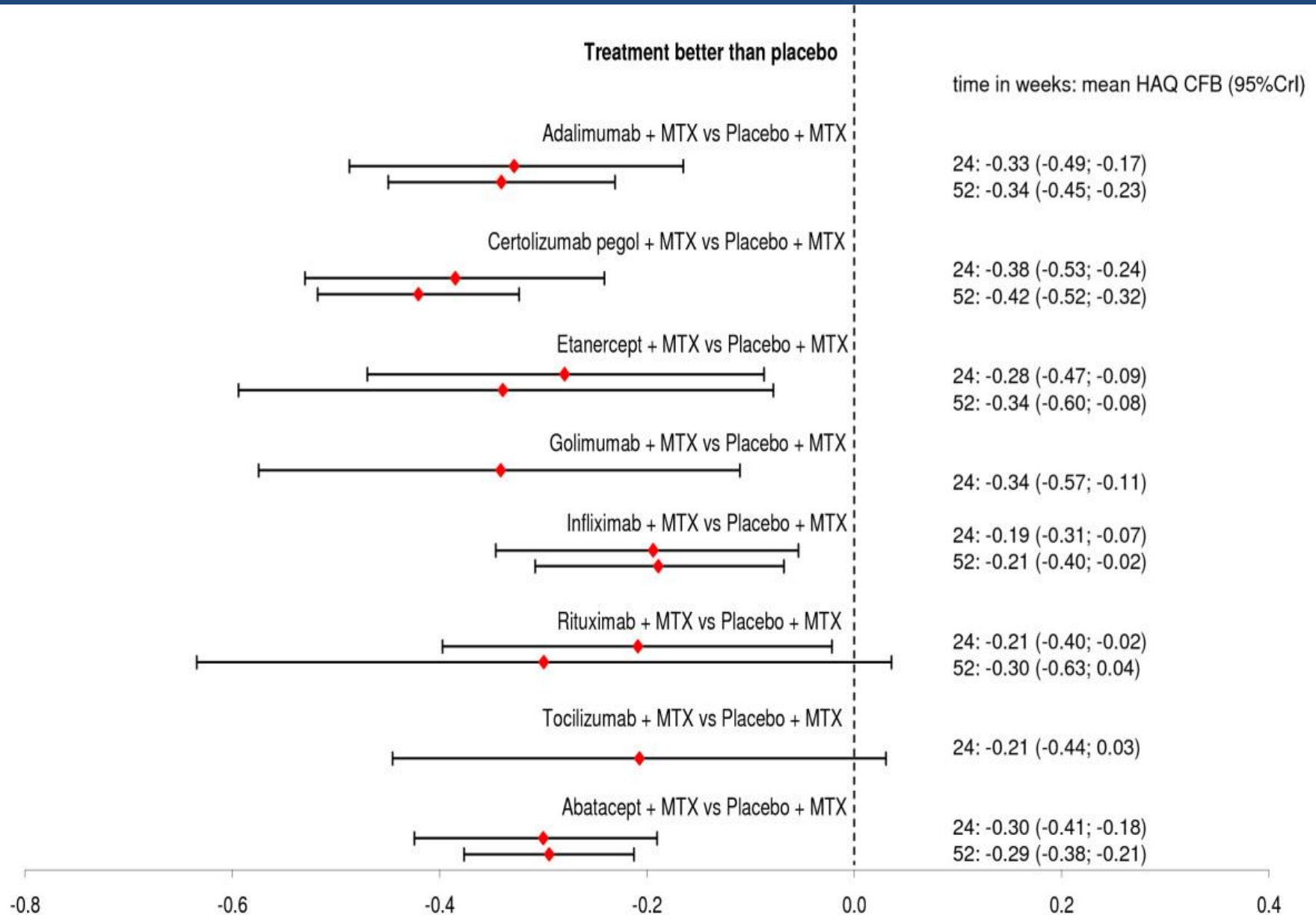
Cohen SB, Arthritis Rheum 2006; 54: 2793  
 Rubbert-Roth A, Arthritis Res Ther 2009; 11(Suppl): S1

# Rituximab : ΡΑ μη ανταποκρινόμενη σε anti-TNFα

## Ακτινολογικά δεδομένα (REFLEX) – HAQ-DI



# Οι βιολογικοί παράγοντες στην εγκατεστημένη RA : Λειτουργική Ικανότητα (Μετανάλυση)



# Βιολογικοί παράγοντες στην πρώιμη ΡΑ

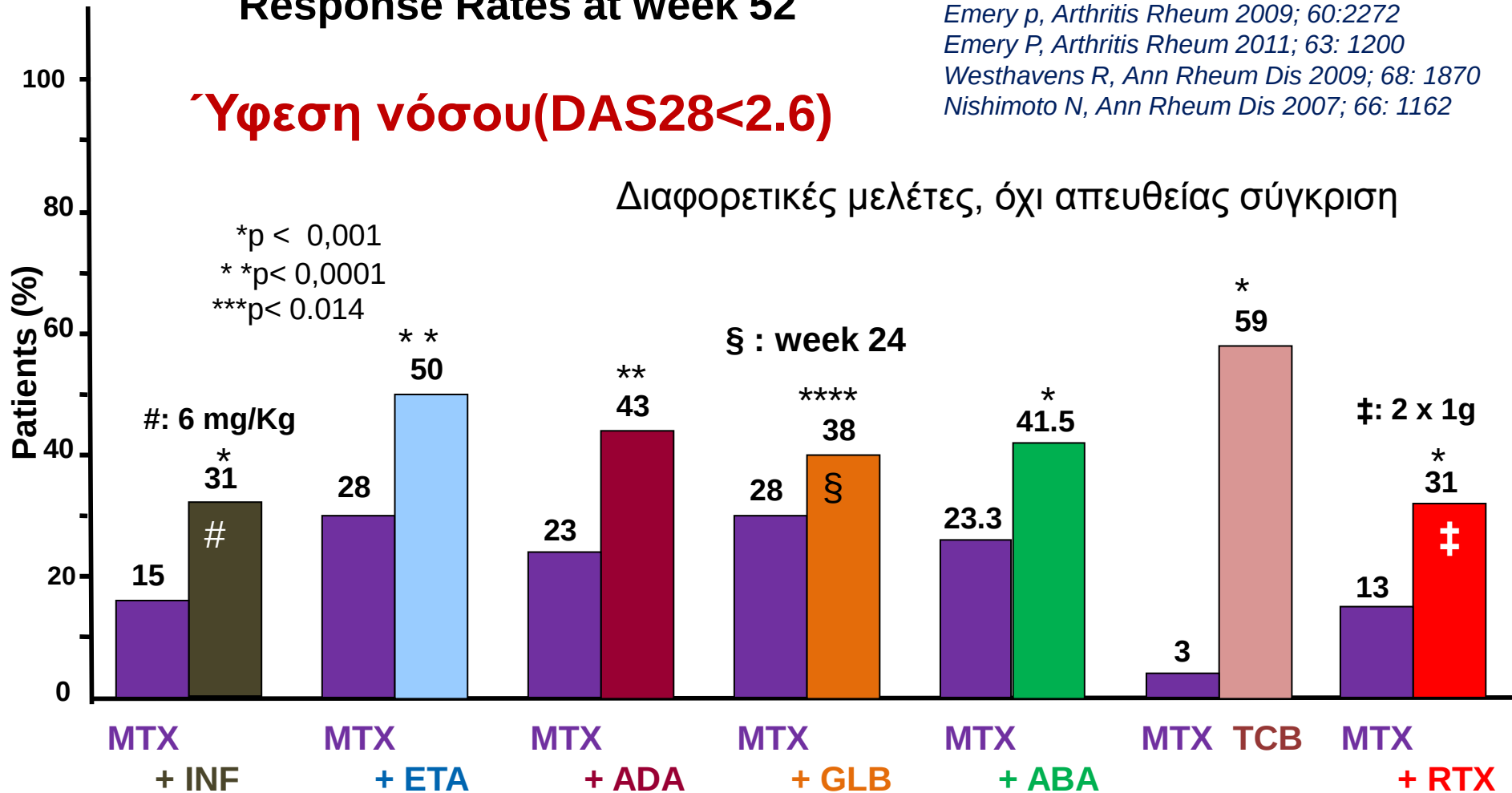
## Κλινική ανταπόκριση

St Clair EW, Arthritis Rheum 2004; 50: 3432  
Emery P, Lancet 2008; 372: 375  
Breedveld FC, Arthritis Rheum 2006; 54:26  
Emery p, Arthritis Rheum 2009; 60:2272  
Emery P, Arthritis Rheum 2011; 63: 1200  
Westhovens R, Ann Rheum Dis 2009; 68: 1870  
Nishimoto N, Ann Rheum Dis 2007; 66: 1162

### Response Rates at week 52

Υφεση νόσου (DAS28 < 2.6)

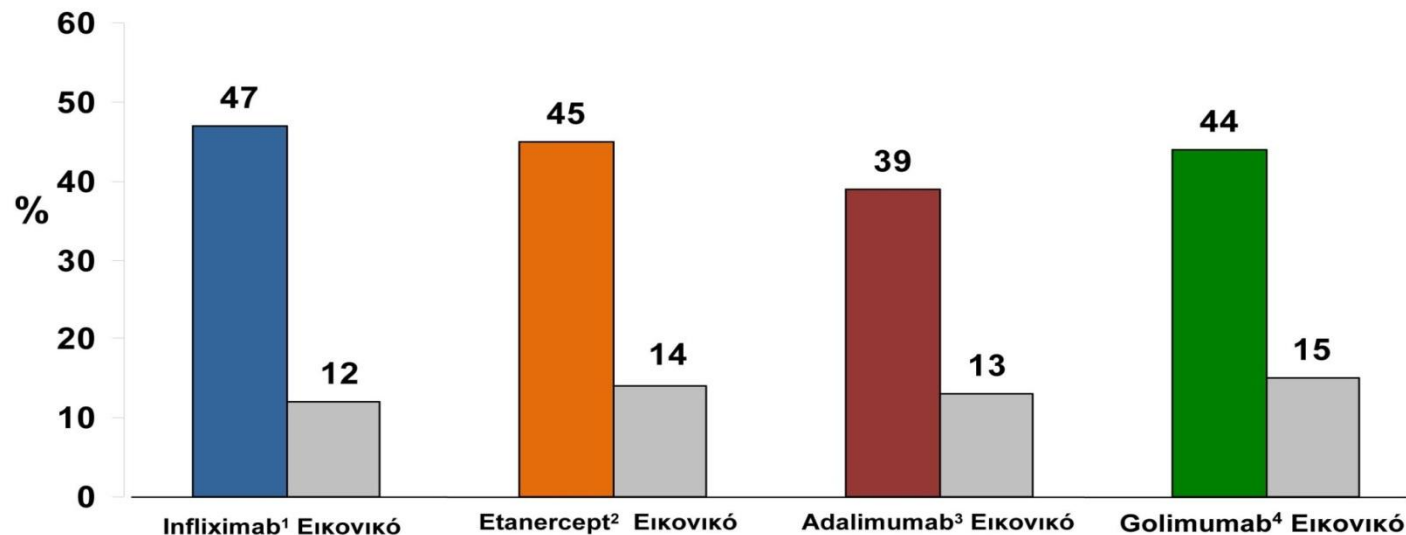
Διαφορετικές μελέτες, όχι απευθείας σύγκριση



