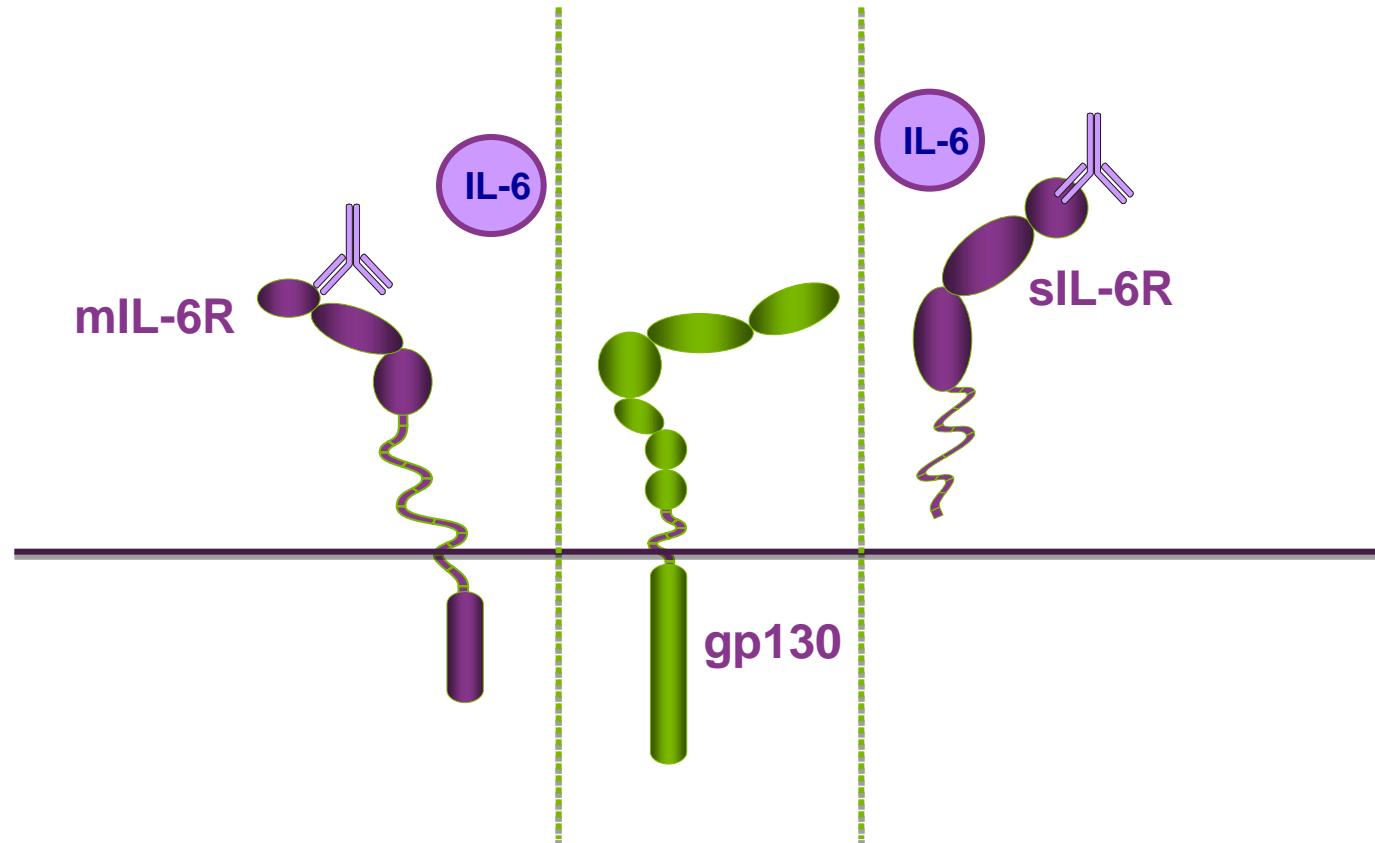


# «Μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα: μια θεραπευτική δυνατότητα»

## Δεδομένα μονοθεραπείας Tocilizumab

5<sup>o</sup> Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ  
Ρόδος, 28-04-2013



ΚΑΤΕΡΙΝΑ Δ. ΣΙΑΓΚΡΗ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

# **Σύγκρουση συμφερόντων**

## **Conflict of interest**

**Αμοιβή για την παρουσίαση από τη Roche**

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Amgen-GSK, Roche, UCB, MSD, Pfizer, Leo, Menarini, Novartis, Angelini, Abbvie

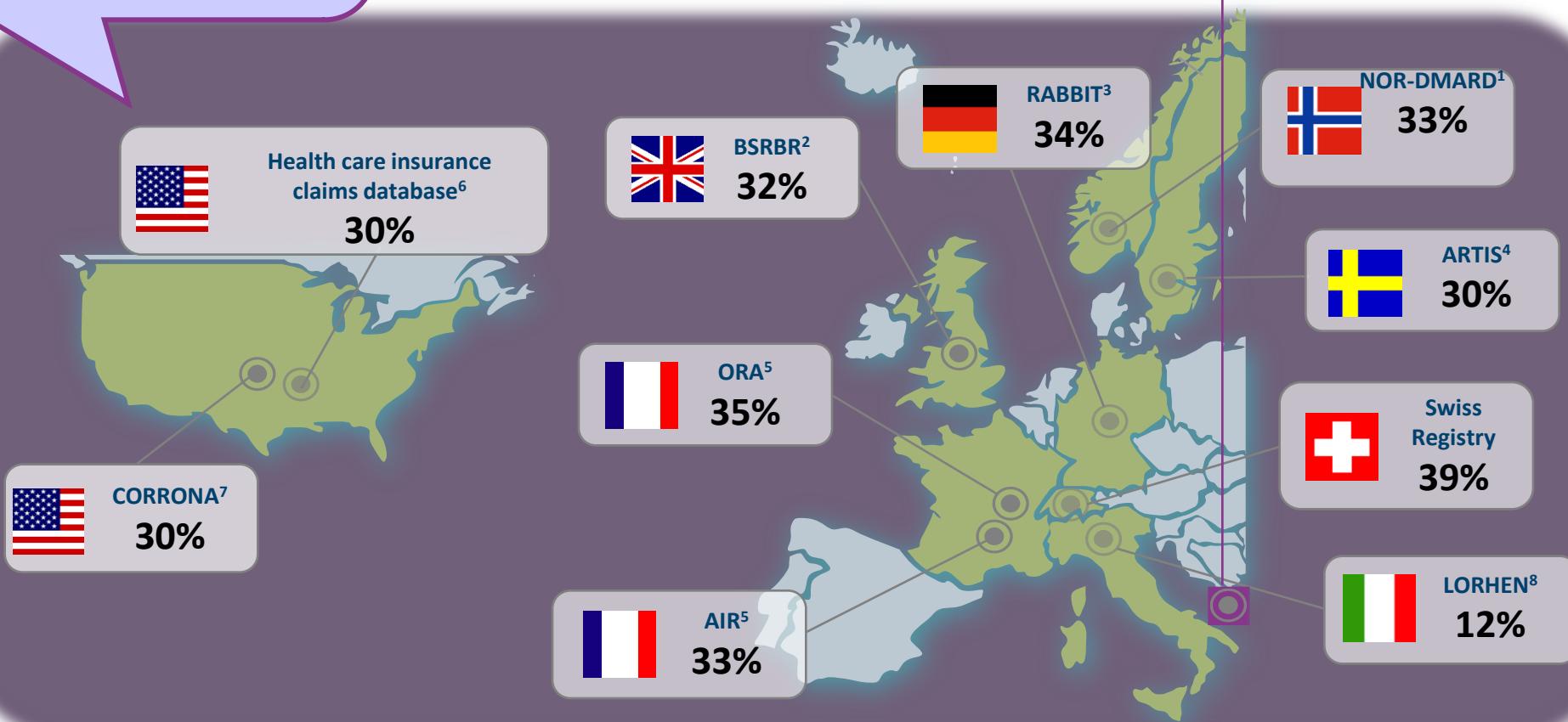
Εμπορική ονομασία	Ονομασία δραστικής ουσίας	MOA	Ένδειξη για μονοθεραπεία
HUMIRA	Adalimumab	TNF inhibitor	✓
ENBREL	Etanercept	TNF inhibitor	✓
CIMZIA	Certolizumab pegol	TNF inhibitor	✓
RO-ACTEMRA	Tocilizumab	Anti-IL6 inhibitor	✓

- Αντένδειξη στην χορήγηση DMARDs
- Δυσανεξία
- Συννοσηρότητα
- Συμμόρφωση ασθενούς

## Ελληνικό Αρχείο Καταγραφής Δεδομένων 9,5%

Estimated: Approximately 30% of RA Patients Treated With Biologics Receive Them as Monotherapy

### Monotherapy Use in RA From Biologics Registries and a US Claims Database



All registries/studies are anti-tumor necrosis factor (TNFa) focused, other than ORA (abatacept), AIR (rituximab), and RABBIT (aTNFs and anakinra)

1. Heiberg MS et al. *Arthritis Rheum.* 2008;59:234-40

2. Soliman MM et al. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:583-9

3. Listing J et al. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R66

4. Askling J et al. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339-44

5. Mariette X et al. *Rheumatology.* 2011;50:222-9

6. Yazici Y et al. *Bull NYU Hosp Joint Dis.* 2008;66:77-85

7. Lee SJ et al. *J Rheumatol.* 2009;36:1611-7

8. Sarzi-Puttini P et al. *Reumatismo.* 2008;60:290-5

**Μελέτες  
Μονοθεραπείας Β.Π  
(I)**

**Μονοθεραπεία με Βιολογικό Α**

**Μονοθεραπεία με MTX/placebo**

**Μελέτες  
Μονοθεραπείας Β.Π  
(II)**

**Μονοθεραπεία με Βιολογικό Α**

**Συνδυασμός Βιολογικού Α με MTX**

**Μονοθεραπεία με MTX/placebo**

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ

### TCZ μονοθεραπεία vs MTX μονοθεραπεία

Μελέτες RoACTEMRA	Πληθυσμός	Σχεδιασμός	Διάρκεια μελέτης
<b>AMBITION</b>	MTX/naïve MTX/free	<b>RDBPC/phIII</b> Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Μονοθεραπεία με MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 εβδομάδες</li> <li>• Μακροχρόνια παρακολούθηση</li> </ul>
<b>SATORI</b>	MTX-IR	<b>RDBPC/phIII</b> Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Μονοθεραπεία με MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 εβδομάδες</li> </ul>
<b>SAMURAI</b>	MTX/combination DMARDs-IR	<b>RDBPC/phIII</b> Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Μονοθεραπεία MTX/ συνδυασμό DMARDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (24 εβδομάδες)</li> <li>• 52 εβδομάδες</li> </ul>

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ

### TCZ μονοθεραπεία vs MTX μονοθεραπεία

Μελέτες RoACTEMRA	Πληθυσμός	Σχεδιασμός	Διάρκεια μελέτης
<b>AMBITION</b>	MTX/naïve MTX/free	<b>RDBPC/phIII</b> Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Μονοθεραπεία με MTX	<ul style="list-style-type: none"><li>• 24 εβδομάδες</li><li>• Μακροχρόνια παρακολούθηση</li></ul>