# Μελέτες βραχύχρονης παρατήρησης

## Ανταπόκριση ASAS 40 μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με αντι-TNF σε ασθενείς με ΑΣ\*

\*Διαφορετικές μελέτες, όχι απ'ευθείας σύγκριση

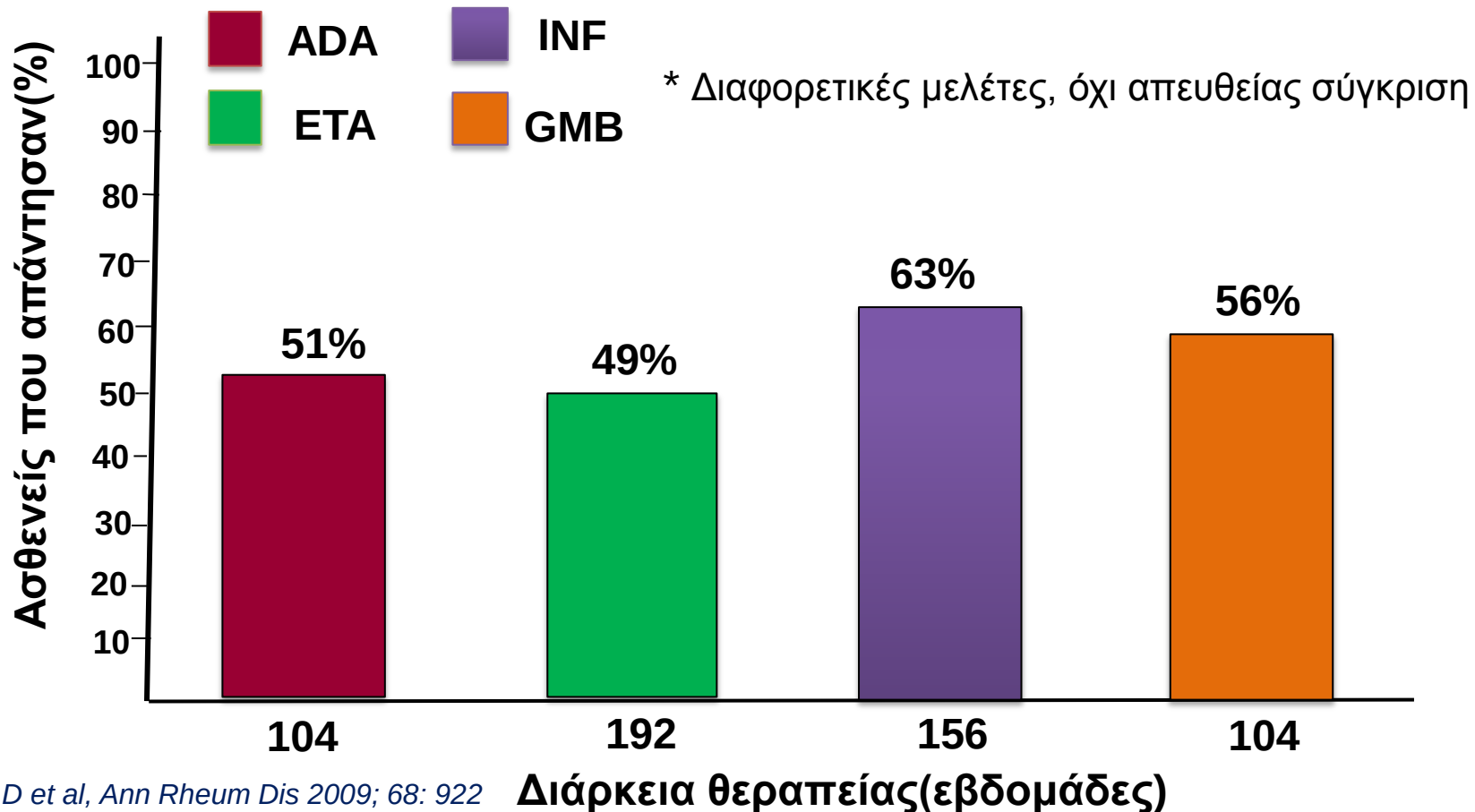


1. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:582-91
2. Davis JC et al Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62
3. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46
4. Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12



# Μελέτες μακρόχρονης παρατήρησης

**Ανταπόκριση ASAS 40 μετά από 2~5 χρόνια θεραπείας  
με anti-TNF σε ασθενείς με ΑΣ**

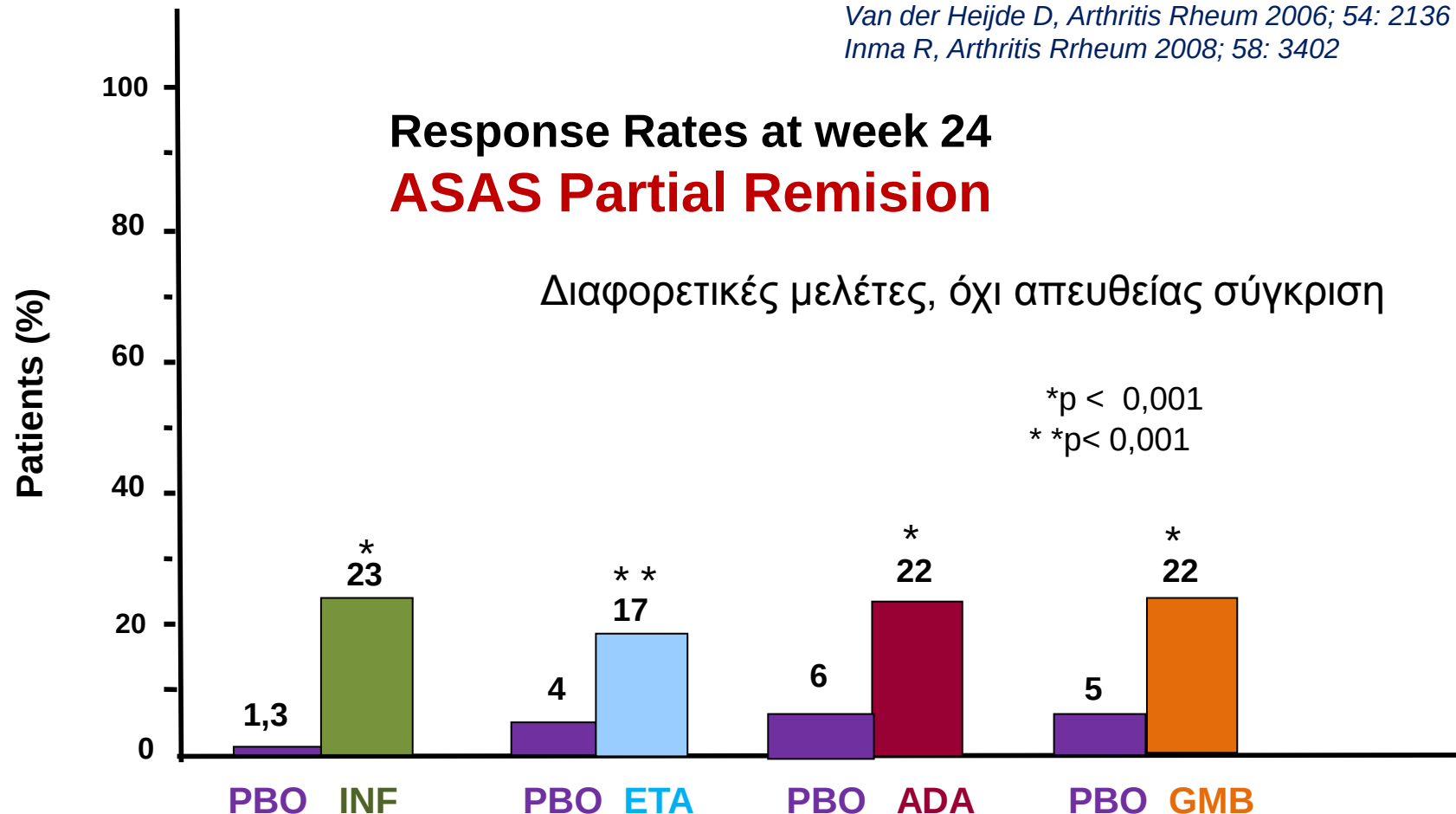


Van der Heijde D et al, *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 922  
Davis JC et al, *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 346  
Braun J et al, *Rheumatology*; 2005; 44: 670  
Braun J, *Ann Rheum Dis* 2012; 71:661

# Anti-TNFα στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

## Κλινική ανταπόκριση

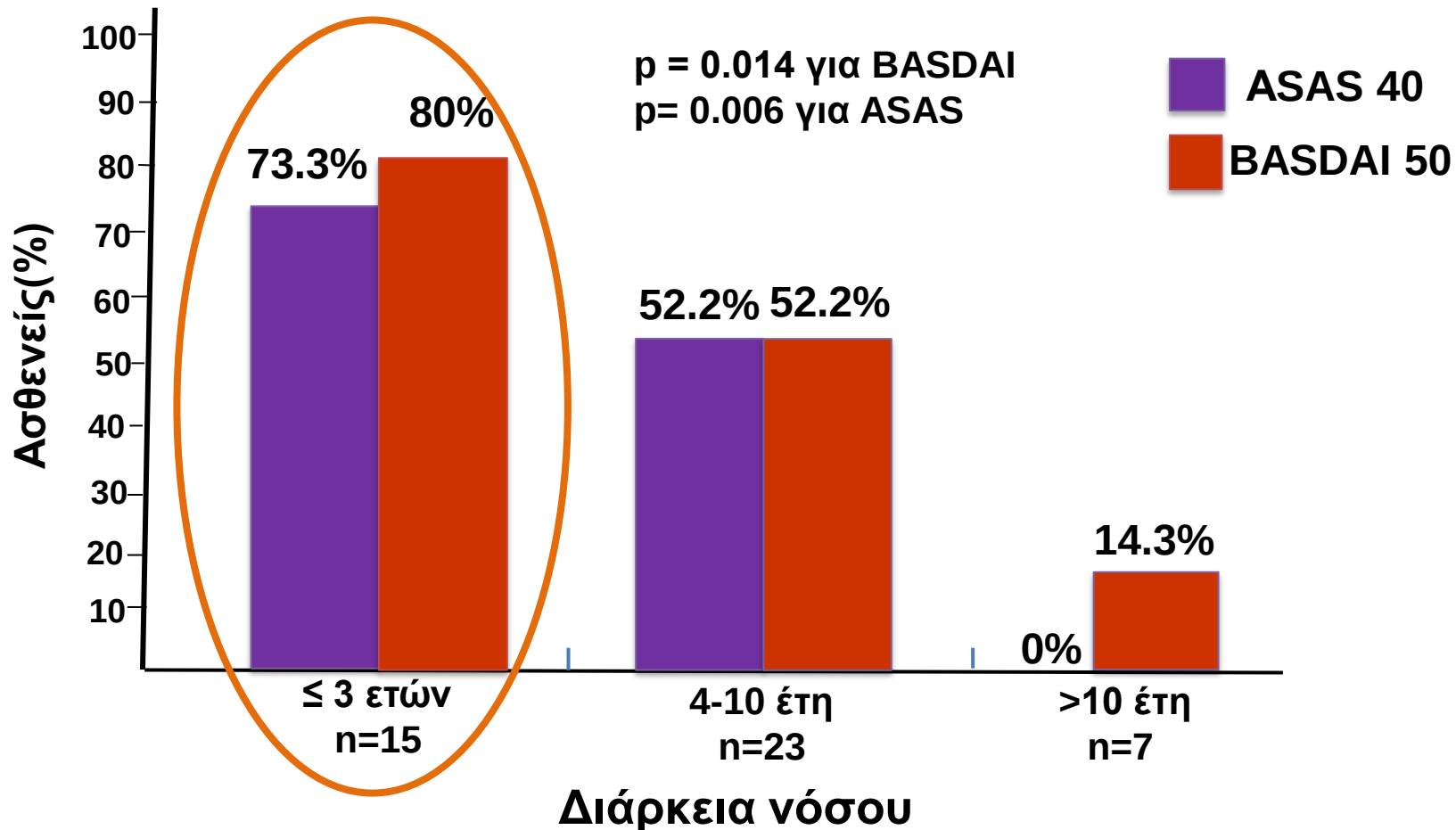
Van der Heijde D, Arthritis Rheum 2005; 52: 582  
Davis JC, Arthritis Rheum 2003; 48: 3230  
Van der Heijde D, Arthritis Rheum 2006; 54: 2136  
Inma R, Arthritis Rheum 2008; 58: 3402