**Κύριος σκοπός:**

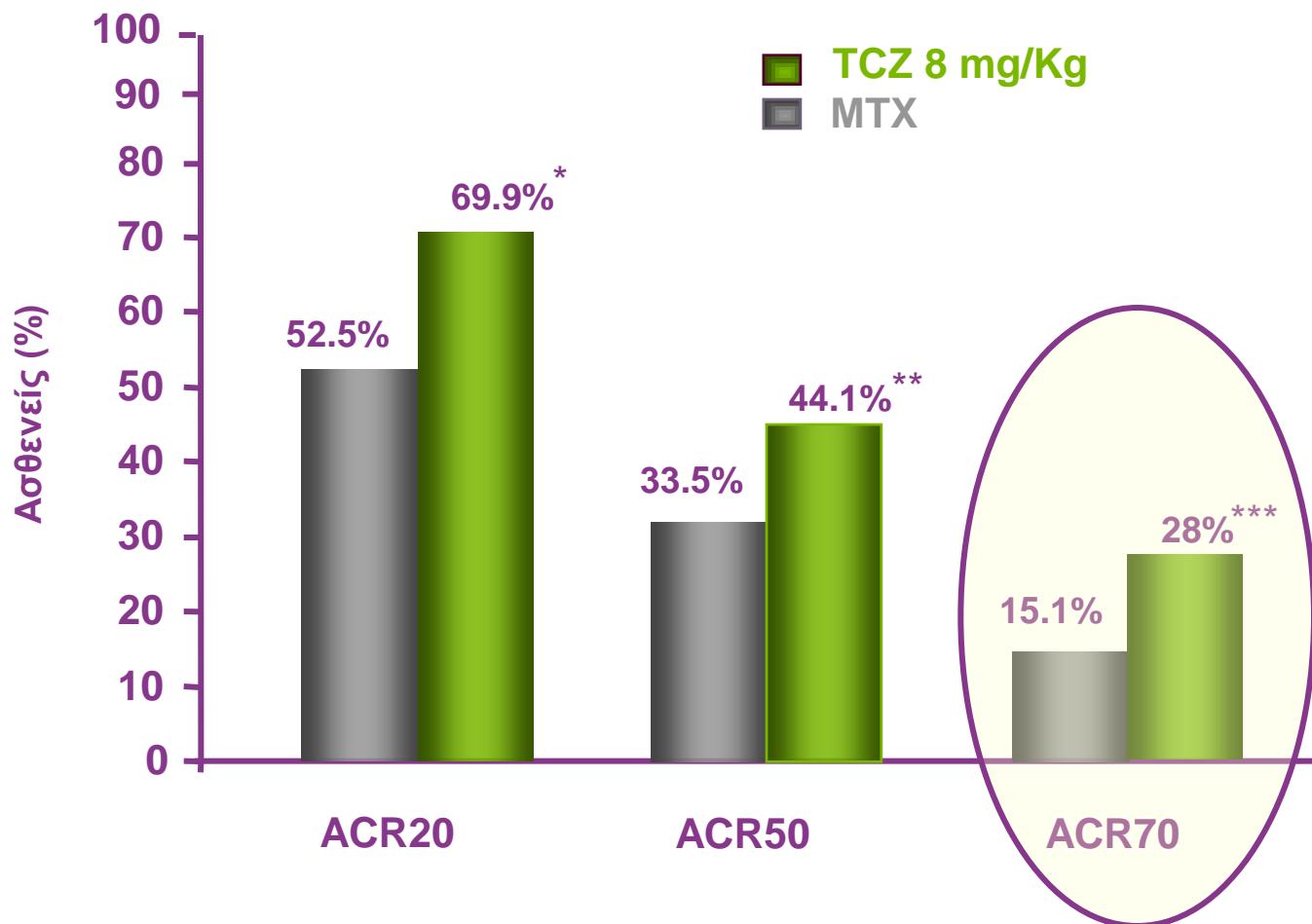
- Αποτελεσματικότητα (περιορισμός σημείων και συμπτωμάτων: ACR 20) μονοθεραπείας με TCZ έναντι μονοθεραπείας με MTX
- Ασφάλεια (ανεπιθύμητες ενέργειες και εργαστηριακές εκτιμήσεις)

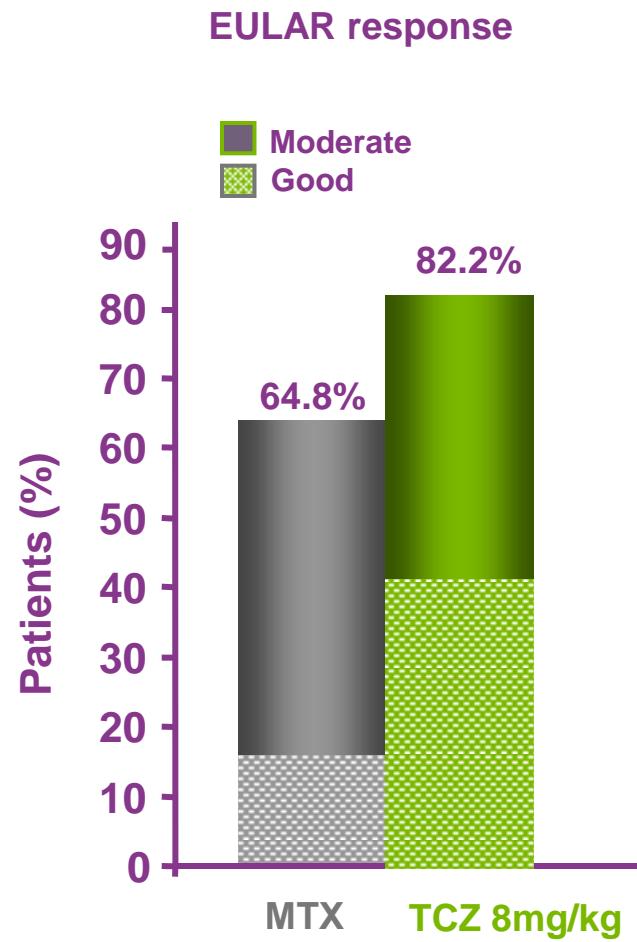
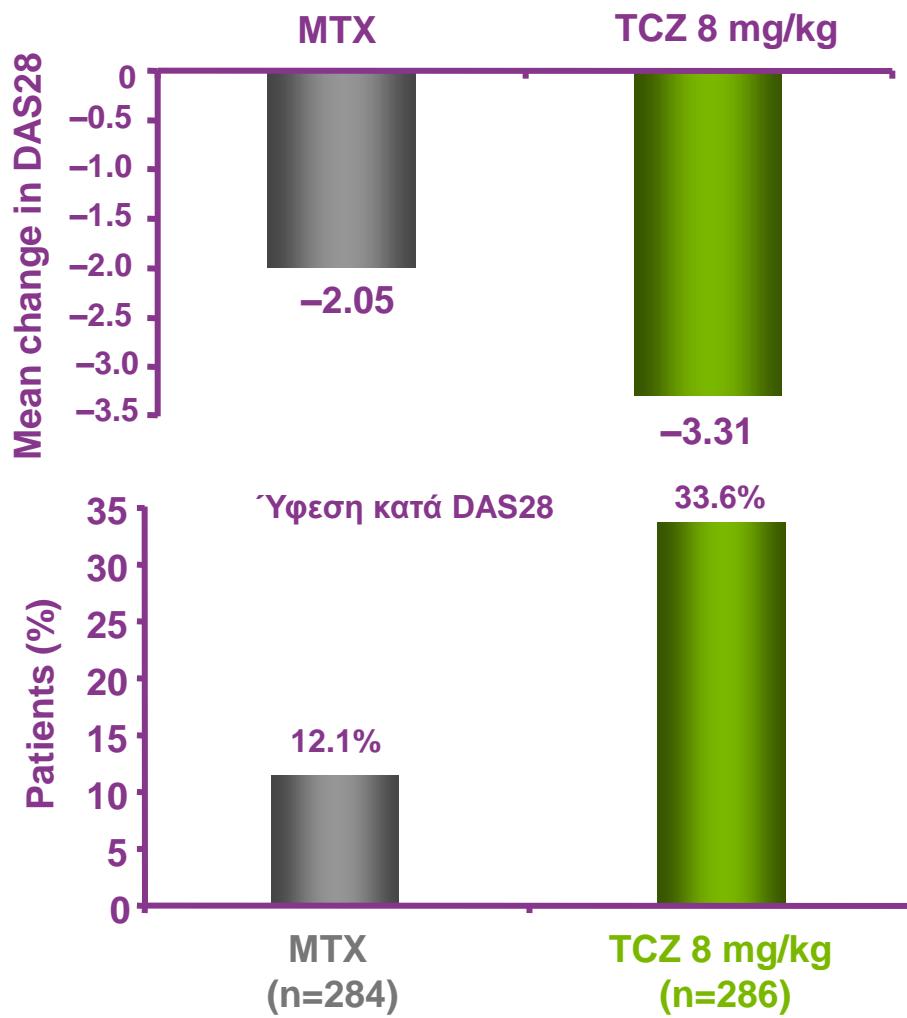
**Δευτερεύων σκοπός:**

- ACR 50/70, DAS28, EULARr, HAQ-DI, FACIT

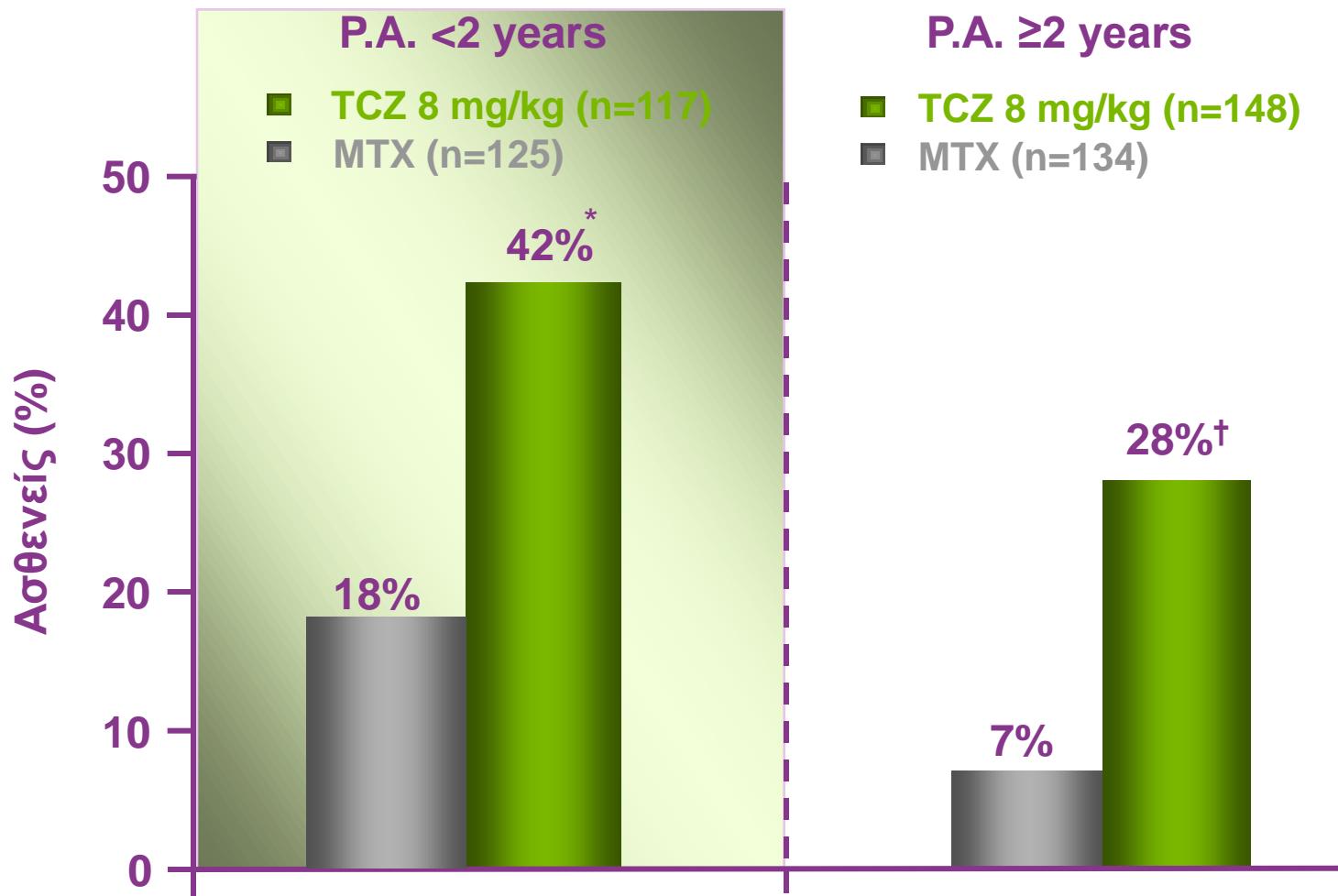
Characteristics	TCZ (8mg/Kg) n=286	MTX n=284
Age, years (mean±SD)	50.7±13.1	50.0±12.9
Female, n (%)	236 (83)	224 (79)
RF positive (%)	75	75
Mean disease duration, yrs	6.4±7.9	6.2±7.8
Disease <2 years, n (%)*	117 (41)	125 (44)
Previous DMARDs, n	1.2±1.3	1.1±1.4
DMARD naïve, n (%)	115 (40.2)	129 (45.4)
MTX naïve, n (%)	191 (67)	190 (67)
Oral steroid use, n (%)	137 (48)	133 (47)
DAS28	6.8±1.0	6.8±0.9
TJC	31.8±14.8	31.1±14.1
SJC	19.1±11.0	19.2±10.6
CRP, mg/dL	3.0±3.3	3.1±3.4
ESR, mm/hr	49.9±27.9	49.4±26.1
HAQ-DI	1.6±0.7	1.5±0.6

\*Safety population (TCZ 8 mg/kg, n=288; MTX, n=284)





Υψηλά ποσοστά ύφεσης (DAS28<2.6) σε ασθενείς  
με πρώιμη P.A. σε μονοθεραπεία

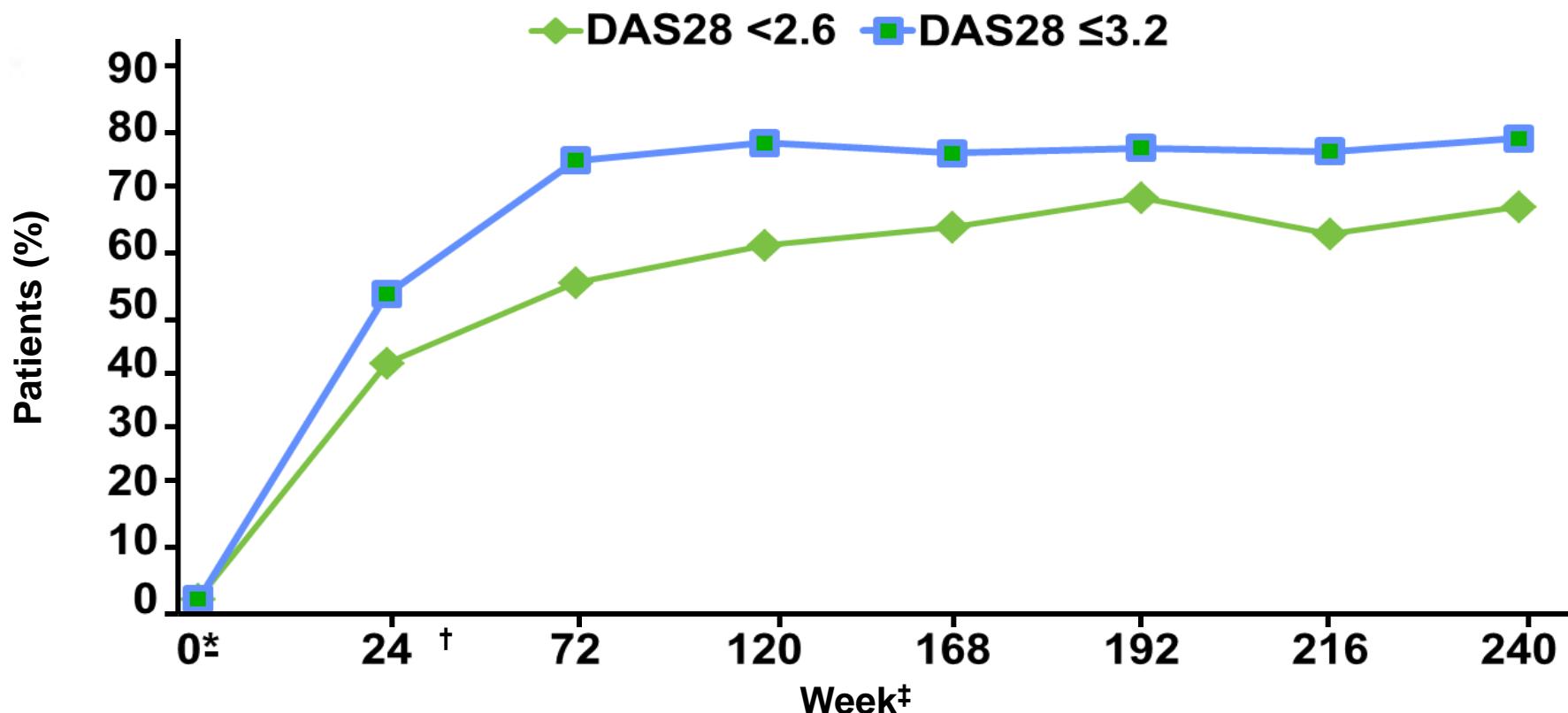


\* Mean difference vs. MTX (95% CI) = 24% (11–37)

† Mean difference vs. MTX (95% CI) = 24% (14–34)

## AMBITION w240 :

57,2% των ασθενών παρέμεινε σε μονοθεραπεία με TCZ στα 5 έτη

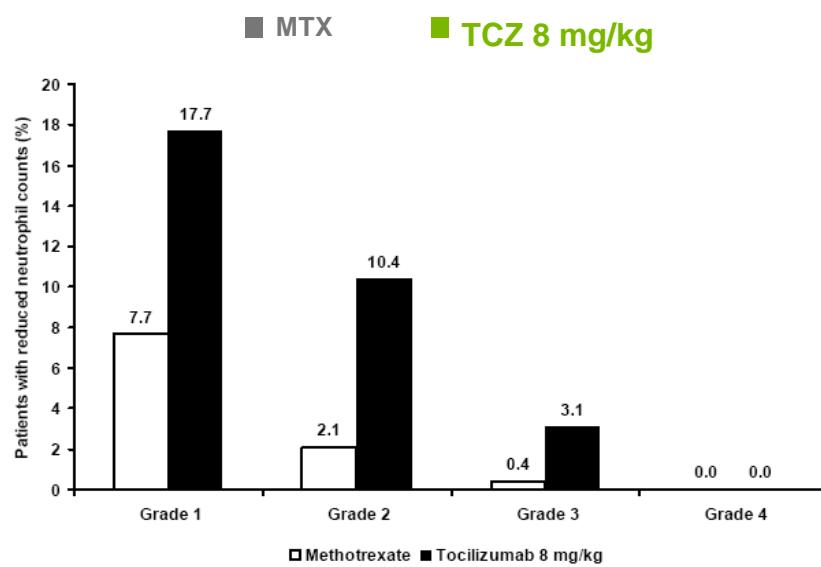
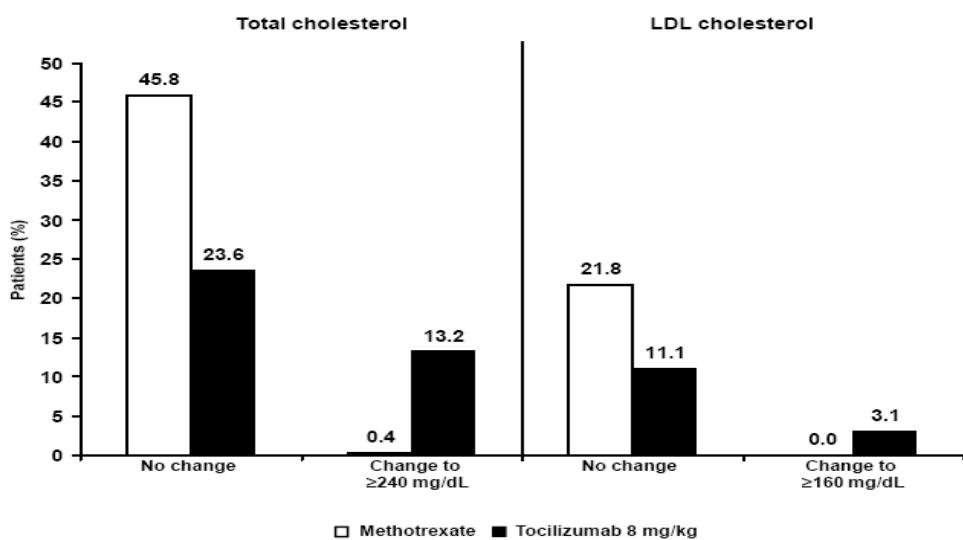
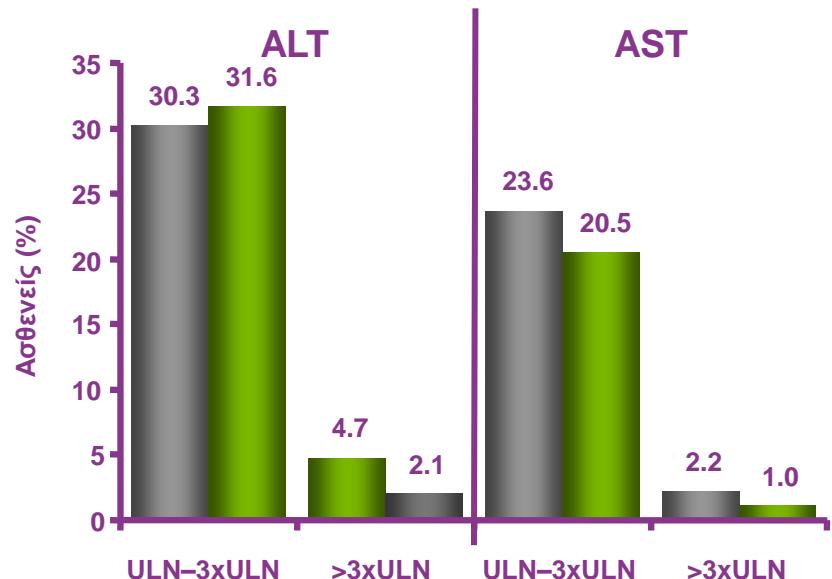
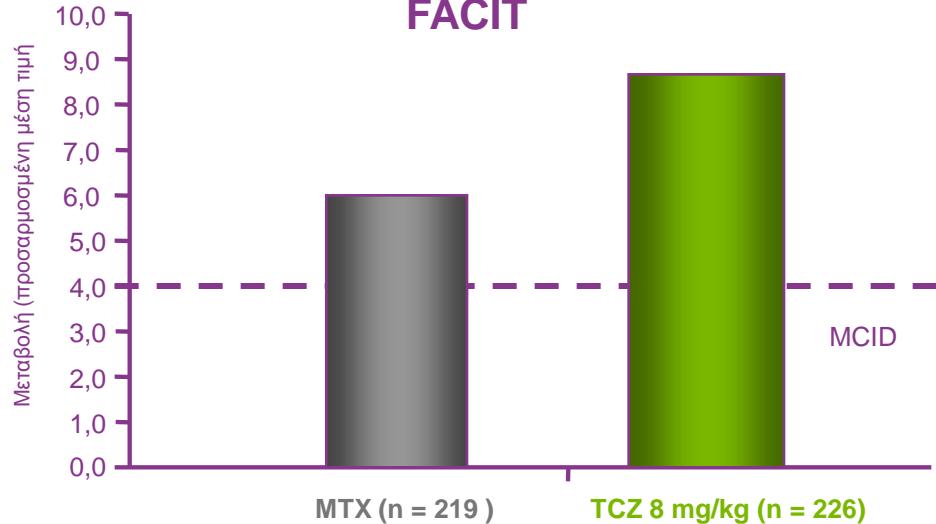


DAS28 <2.6	0/138	55/137	65/121	69/115	70/111	73/107	62/100	58/87
DAS28 ≤3.2	0/138	74/137	90/121	89/115	84/111	82/107	76/100	68/87

n/n = number of patients achieving response/number of patients with valid assessments

\* Baseline in AMBITION; † LTE entry (243);

‡ Assessed numbers of patients decreased over time because some had not yet reached later assessments or had withdrawn.