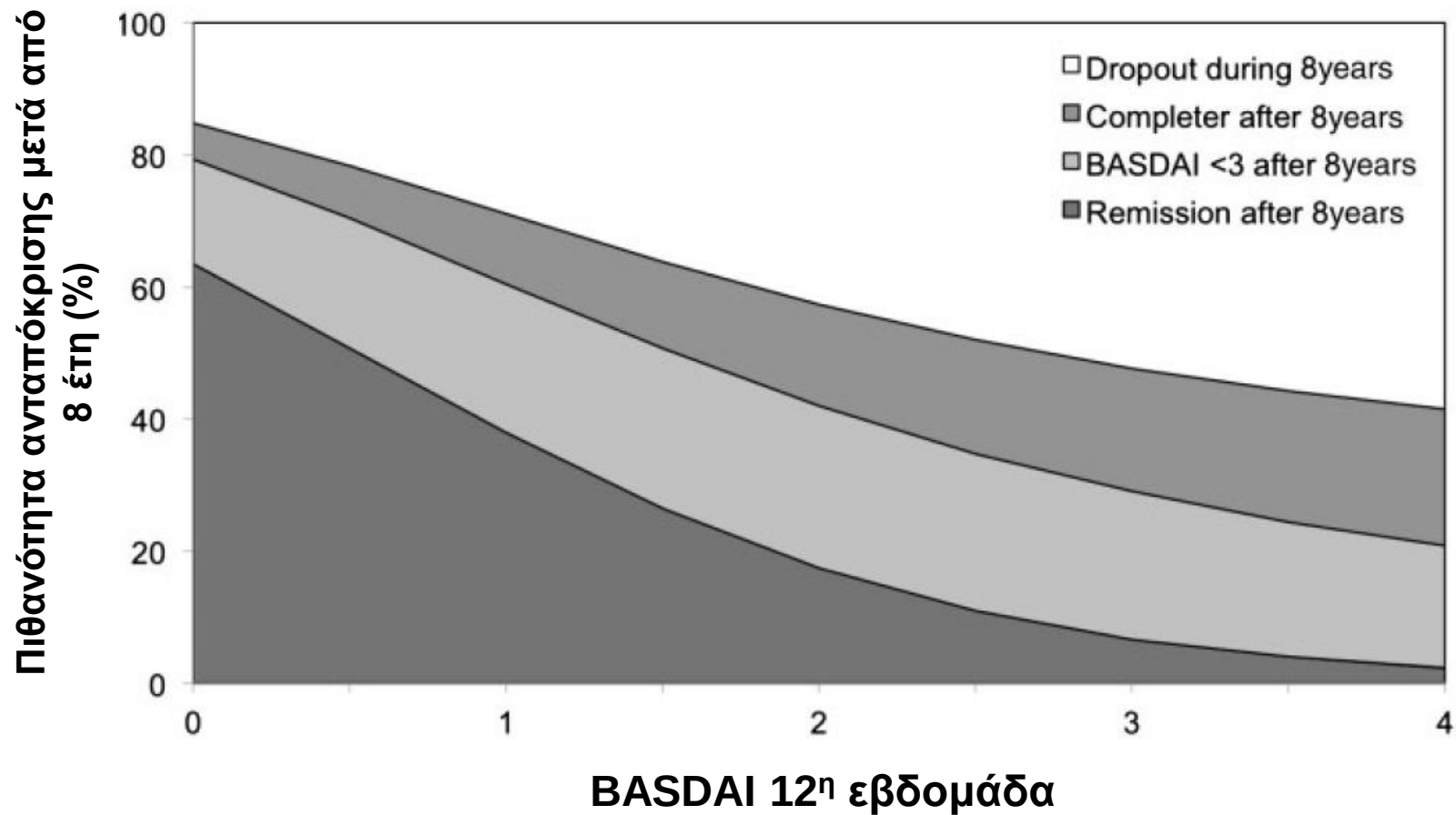
# Καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών με μικρότερης διάρκειας νόσο στην anti-TNF θεραπεία

Χορήγηση Adalimumab

Απαντήσεις των ασθενών κατά ASAS 40 και BASDAI 50 την 52<sup>η</sup> εβδομάδα σε σχέση με τη διάρκεια της νόσου

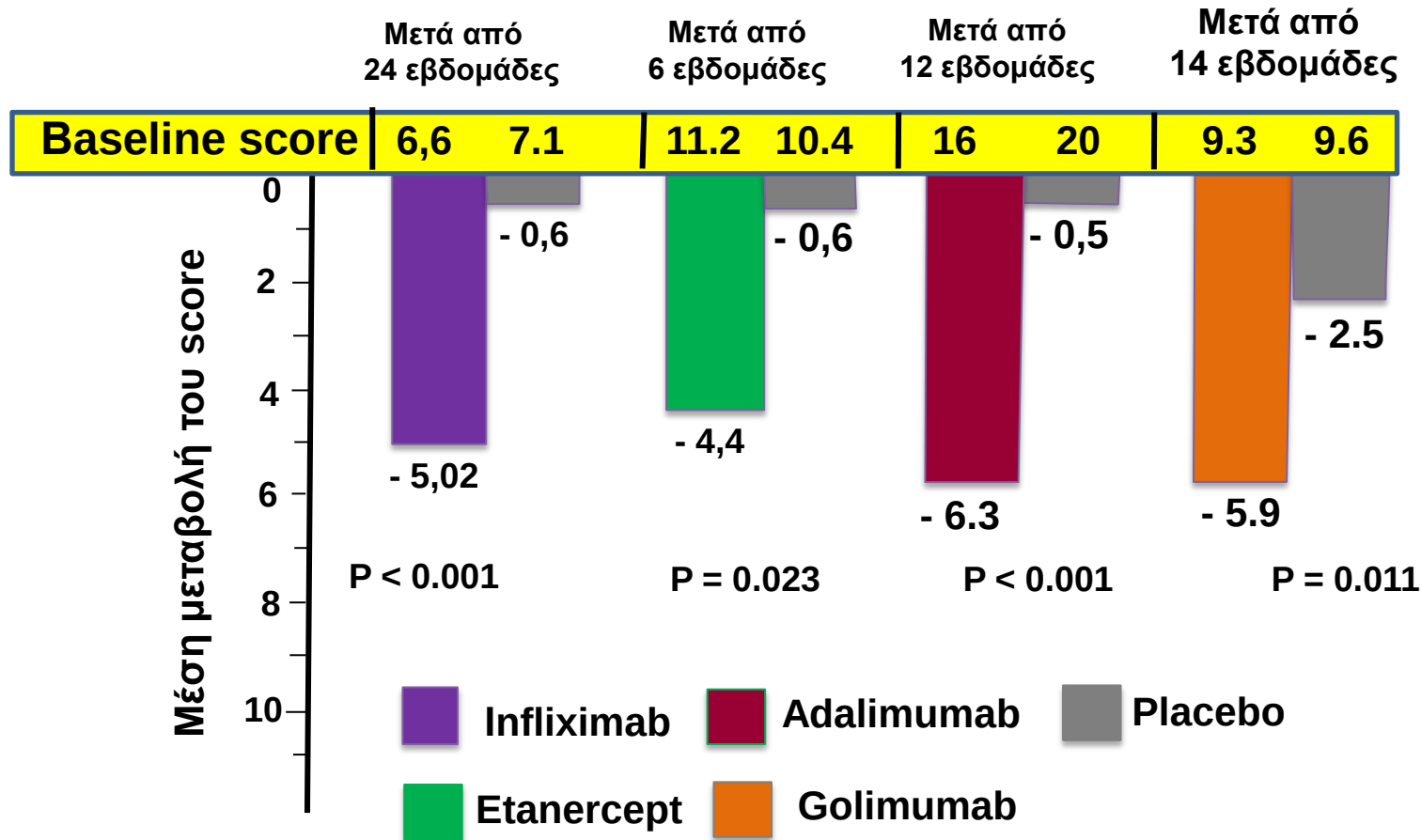


# Η ανταπόκριση τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα αποτελεί προγνωστικό δείκτη της μακροχρόνιας ανταπόκρισης στα 8 έτη



# MRI: μεταβολές του δείκτη ενεργότητας στη ΣΣ μετά τη χορήγηση anti-TNF παραγόντων

\*Διαφορετικές μελέτες, όχι απευθείας σύγκριση



Braun J et al, A&R 2006; 54: 1646

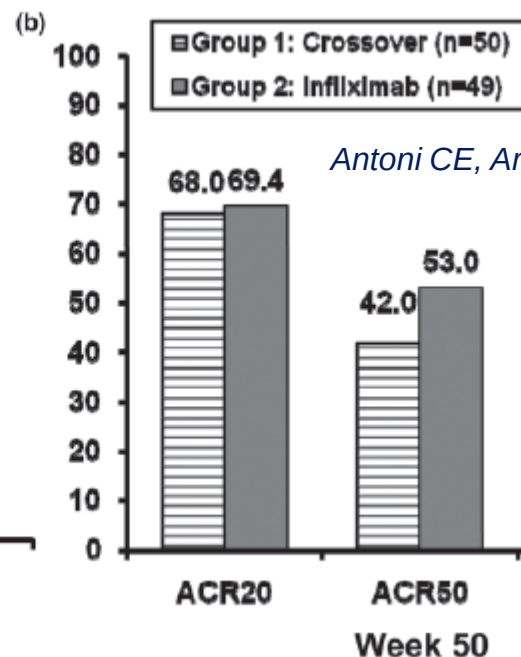
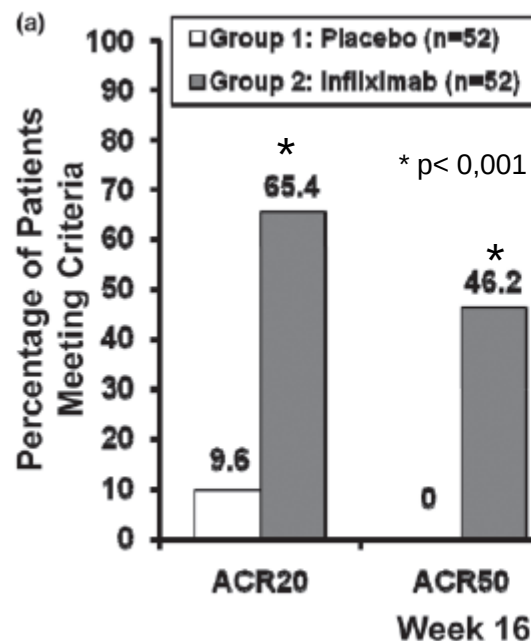
Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2005; 64: 1305

Lambert G et al, A&R 2007; 56: 4005

Braun J et al, Ann Rheum Dis 2012; 71: 878

# Anti-TNFα στην ΨΑ( περιφερική νόσος)

## Κλινική ανταπόκριση

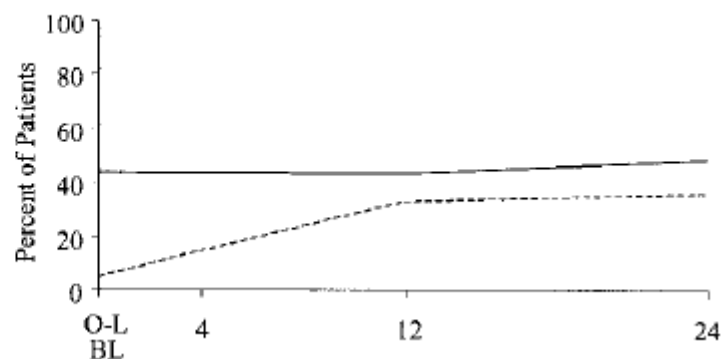
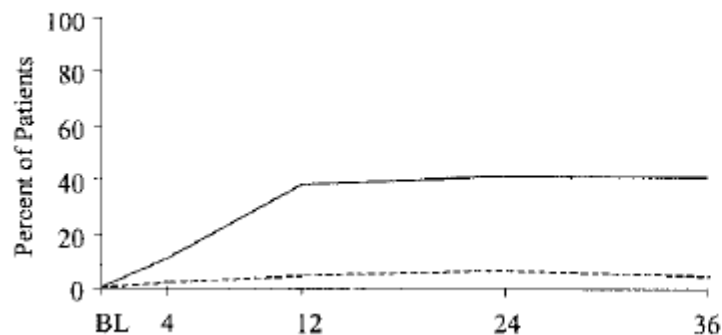


INF

Controlled and Maintenance Periods

Open-label Etanercept

ACR 50

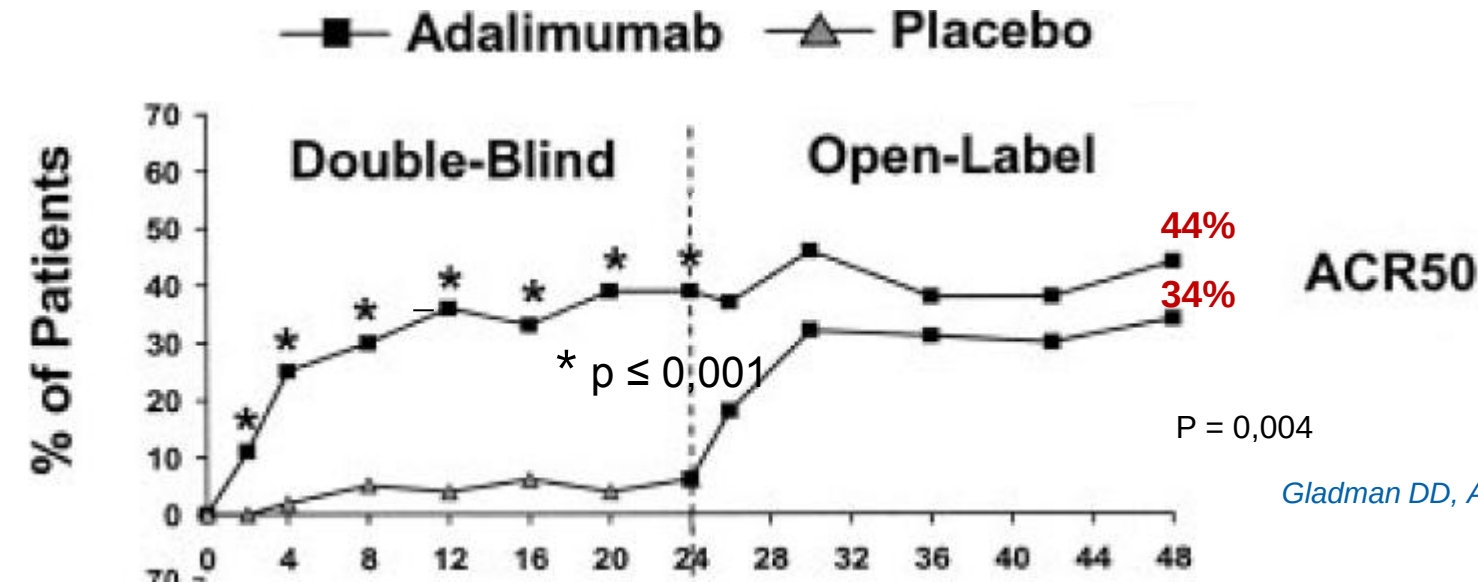


ETA

# Anti-TNFα στην ΨΑ( περιφερική νόσος)

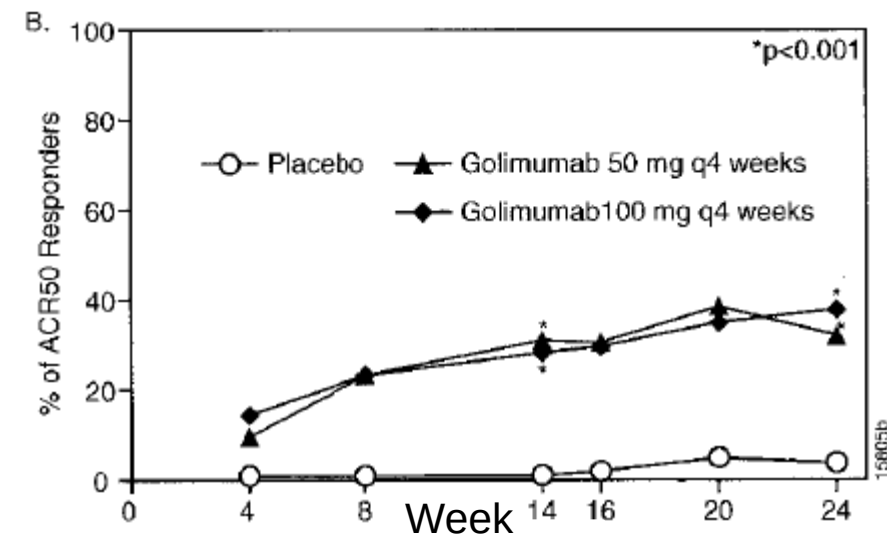
## Κλινική ανταπόκριση

ADA

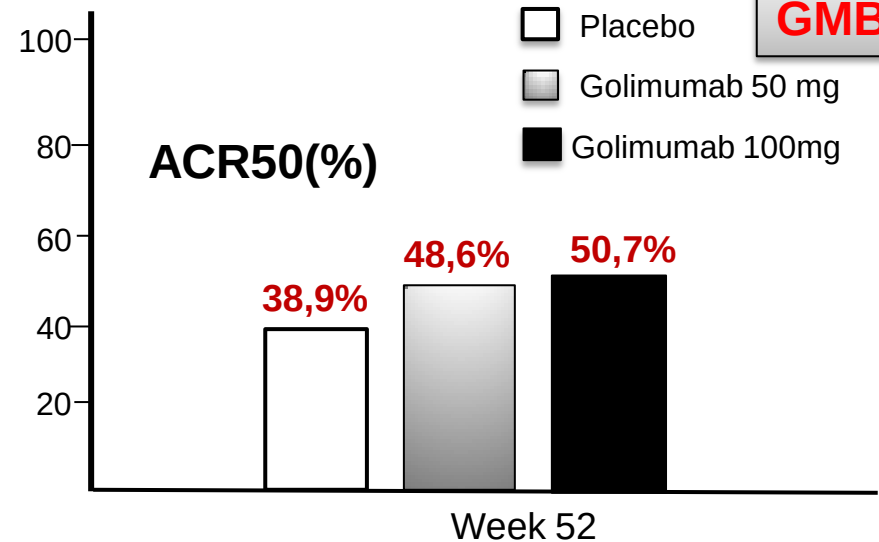


Gladman DD, Arthritis Rheum 2007; 56:476

GMB



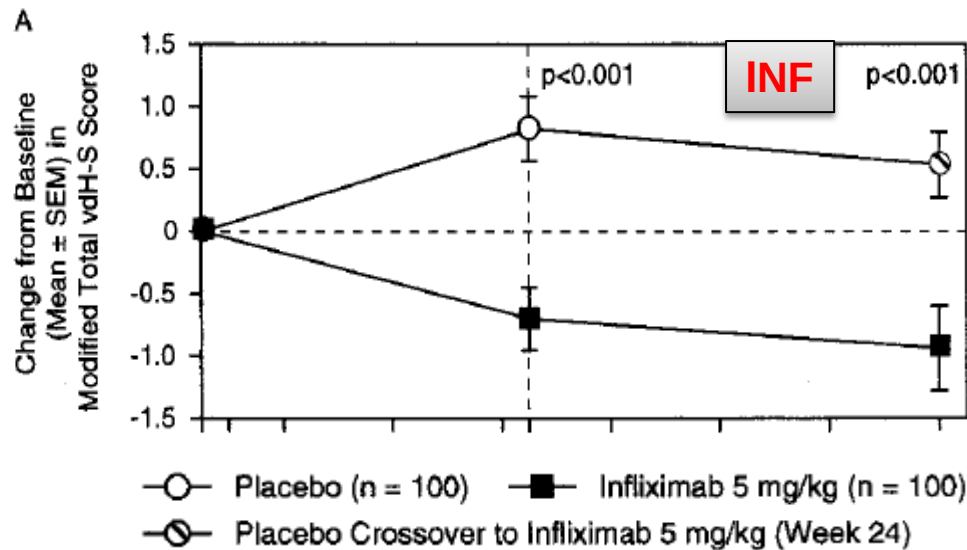
Kavanaugh A, Arthritis Rheum 2009; 60: 976



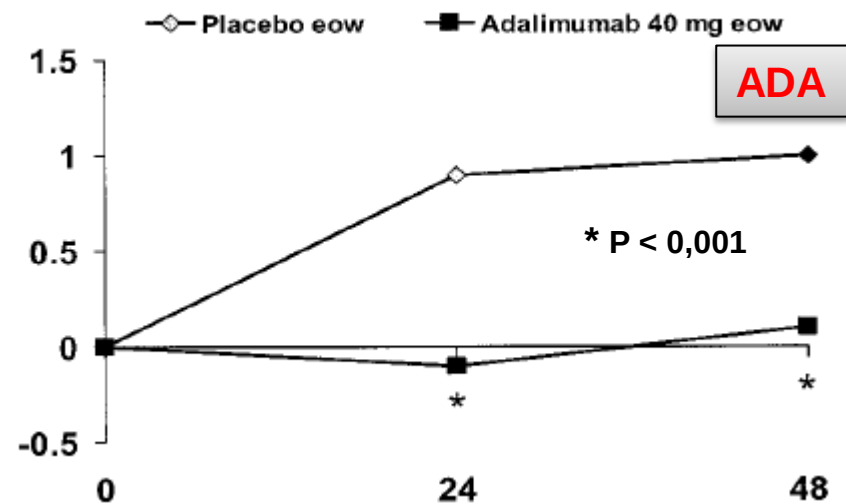
Kavanaugh A, Arthritis Rheum 2012; 64:2504

# Anti-TNFα στην ΨΑ( περιφερική νόσος)

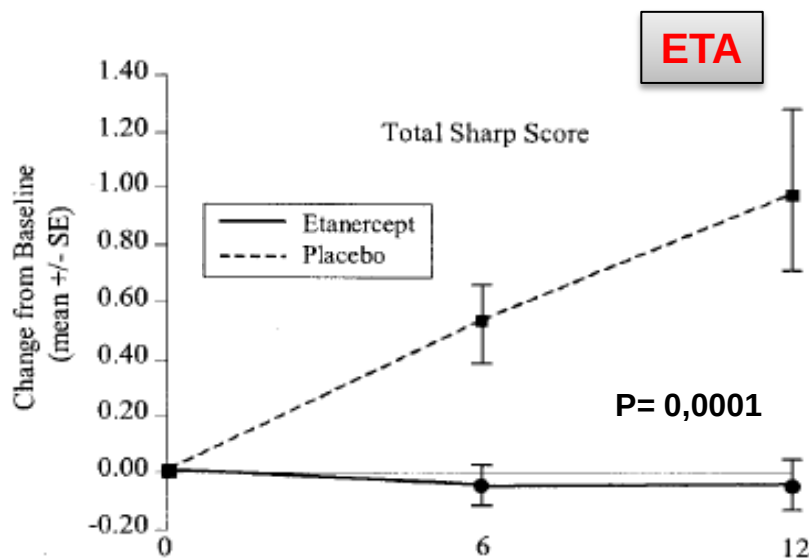
## Ακτινολογικά δεδομένα



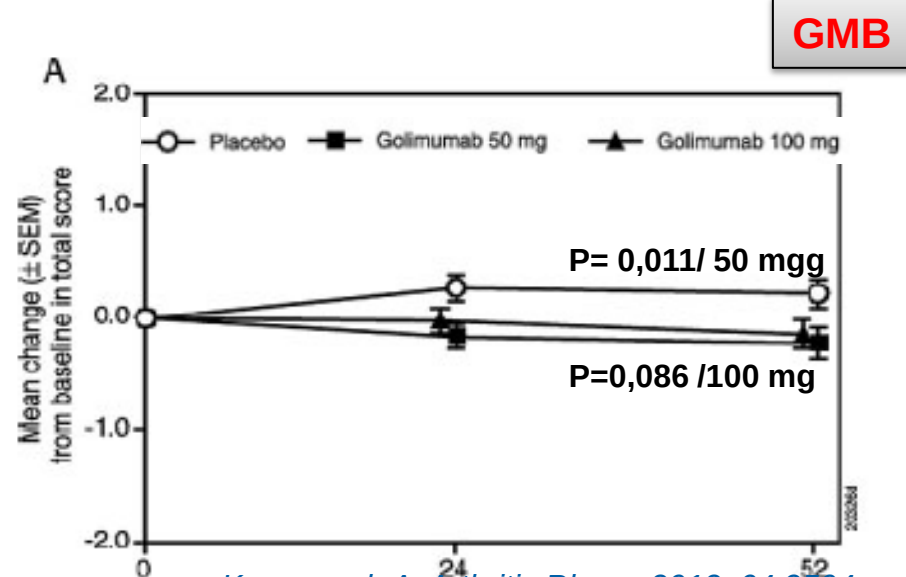
Van der Heijde D, Arthritis Rheum 2007; 56: 2698



Gladman DD, Arthritis Rheum 2007; 56:476



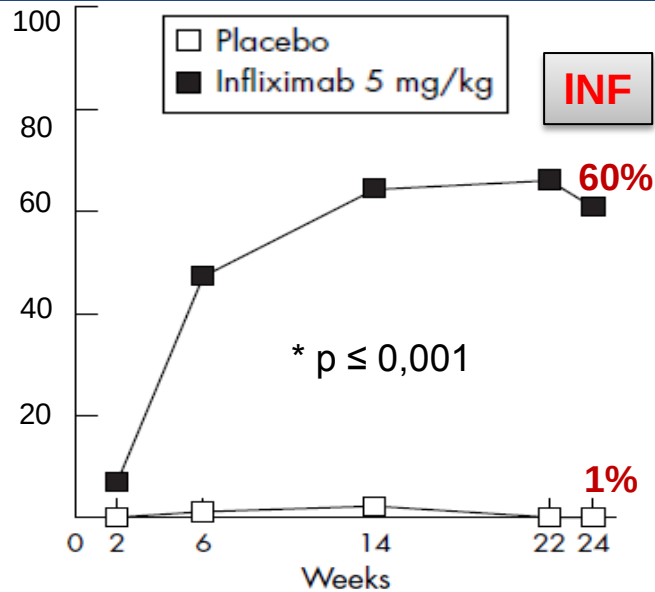
Mease PJ, Arthritis Rheum 2004; 50: 2264