<b>Ασθενείς, n (%)</b>	<b>TCZ (n=288)</b>	<b>MTX (n=284)</b>
Όλες οι ΑΕ /δέρματος και υποδόριου ιστού, ΓΕ	230 (79.9)/ 4.1%, 0.3%	220 (77.5)/ 0.7%, 1.8%
ΣΑΕ	11 (3.8)	8 (2.8)
ΣΑΕ συσχετιζόμενες με το φάρμακο	4 (1.4)	4 (1.4)
Σοβαρές λοιμώξεις*	4 (1.4)	2 (0.7)
Αντιδράσεις κατά την έγχυση	7 (2.4)	1 (0.4)
ΑΕ που οδήγησαν στη διακοπή θεραπείας	11 (3.8)	15 (5.3)
ΑΕ που οδήγησαν στην αλλαγή δοσολογίας	56 (19.4)	63 (22.2)
Θάνατος	3 (1.0)	1 (0.4)

\* ρινίτιδα(1), σιελοαδενίτιδα(1), πνευμονία(2), σηψη(0): 0,0,1,1

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ

### TCZ μονοθεραπεία vs MTX μονοθεραπεία

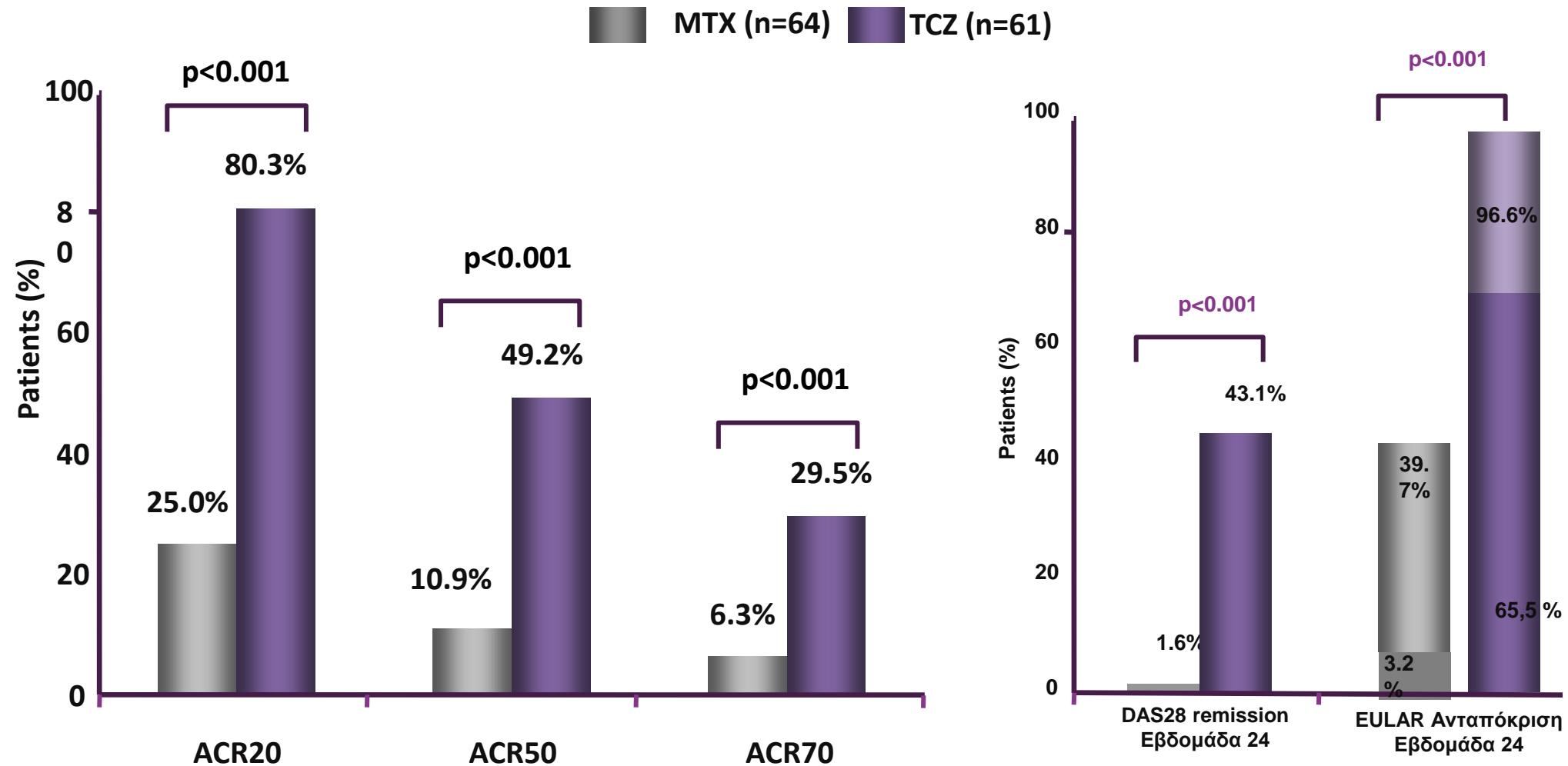
Μελέτες RoACTEMRA	Πληθυσμός	Σχεδιασμός	Διάρκεια μελέτης
<b>SATORI</b>	MTX-IR	<b>RDBPC/phIII</b> Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Μονοθεραπεία με MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 εβδομάδες</li> </ul>

**Κύριο τελικό σημείο:** ποσοστά βελτίωσης ACR 20 στις 24 εβδομάδες

**Δευτερεύοντα τελικά σημεία:** ACR 50/70, DAS28, ανταπόκριση EULAR, HAQ-DI, FACIT, SF-36

Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2006;65 (Suppl II):59

	MTX (n=64)	TCZ (n=61)
Διάρκεια Ρ.Α. (έτη)	8.7	8.8
Μέσος αριθμός προηγηθέντων DMARDs	3.6	3.3
Δόση κορτικοστεροειδών (mg prednisolone equivalent)	5.4	6.1
Mean DAS28 έναρξης	6.2	6.1



<b>AE</b>	<b>Control group (64)</b>	<b>TCZ group (61)</b>
Ρινοφαρυγγίτιδα	7 (10,9)	11 (18,0)
Στοματίτιδα	0	7 (11,5)
Υπερλιπιδαιμία	1 (1,6)	4 (6,6)
Κεφαλαλγία	2 (3,1)	4 (6,6)
Εξάνθημα	2 (3,1)	4 (6,6)
Διάρροια	1 (1,6)	4 (6,6)
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και μεσοθωρακίου	4 (6,3)	3 (4,9)
<b>ΣΑΕ</b>	<b>4,7%</b>	<b>6,6%</b>
Πνευμονία	1	1
Συμπιεστικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης	1	-
Κατάγματα αυχένα του μηριαίου οστού	1	-
Λοιμώδης αρθρίτιδα	-	1
Πολύποδες παχέος εντέρου	-	1

- Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των λιπιδίων στην ομάδα tocilizumab οι οποίες όμως σταθεροποιήθηκαν κοντά στο ανώτερο φυσιολογικό όριο
- Η συχνότητα καταγραφής παθολογικών τιμών ηπατικών εργαστηριακών εξετάσεων (AST, ALT, χολερυθρίνη) ως AE ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα της ΜΤΧ (8, 11 ,%) από ότι στην ομάδα του TCZ (3, 5, 2%), σταθεροποιήθηκαν την εβδομάδα 16
- Δεν ανιχνεύτηκαν anti-TCZ αντισώματα

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ

### TCZ μονοθεραπεία vs MTX μονοθεραπεία

Μελέτες RoACTEMRA	Πληθυσμός	Σχεδιασμός	Διάρκεια μελέτης
<b>SAMURAI</b>	MTX/combination DMARDs-IR	<b>RDBPC/phIII</b> Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Μονοθεραπεία MTX/ συνδυασμό DMARDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 εβδομάδες (ενδιάμεση αξιολόγηση)</li> <li>• 52 εβδομάδες (τελική αξιολόγηση)</li> </ul>

**Κύριος σκοπός:**

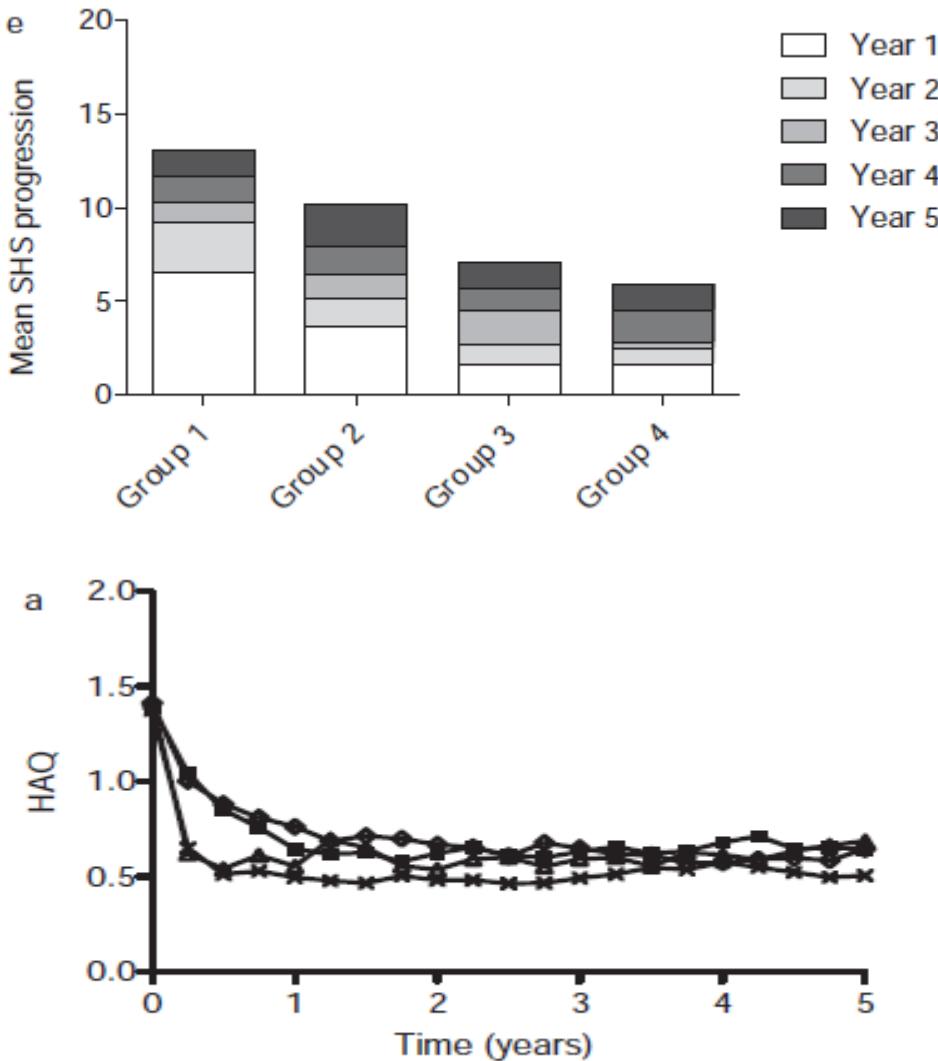
- Αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης

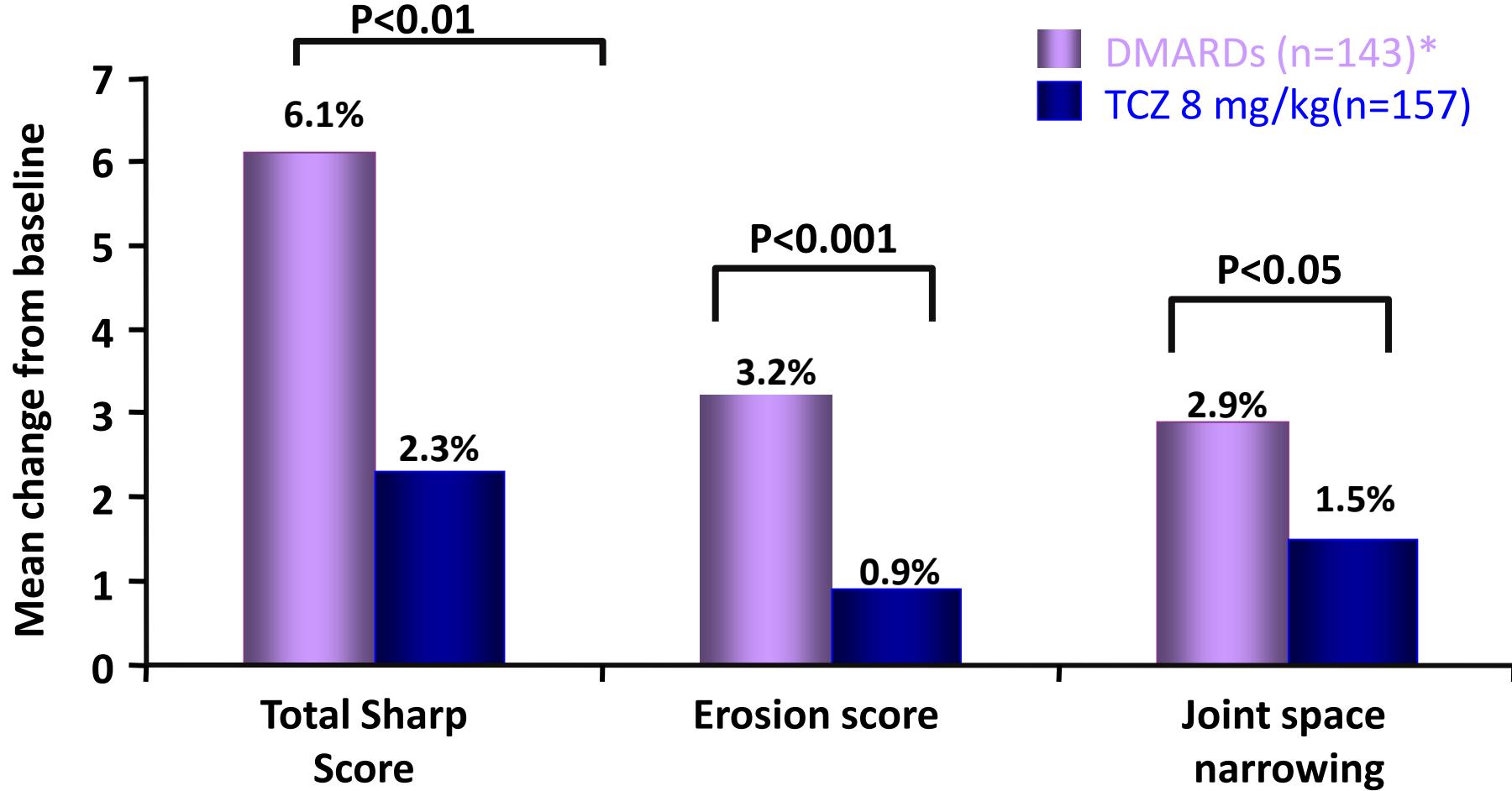
**Δευτερεύων σκοπός:**

- Αποτελεσματικότητα (ACRr, DAS28, HAQ)

	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα tocilizumab
Ασθενείς (n)	145	157
Ηλικία (έτη)	53,1	52,9
Φύλο (Γυναίκες, %)	82	80
Διάρκεια ΡΑ (έτη)	$2,4 \pm 1,3$	$2,2 \pm 1,4$
Αριθμός αποτυχημένων θεραπειών με DMARDs	2,8	2,7
MTX μονοθεραπεία (%)	30%	46%
MTX + τουλάχιστον 1 DMARD (%)	37%	27%
Κορτικοστεροειδή	$5,4 \pm 3,2$	$5,4 \pm 3,1$
Στάδιο Steinbrocker (I:II:III:IV)	11:114:20:0	12:126:19:0
Στάδιο Steinbrocker (I:II:III:IV)	18:57:51:19	14:77:46:20
Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων	$14,4 \pm 7,2$	$15,3 \pm 7,3$
Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων	$11,9 \pm 5,5$	$12,5 \pm 6,4$
TKE (mm/hr)	$71,0 \pm 25,2$	$70,8 \pm 27,9$
CRP (mg/L)	$49 \pm 29$	$47 \pm 29$
DAS 28	6.5	6.5

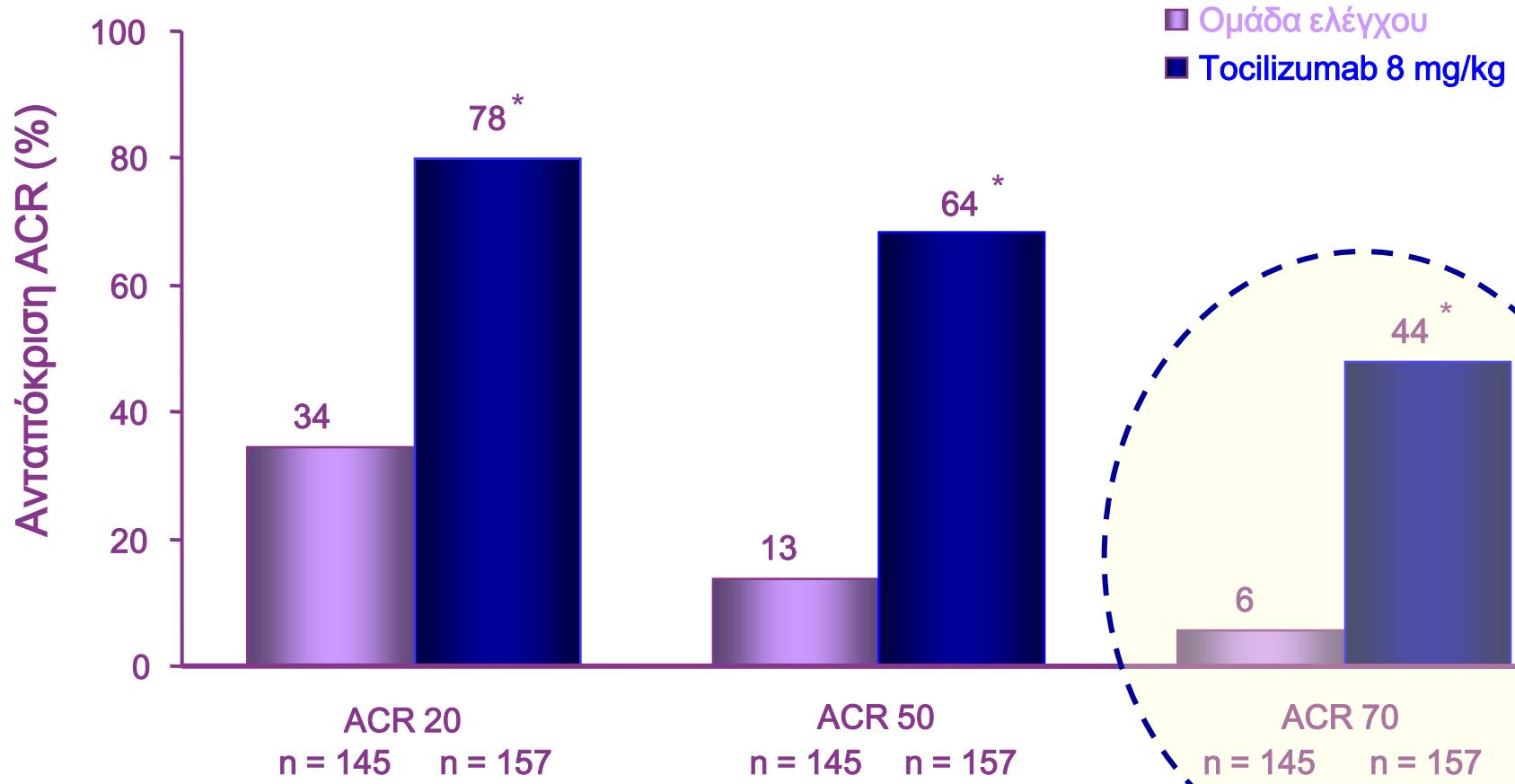
Η ύφεση έχει συσχετιστεί με την αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης ,  
τη βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας και της ποιότητας ζωής





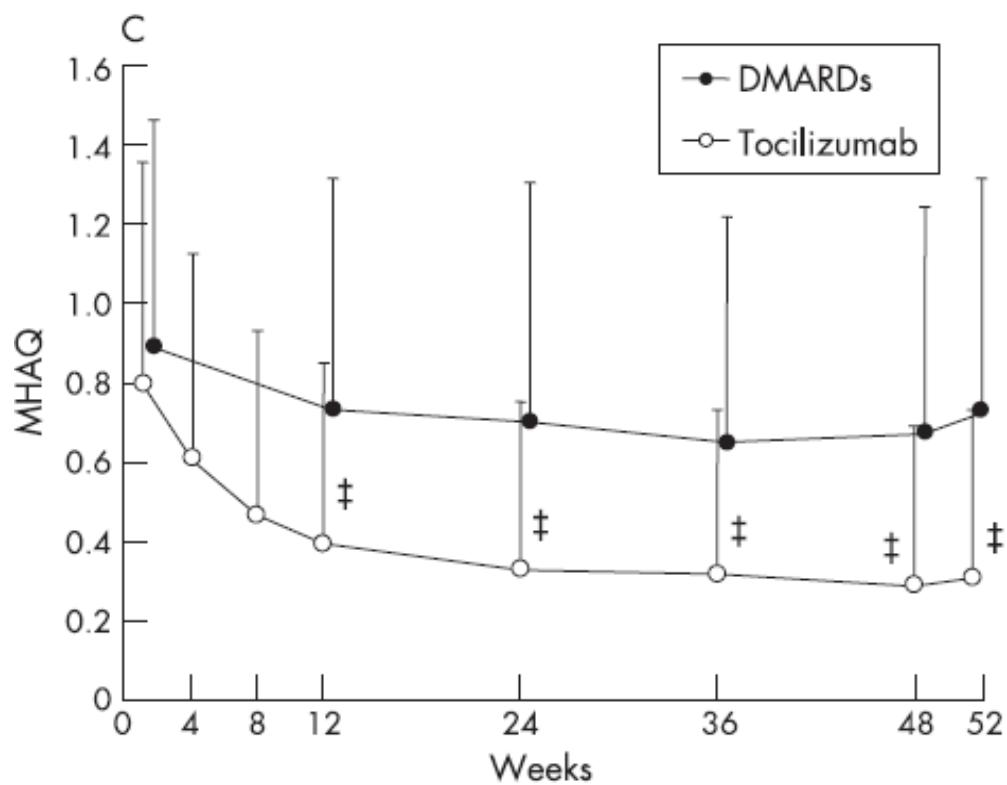
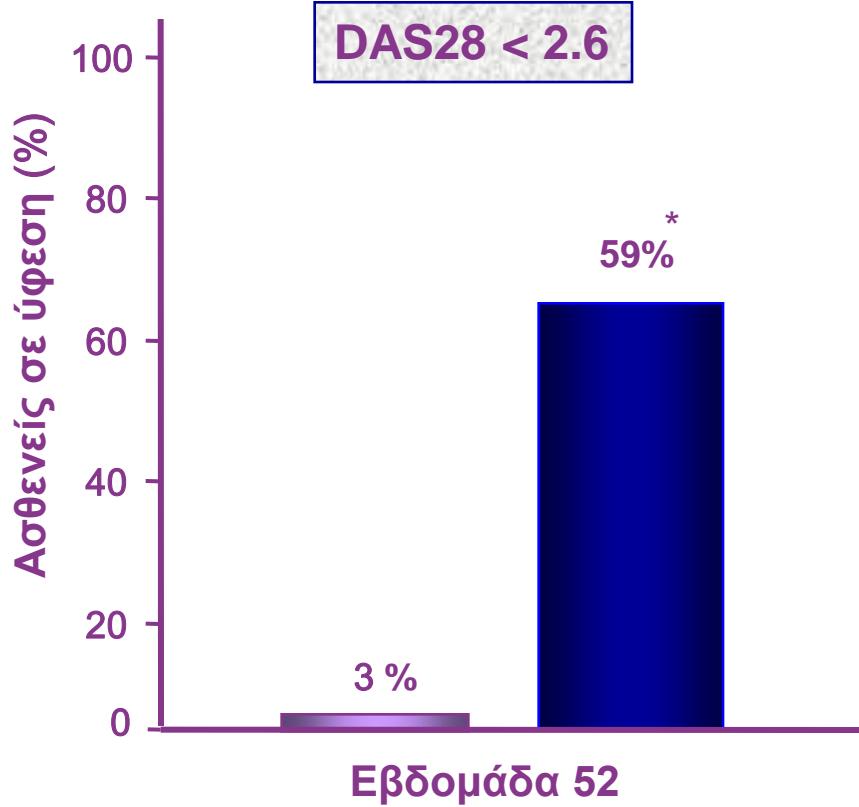
\* $P < 0,05$  για κάθε σύγκριση