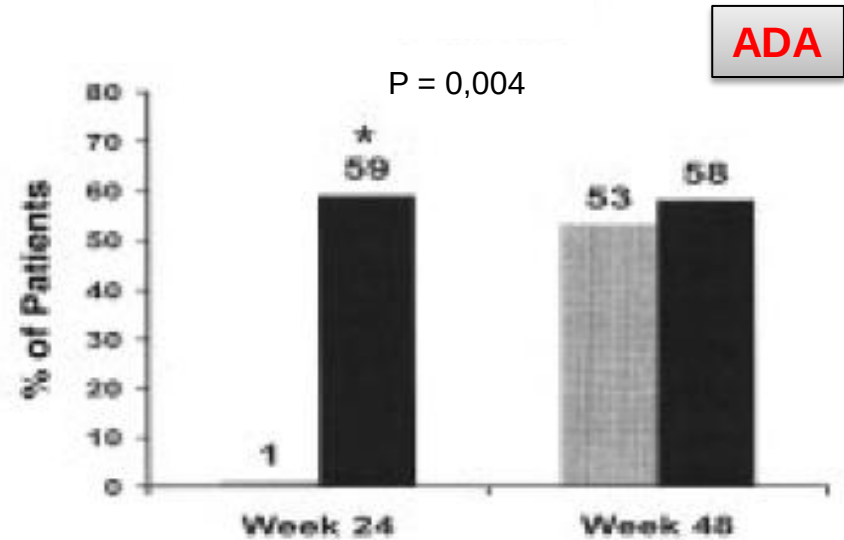
Kavanaugh A, Arthritis Rheum 2012; 64:2504

# Anti-TNFα στην ΨΑ

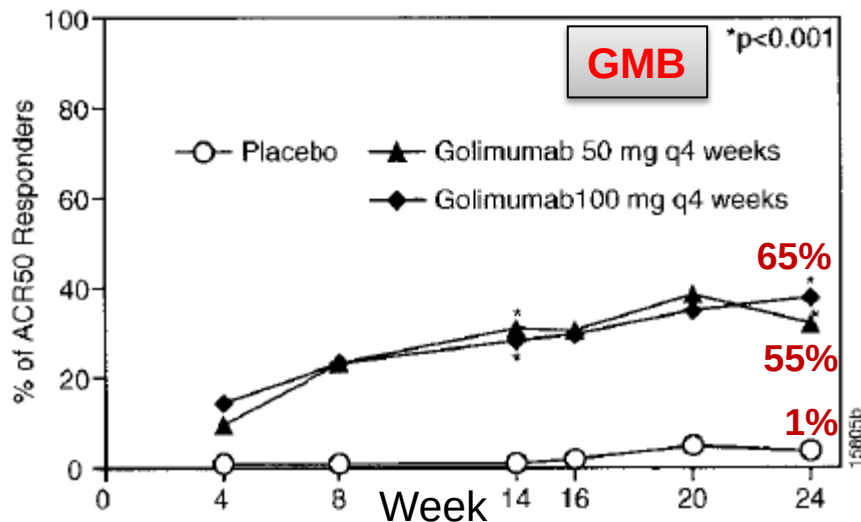
## PASI75 score



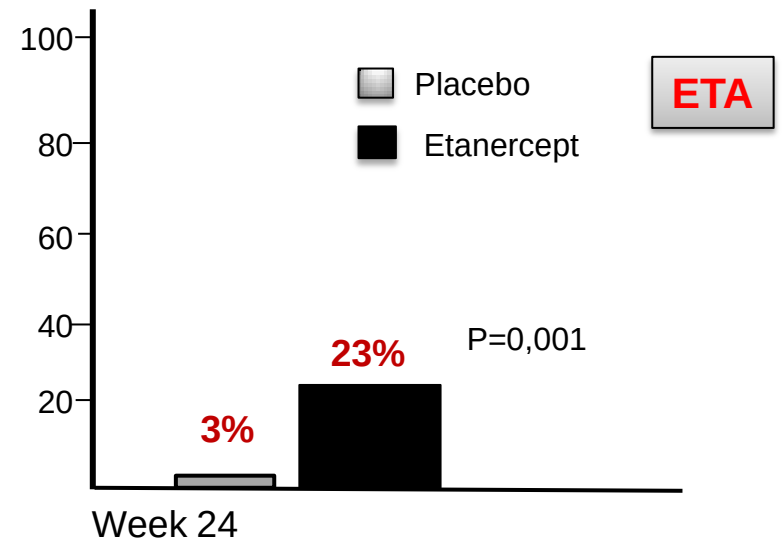
Antoni C, Ann Rheum Dis 2005; 64: 1150



Gladman DD, Arthritis Rheum 2007; 56:476



Kavanaugh A, Arthritis Rheum 2009; 60: 976

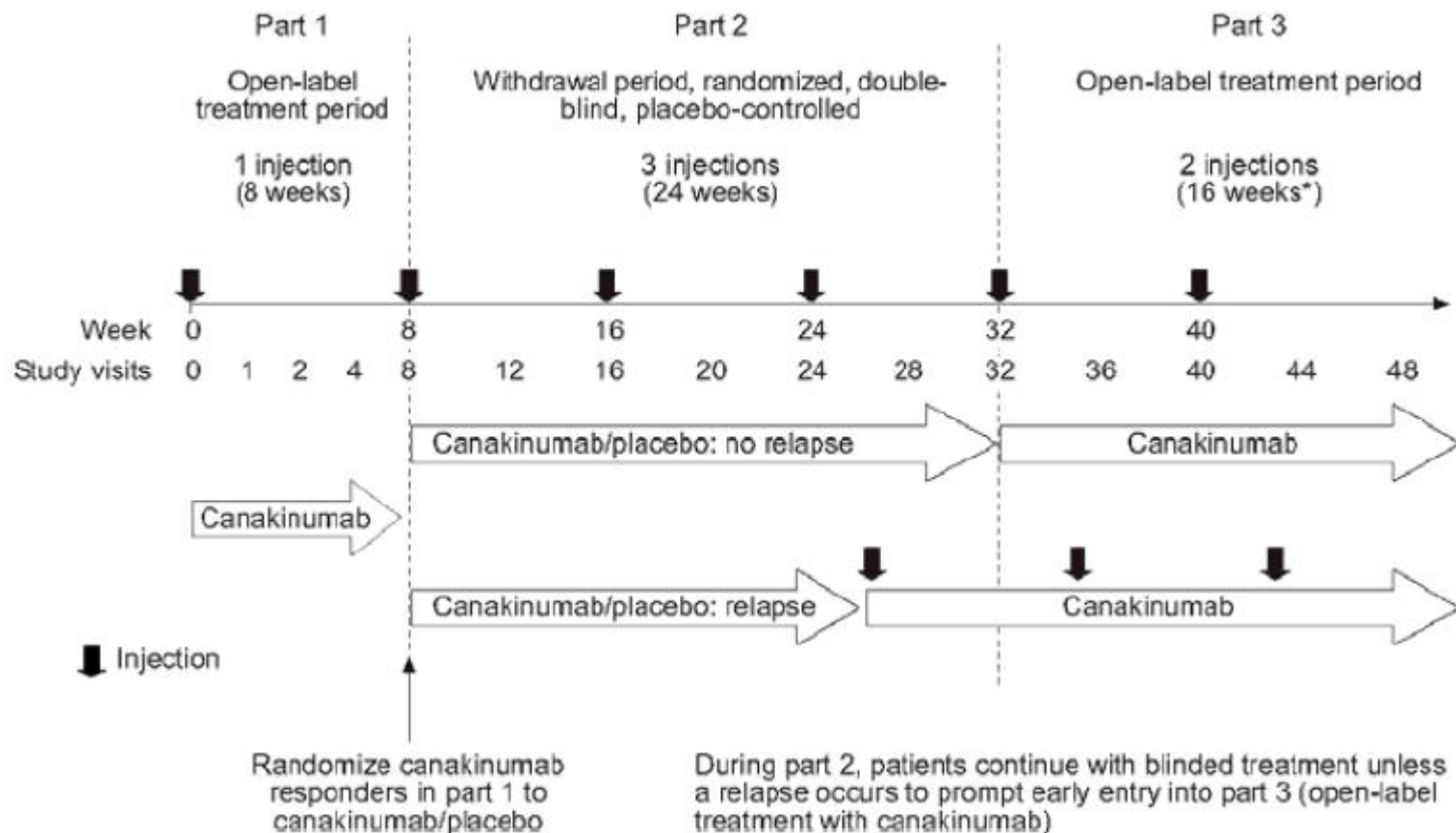


Kavanaugh A, Arthritis Rheum 2012; 64:2504

# Canacinumab και Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome)

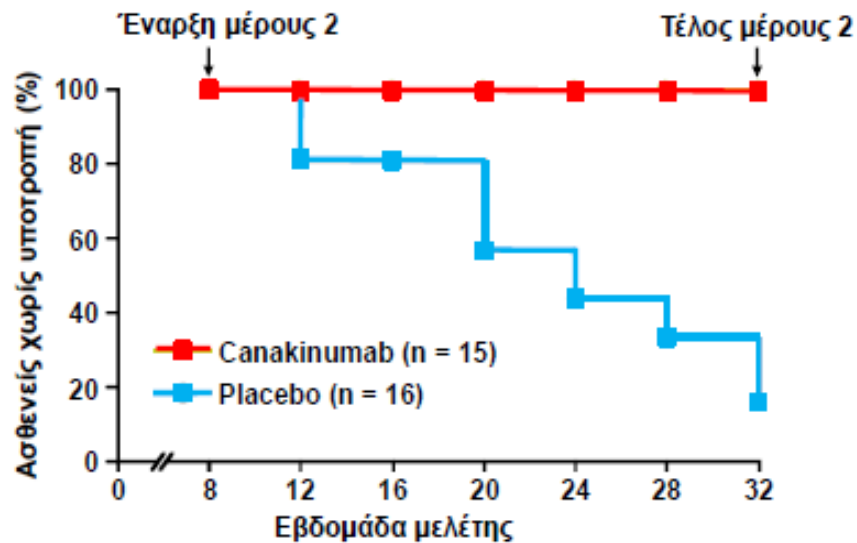
48-week, double-blind, placebo-control, randomized withdrawal study(n=35)

Canacinumab: 150 mg sb. at 8 weeks intervals

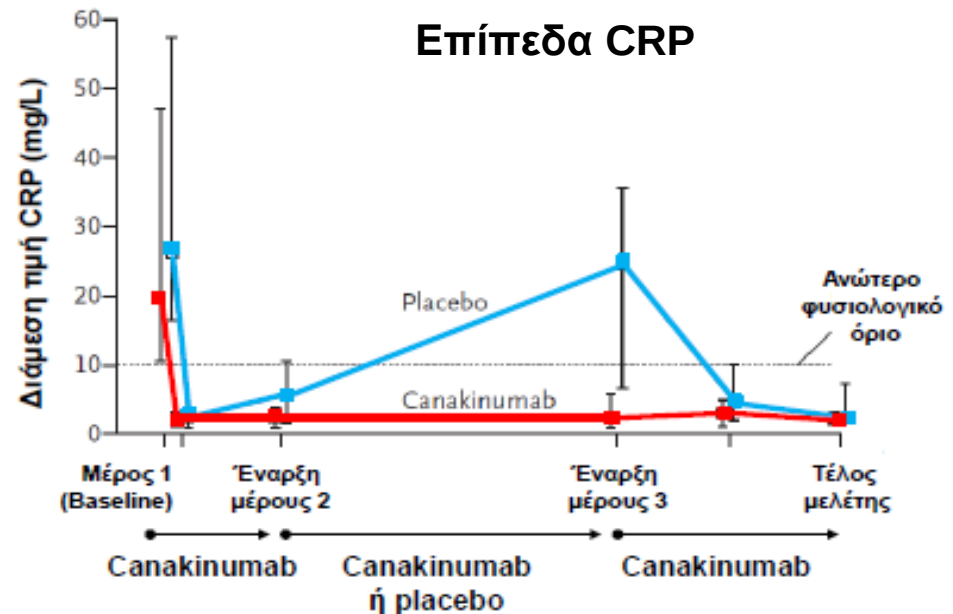


# Canakinumab και Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome)

## Ύφεση της νόσου



## Επίπεδα CRP



*Lachmann HJ, NEJM 2009; 360: 23*

# β-RELIEVED: Δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με συχνές κρίσεις Ουρικής Αρθρίτιδας

|            |     |   |   |   |    |
|------------|-----|---|---|---|----|
| Εβδομάδα   | 0   | 1 | 4 | 8 | 12 |
| Αξιολόγηση | ↑↑↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑  |

**1<sup>st</sup> co-primary endpoint:** Πόνος στις 72 ώρες (VAS)

**2<sup>nd</sup> co-primary endpoint:** Υποτροπές κρίσεων εντός 12 εβδ.

Χορήγηση σε κρίση

Canakinumab  
150 mg

n=115 (H2356)  
n=112 (H2357)

**Core study**

Double-blind treatment: entry and re-dosing upon flare

TA  
40 mg

n=115 (H2356)  
n=114 (H2357)

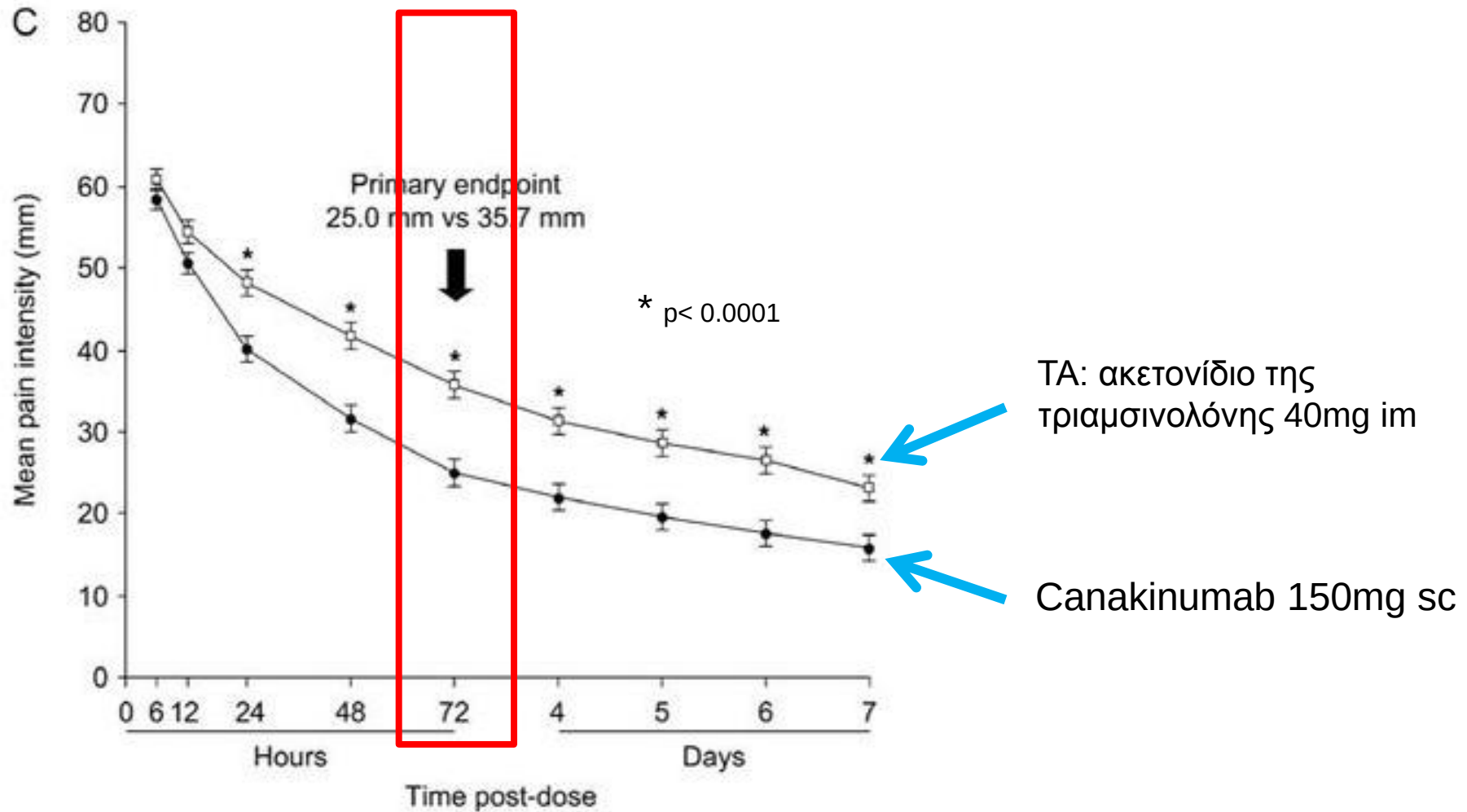
Χορήγηση σε κρίση

## Πρωταρχικοί στόχοι

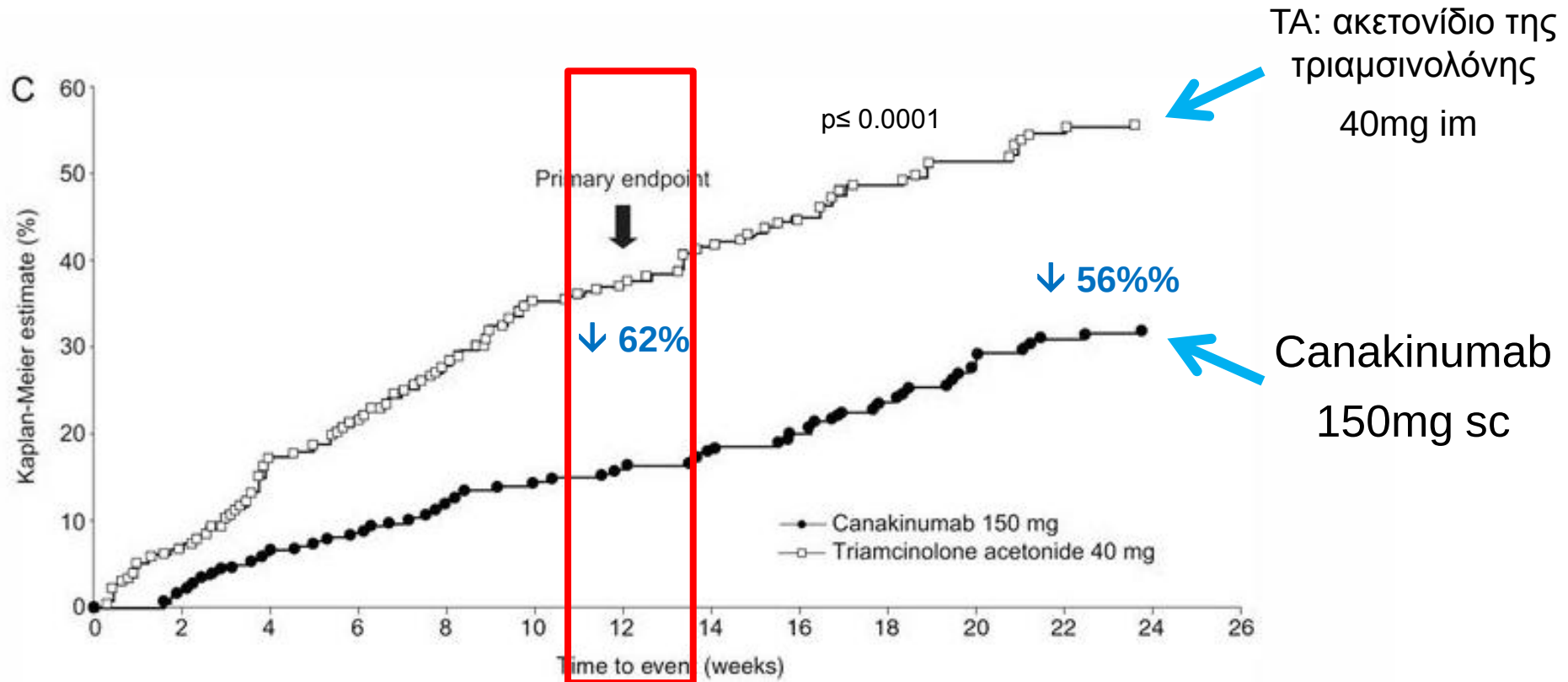
Επιβεβαίωση ότι μία **δόση Canakinumab 150 mg sc** υπερέχει της δόσης Triamcinolone acetonide (TA) 40 mg im όσον αφορά:

- Ένταση πόνου στην άρθρωση 72 ώρες μετά τη χορήγηση
- Υποτροπή μέσα σε 12 βδομάδες από τη χορήγηση

# β-RELIEVED: Το Canakinumab 150mg sc μειώνει τον πόνο γρηγορότερα από το TA 40mg im



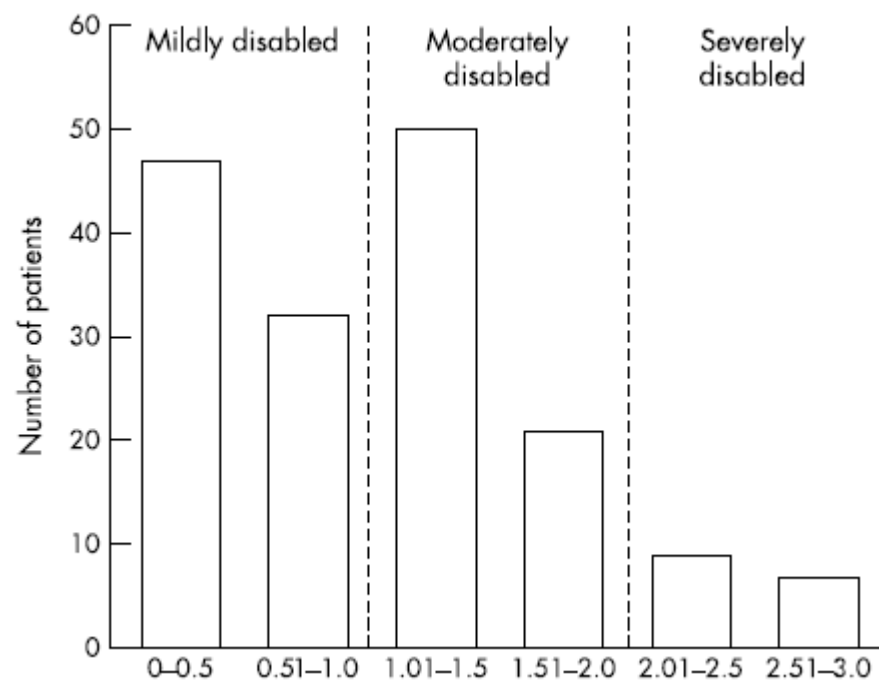
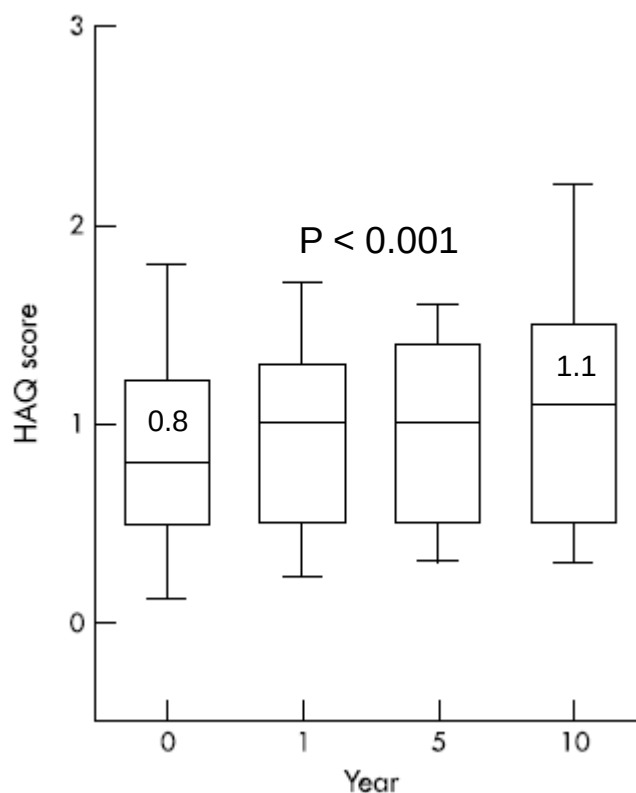
# $\beta$ -RELIEVED: Το Canakinumab 150mg υπερέχει του TA 40 mg στην πρόληψη υποτροπών οξείας ουρικής αρθρίτιδας



Το Canakinumab μείωσε κατά 56% την πιθανότητα υποτροπής σε 24 εβδομάδες σε σχέση με το TA καθώς και τον μέσο αριθμό υποτροπών ανά ασθενή (0.40 vs 0.87;  $p < 0.0001$ ).