## Εβδομάδα 52



\*p<0.001

■ Tocilizumab 8 mg/kg  
■ Ομάδα ελέγχου



\*p<0.001

- Η συνολική συχνότητα εμφάνισης AE, περιλαμβανομένων παθολογικών τιμών και εργαστηριακών εξετάσεων, ήταν 89% και 82% στους ασθενείς των ομάδων tocilizumab και DMARDs αντίστοιχα
- Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ήταν 18% και 13% στους ασθενείς των ομάδων tocilizumab και DMARDs αντίστοιχα
- Ρινοφαρυγγίτιδα (tocilizumab 36%, DMARDs 32%), και ήπιες, παροδικές αυξήσεις των τιμών των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (LFT) παρατηρήθηκαν συχνά και στις δύο ομάδες
- Αντιδράσεις κατά την έγχυση: 7% (κεφαλαλγία, υπέρταση, ναυτία, εμετός, κνίδωση)
- Αυξήσεις λιπιδίων αναφέρθηκαν κυρίως στην ομάδα tocilizumab ενώ τα μέσα επίπεδα χοληστερόλης σταθεροποιήθηκαν ( $217 \pm 39,3$  mg/dL) κοντά στο ανώτερο φυσιολογικό όριο
- Αντι-TCZ αντισώματα: 2.5%

**Ιελετες  
Μονοθεραπειας  
Β.Π  
(II)**

**Μονοθεραπεια με Βιολογικό A**

**Συνδυασμός Βιολογικού A με MTX**

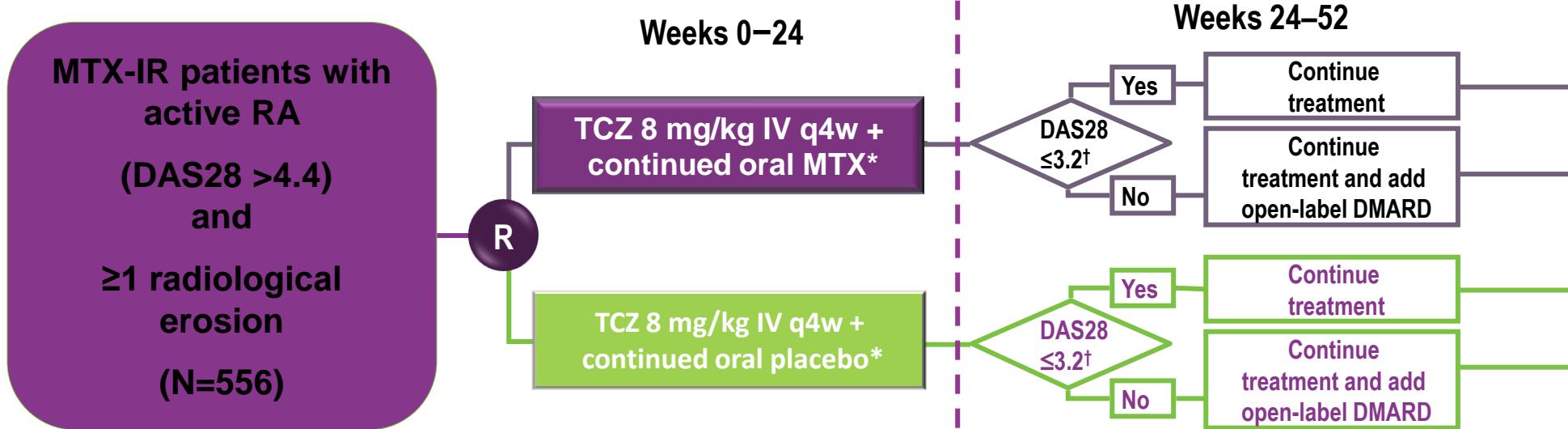
**Μονοθεραπεια με MTX/placebo**

**ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ**  
**Βιολογικού παράγοντα ως μονοθεραπεία έναντι Βιολογικού παράγοντα σε συνδυασμό με ΜΤΧ**

Μελέτες RoACTEMRA	Πληθυσμός	Σχεδιασμός	Διάρκεια μελέτης
<b>ACT-RAY</b>	MTX-IR	<p><b>RDBPC/phIII</b></p> <p>Συγκριτική μελέτη για την ανάδειξη υπεροχής μεταξύ των 2 θεραπευτικών σχημάτων του TCZ.</p> <p>Μονοθεραπεία με TCZ έναντι Συνδυασμού TCZ+MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 εβδομάδες</li> <li>• 52 εβδομάδες</li> </ul>
<b>ACT-SURE</b>	DMARDs-IR/ TNFi-IR	<p><b>Μελέτη παρατήρησης/phIV</b></p> <p>Μονοθεραπεία με TCZ και Συνδυασμός TCZ +MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 εβδομάδες</li> </ul>

# ACT-RAY

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ph IIIb μελέτη, για την ανάδειξη υπεροχής ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σχήματα του Ro-Actemra (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια)



**MRI substudy: 63 patients, w: 0,2,12,52**

IV = intravenous

\* Oral MTX/PBO is blinded throughout the 2-year study

† Open-label DMARDs other than MTX were added at Week 24 or later, usually if DAS28 was >3.2, maintaining blinding of MTX/PBO

Douglas M, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72(1):43-50

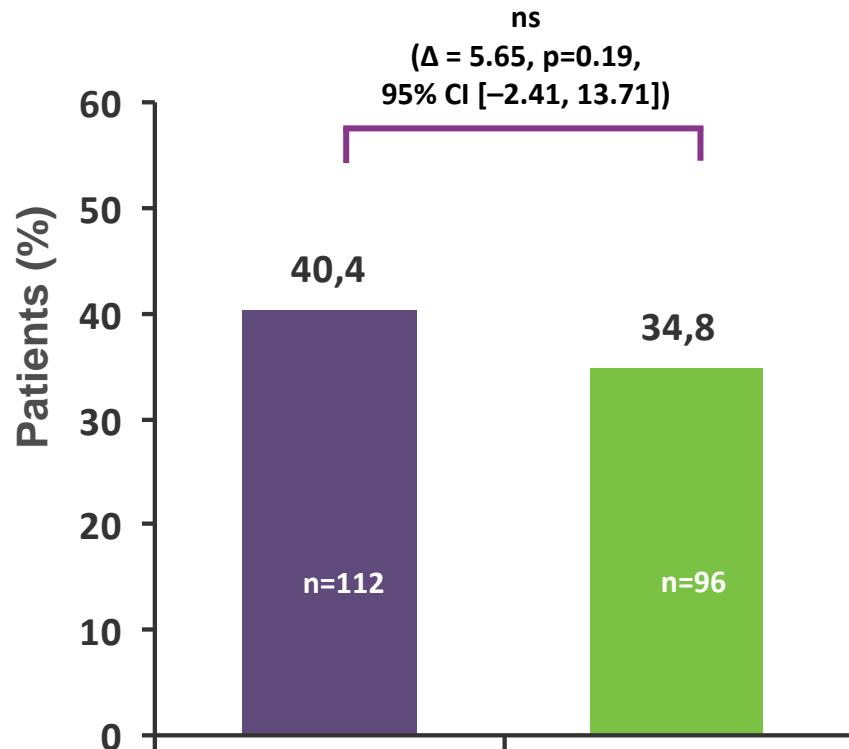
Douglas M, et al. EULAR 2012; Abstract THU0093

24 εβδομάδα:  
παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα στην μονοθεραπεία TCZ με τον συνδυασμό TCZ+MTX

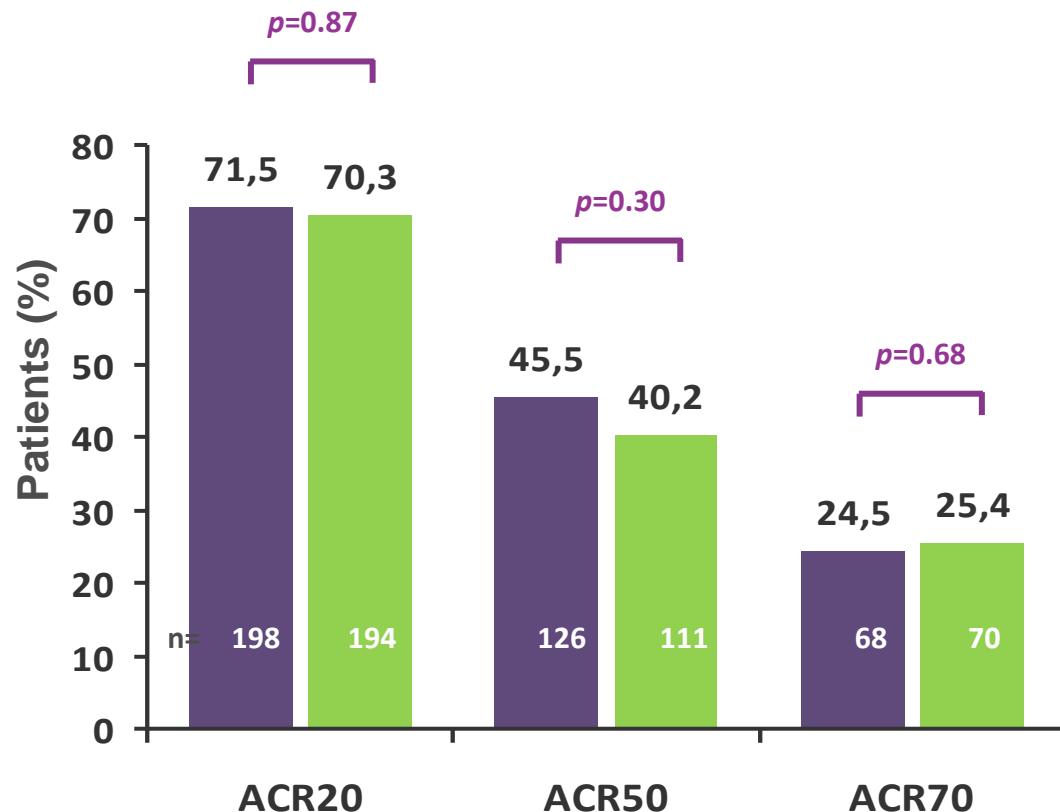
TCZ + MTX (n=277)

TCZ + PBO (n=276)

Ποσοτά DAS28 remission  
(πρωτεύον καταληκτικό σημείο )



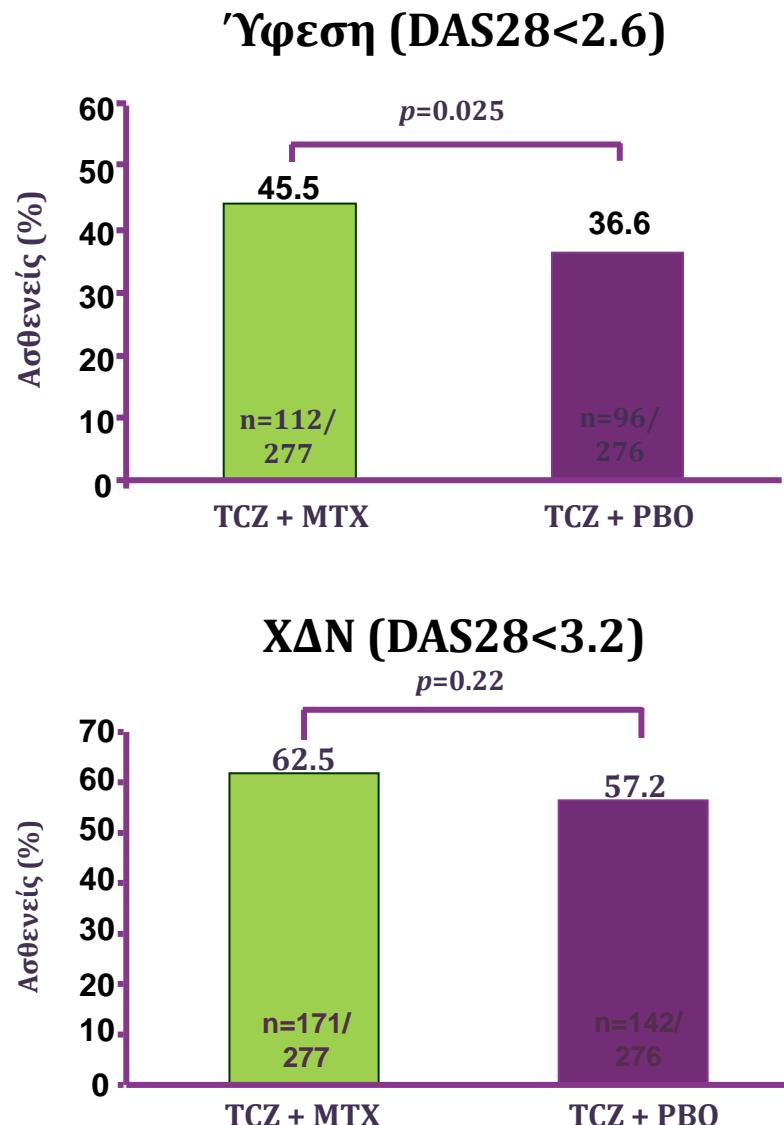
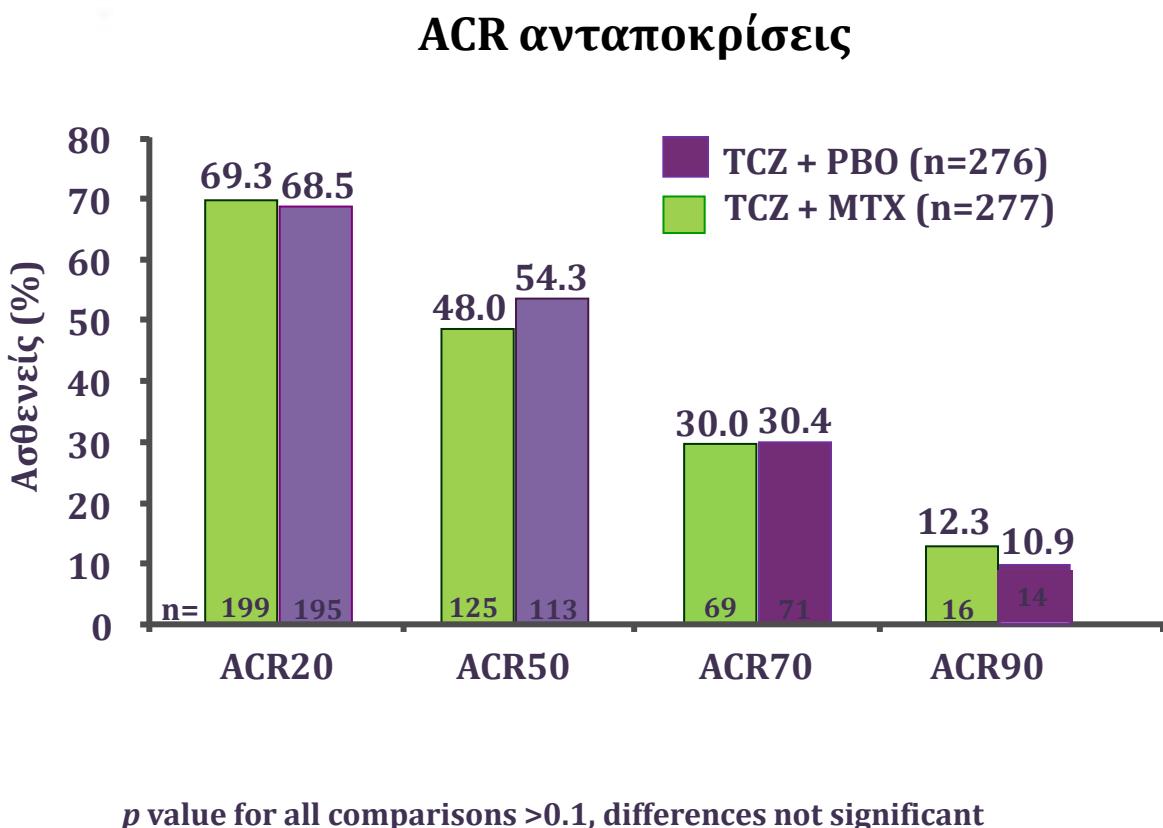
Ποσοστά ACR απαντήσεων



ns = not significant

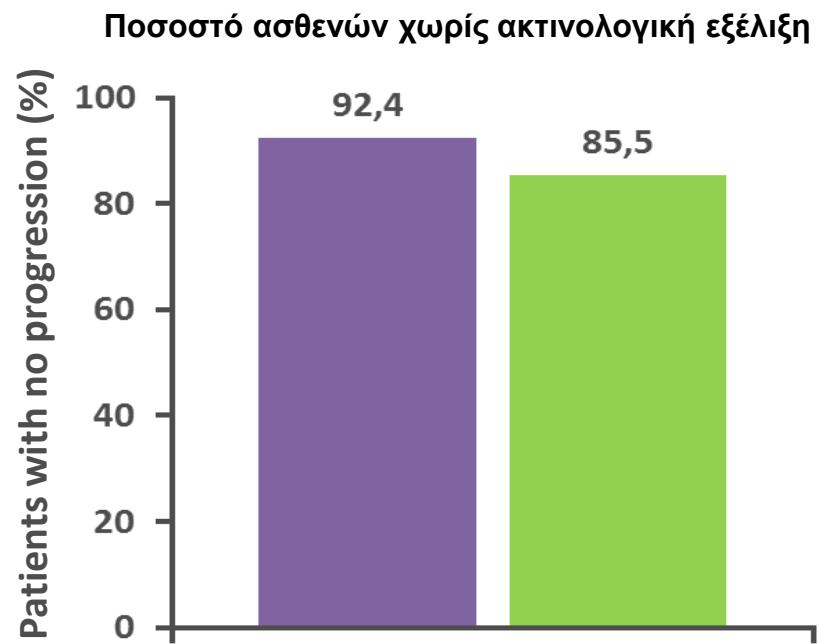
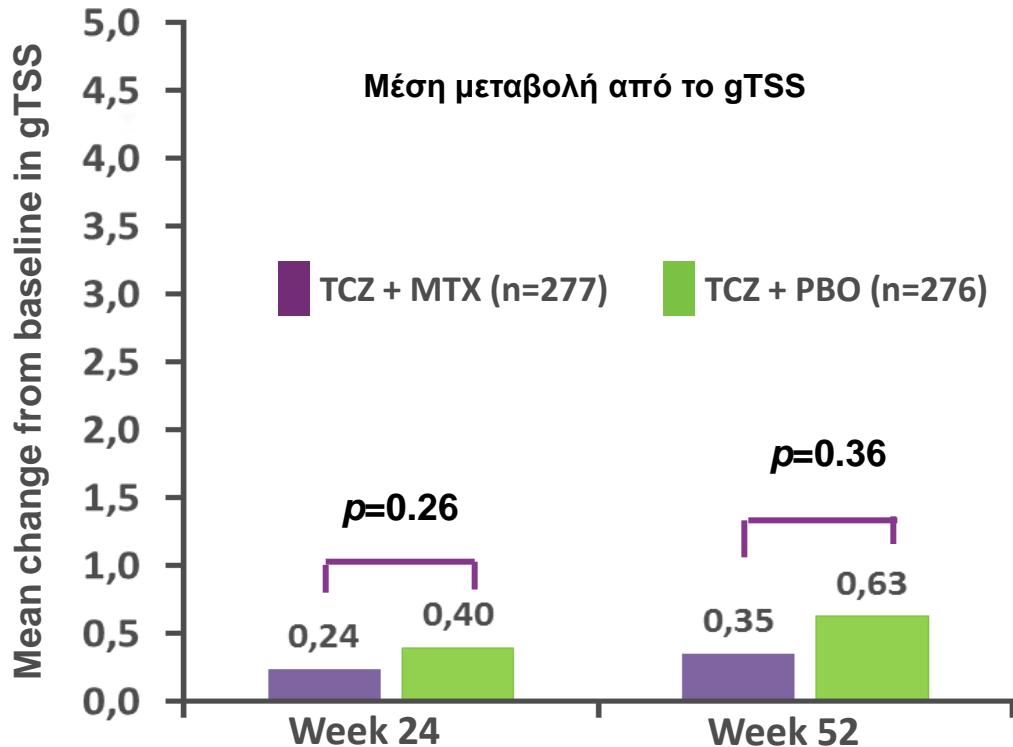
ITT population

52 εβδομάδα:  
παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα στην μονοθεραπεία TCZ με τον συνδυασμό TCZ+MTX



24/ 52 εβδομάδα:

παρόμοια αποτελεσματικότητα στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης στη μονοθεραπεία TCZ με τον συνδυασμό TCZ+ MTX

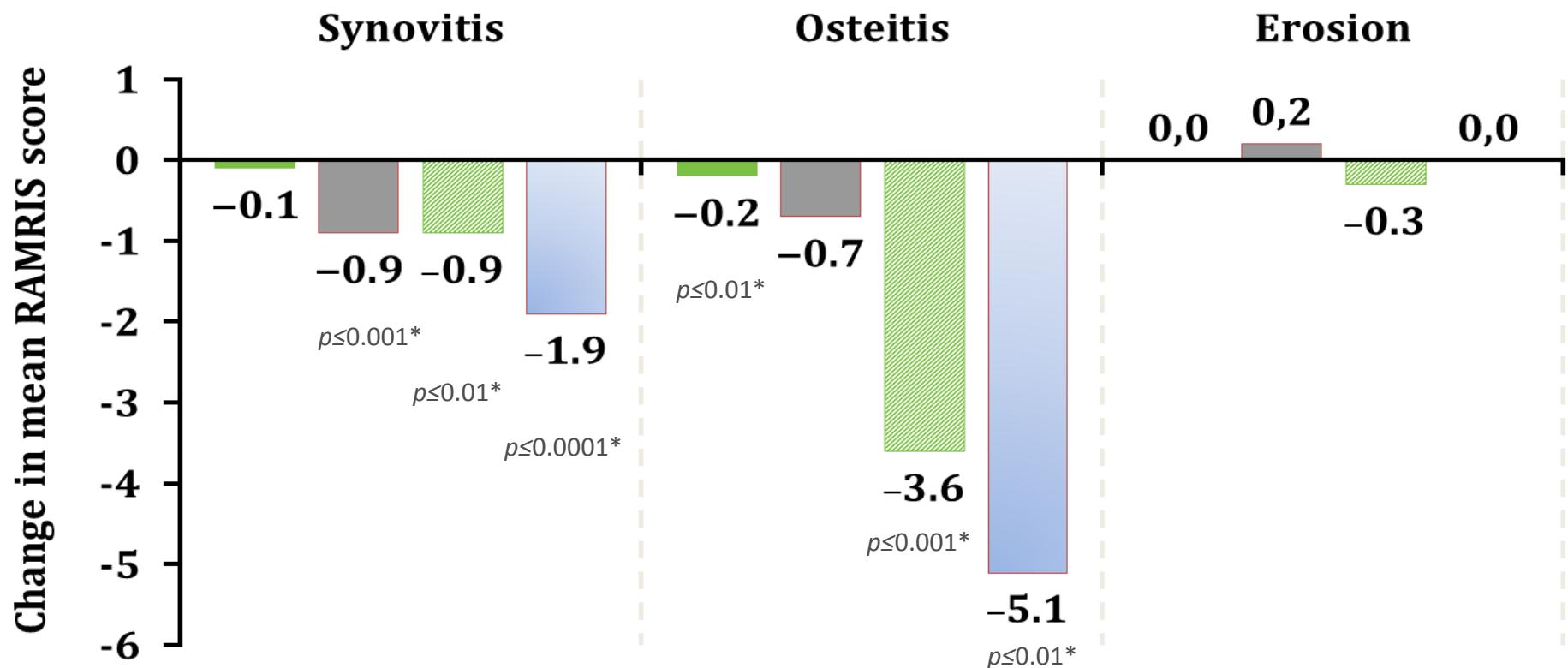


Δημογραφικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης	TCZ + MTX (n=277)	TCZ + PBO (n=276)
Total GSS	30.4 (31.8)	37.1 (40.5)
Annualised progression rate	3.71	4.47
JSN score	14.7 (17.3)	17.7 (21.7)
Erosion score	15.7 (15.4)	19.4 (19.8)