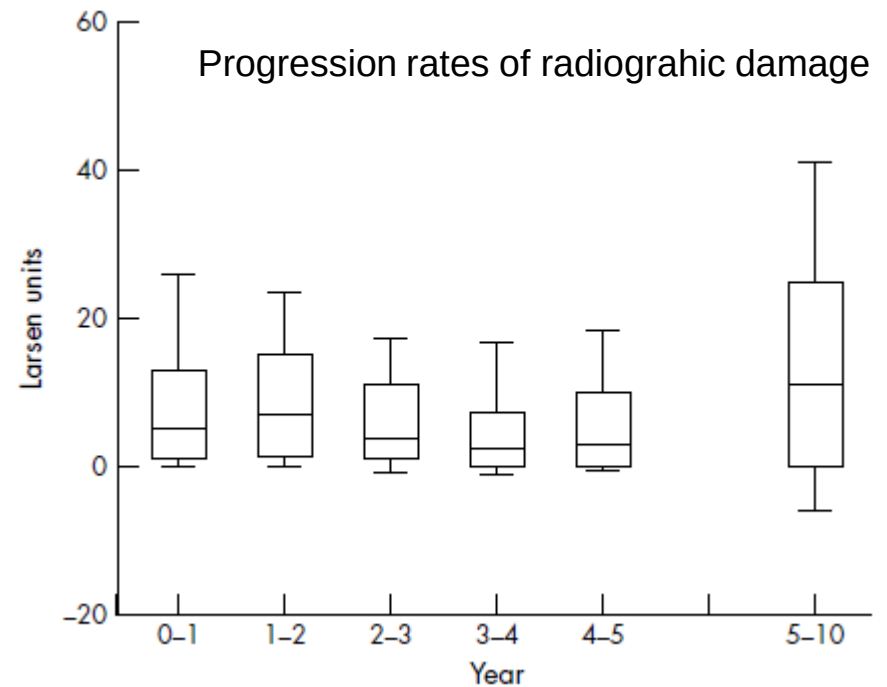
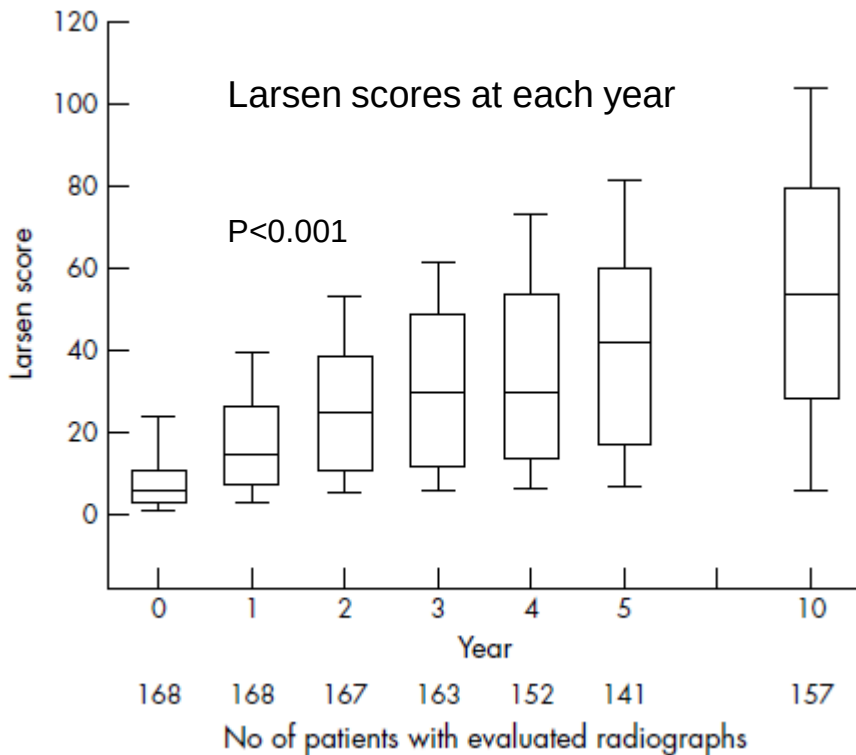
# Μακροχρόνια έκβαση της Λειτουργικής Ικανότητας σε ασθενείς με πρώιμη RA

- ❖ Προοπτική μελέτη σε πρώιμη(<2 ετών) RA(n=183)
- ❖ Διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη
- ❖ 75% των ασθενών ελάμβαναν DMARDS



# Μακροχρόνια εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης σε ασθενείς με πρώιμη RA

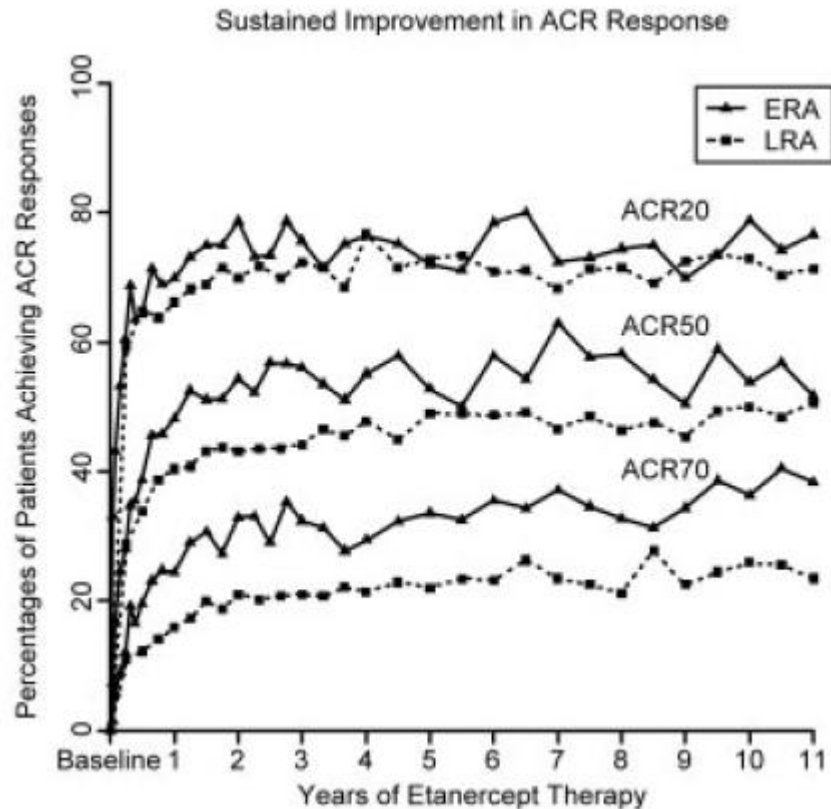
- ❖ Προοπτική μελέτη σε πρώιμη(<2 ετών) RA(n=181)
- ❖ Διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη
- ❖ 75% των ασθενών ελάμβαναν DMARDs



# Μακροχρόνια έκβαση στη ΡΑ(>10 έτη)

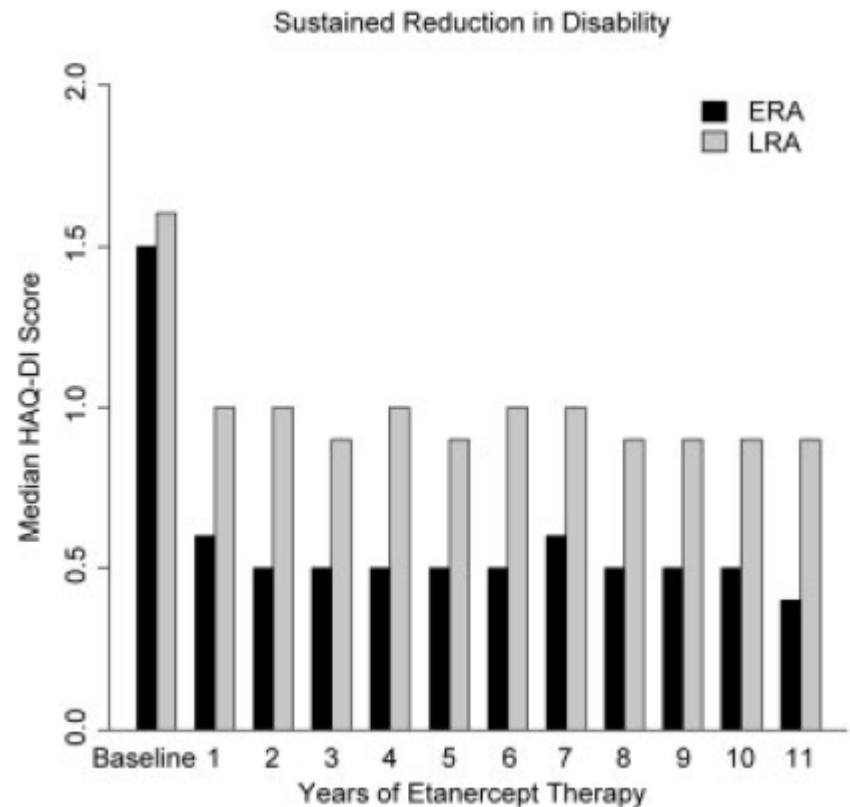
## ACR20/50/70 – HAQ-DI

### Open-label Etanercept treatment



|     |            |
|-----|------------|
|     | DAS28 <2.6 |
| ERA | 42%        |
| LRA | 29%        |

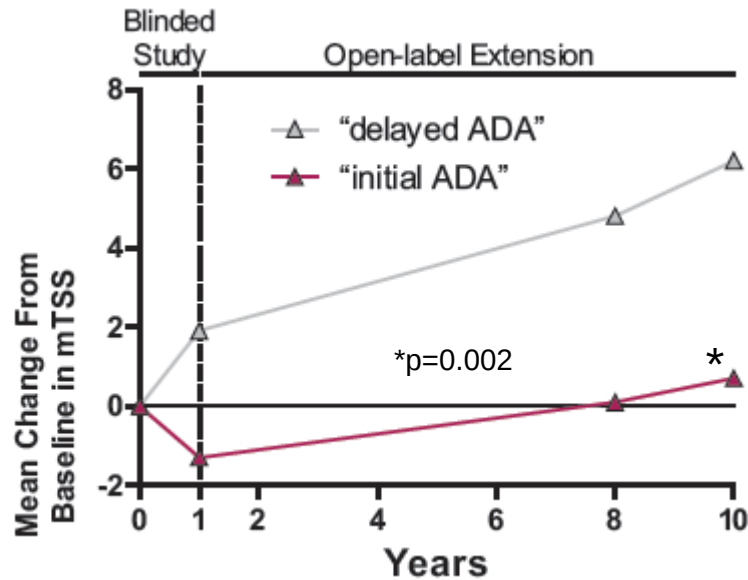
ERA: 194/558 συμπλήρωσαν 10 έτη  
LRA: 217/714 συμπλήρωσαν 10 έτη



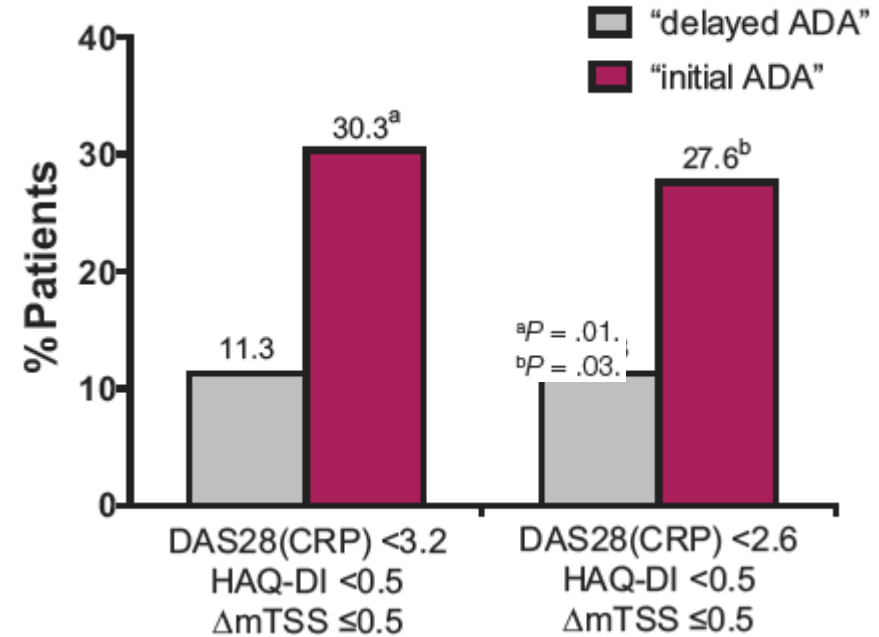
# Μακροχρόνια έκβαση στη ΡΑ

## Κλινικά – Λειτουργικά - Ακτινολογικά δεδομένα

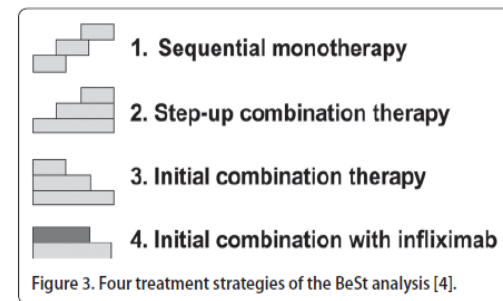
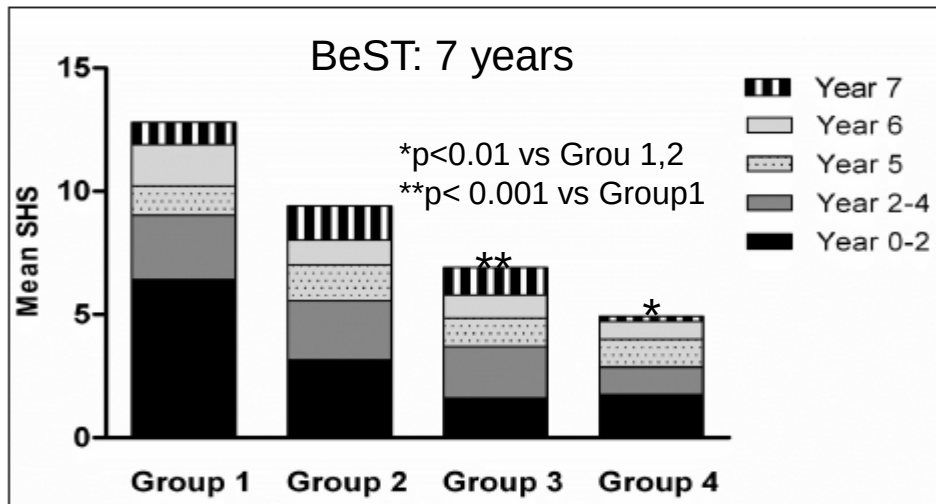
### Radiographic Outcomes



### Comprehensive Disease Control



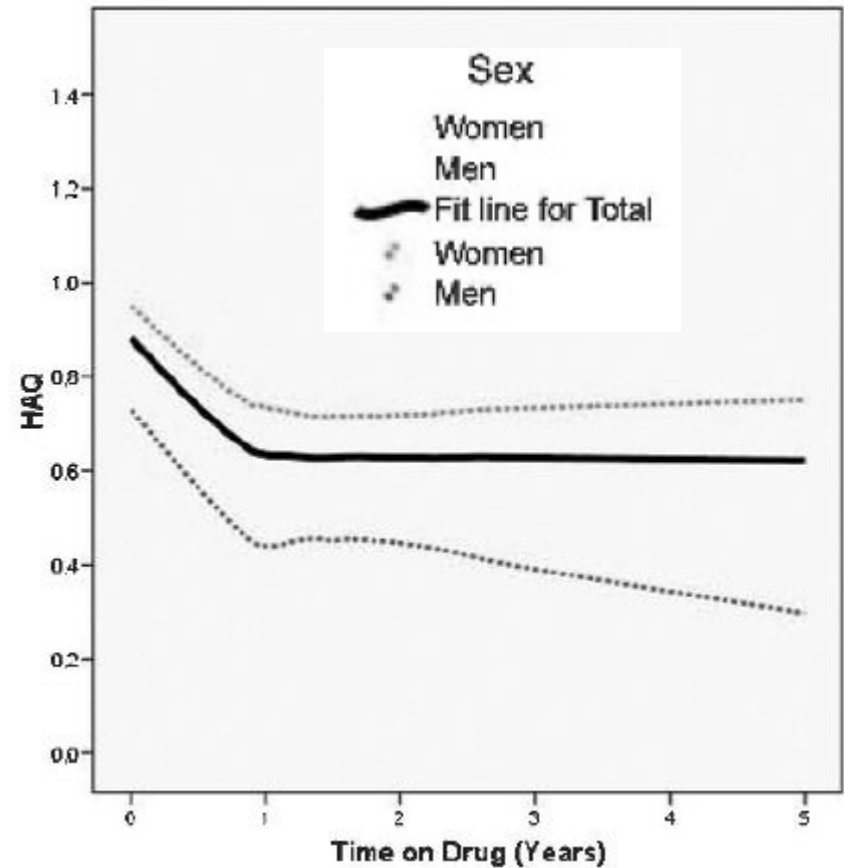
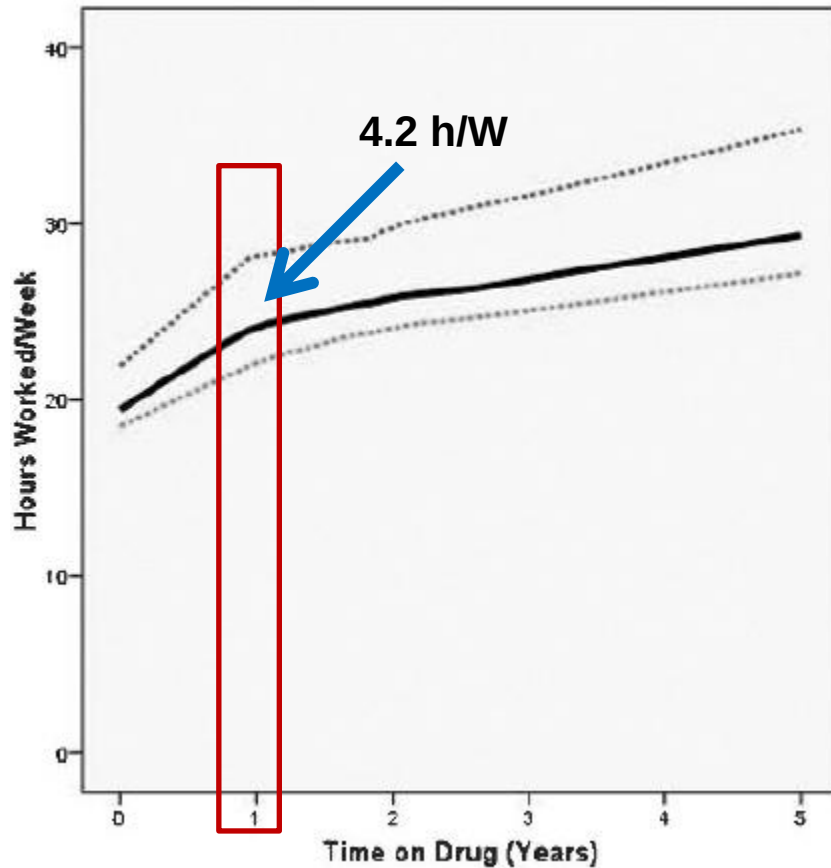
Keystone EC, ACR 2011



Van den Broek, Clin Exp Rheumatol 2012; 30: s35

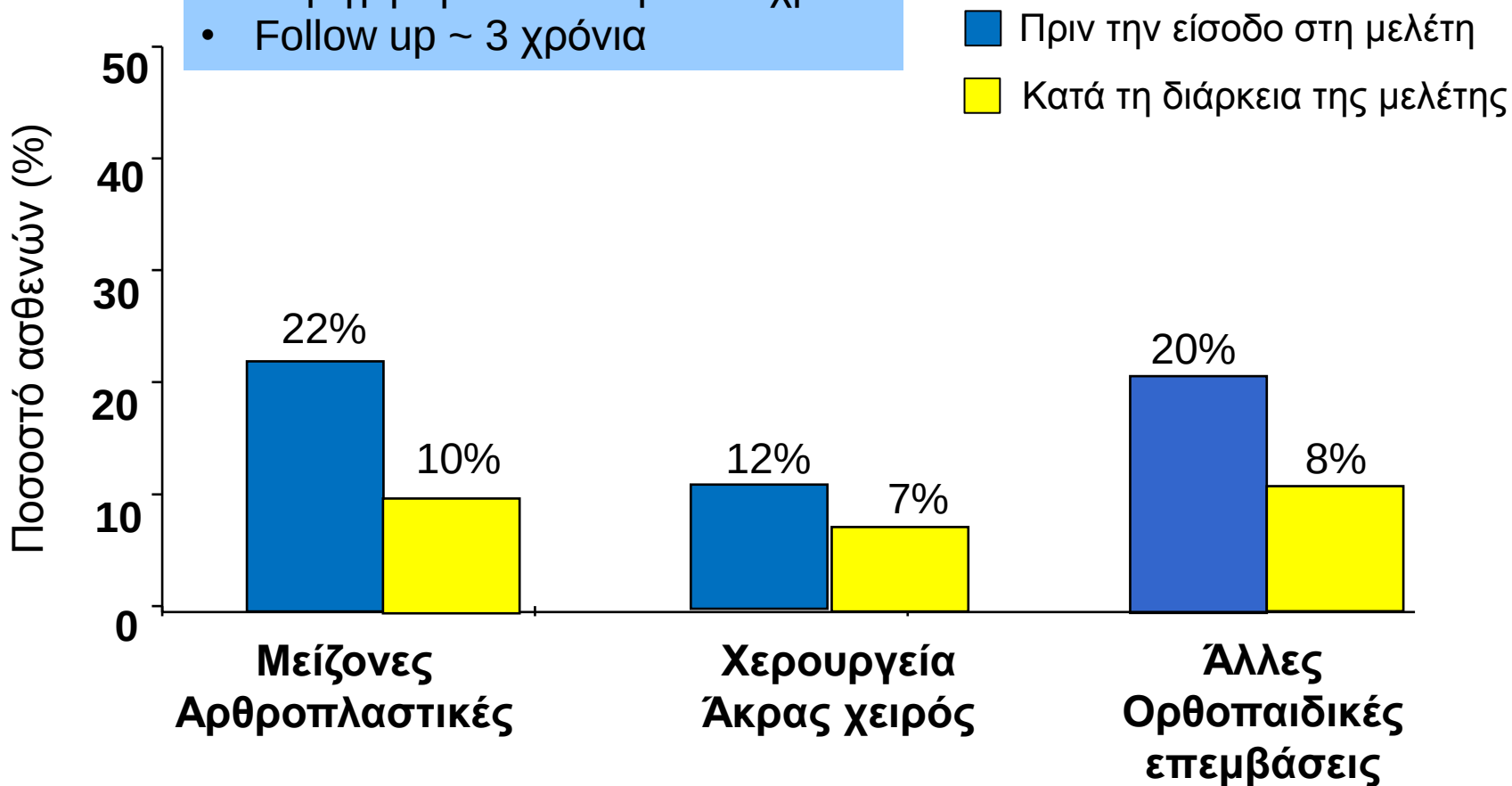
# Βιολογικοί παράγοντες και ικανότητα προς εργασία σε ασθενείς με RA

STURE registry: προοπτική μελέτη διάρκειας 5 ετών (n=594)



# Βιολογικοί παράγοντες στη ΡΑ: Ολικές Αρθροπλαστικές

- Ασθενείς ανθεκτικοί σε DMARDs
- Χορήγηση INF/ETA για  $\geq 1$  χρόνο
- Follow up ~ 3 χρόνια



# Βιολογικοί παράγοντες στη ΡΑ: Θνητότητα

SSATG Swedish register

Anti-TNF exposed group vs RA community-based cohort

Σημαντική μείωση της θνητότητας στις γυναίκες