MRI υποανάλυση:

πιτώση στα RAMRIS scores για υμενίτιδα και οστείτιδα παρατηρήθηκε από την 2<sup>η</sup> εβδομάδα με σημαντικές διαφορές την 12<sup>η</sup> εβδομάδα, παρόμοια στη μονοθεραπεία και στον συνδυασμό

Week 2    ■ TCZ + MTX (n=31)    ■ TCZ + PBO (n=32)  
 Week 12   ■ TCZ + MTX (n=30)    ■ TCZ + PBO (n=29)



\* Wilcoxon Signed Rank test for no change from baseline within group

Καμία διαφορά στο προφίλ ασφάλειας και ανοσογονικότητας στα δύο σκέλη την 52 εβδομάδα

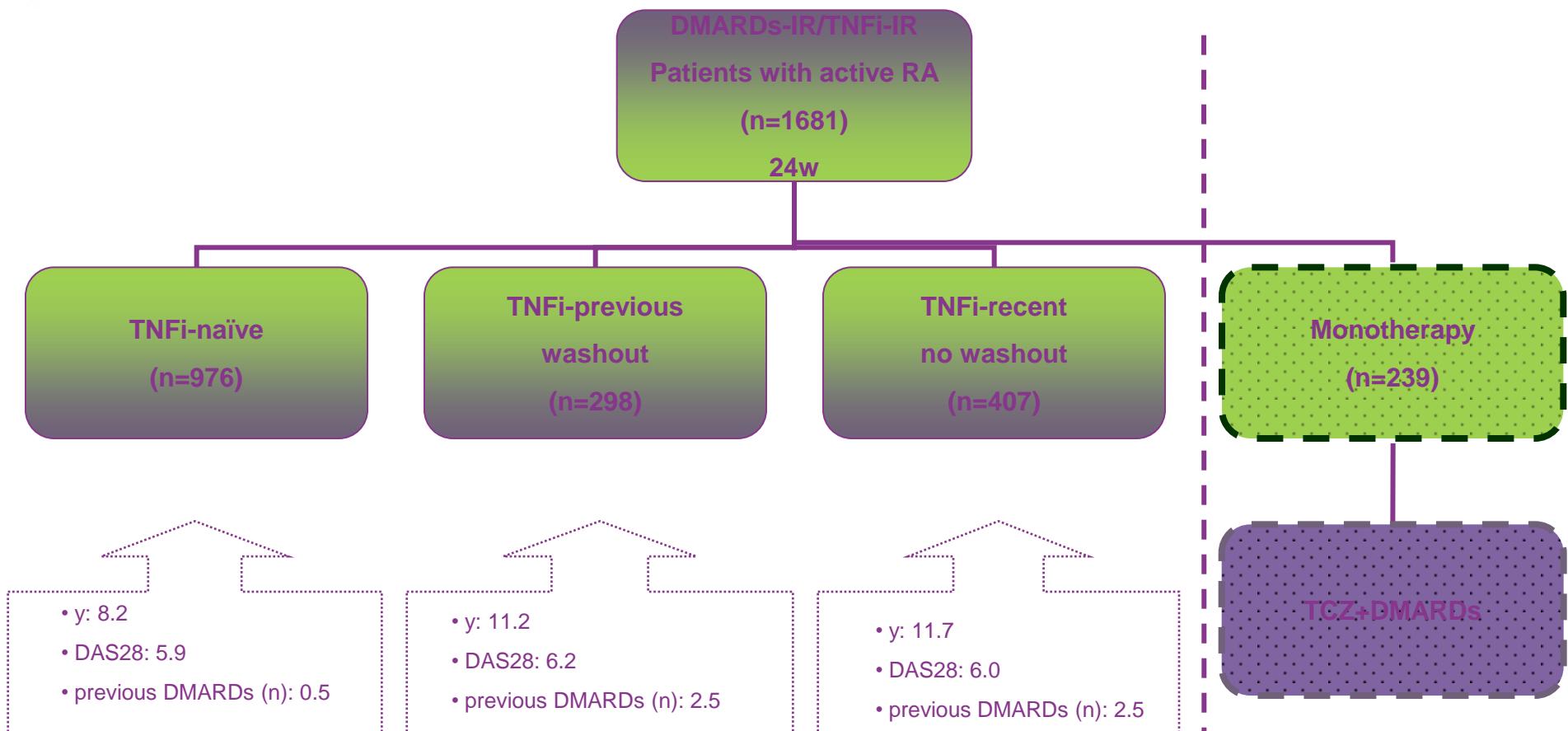
	TCZ + MTX (n=277)	TCZ + PBO (n=276)
AE (ανά 100 PY)	429.3	407.9
ΣΑΕς (ανά 100 PY)	14.2	17.7
Σοβαρές λοιμώξεις (ανά 100 PY)	4.9	6.3
Συνολικός αριθμός θανάτων	2	2
Αυξήσεις ALT, %(n)	n=244**	n=242**
>ULN–1.5 × ULN	27 (67)	17 (41)
>1.5–3 × ULN	25 (60)	14 (35)
>3–5 × ULN	8 (19)	2 (6)
>5 × ULN	3 (8)	<1 (1)
Αντι-TCZ αντισώματα (ADAs), % (n)	4.7 (10/215)	5.4 (11/204)
Εξουδετερωτικά αντισώματα ADAs, % (n)	3.7 (8/215)	4.4 (8/204)

- From week 24 to week 52 approximately a third of patients in each arm had received DMARD intensification

\* \* Number of patients with normal values at baseline  
AST = aspartate aminotransferase; ULN = 55 U/l for ALT and 40 U/l for AST; BL, Baseline

# ACT-SURE

ph IIIb ανοιχτή μελέτη εκτίμησης της ασφάλειας (ΑΕ, ΣΑΕ) και αποτελεσματικότητας (ACRr, DAS28, ELARr) του TCZ σε DMARDs-IR/TNFi-IR



**Safety was similar after patients switched from a TNFi to TCZ with or without washout,  
suggesting that a washout period may not be required?**

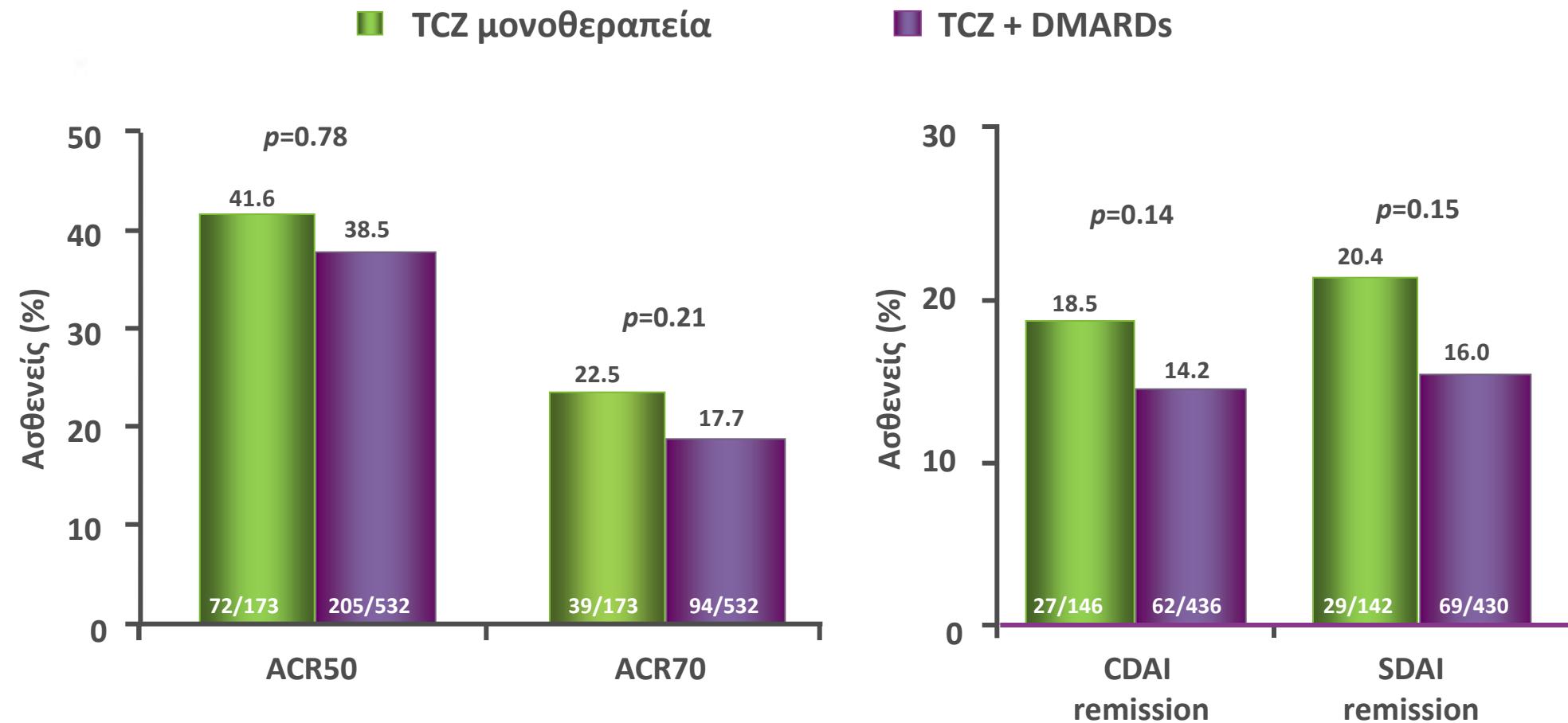
<b>Safety outcomes, % (95% CI)</b>	<b>TCZ (n=239)</b>	<b>TCZ + 1 DMARD (n=1124)</b>	<b>TCZ + &gt; 1 DMARD (n=318)</b>
AEs *	82.4 (77.0, 87.0)	75.4 (72.8, 77.9)	80.5 (75.7, 84.7)
SAEs **	7.9 (4.9, 12.1)	7.9 (6.4, 0.7)	7.2 (4.6, 10.7)
AEs leading to withdrawal	5.4 (2.9, 9.1)	4.6 (3.5, 6.0)	6.6 (4.1, 9.9)
Infections	38.1 (31.9, 44.6)	34.1 (31.3, 36.9)	37.7 (32.4, 43.3)
Serious infections	2.1 (0.7, 4.8)	2.3 (1.5, 3.4)	1.6 (0.5, 3.6)
Grade 3/4 neutropenia (at any time point)	1.7	2.7	5.7
ALT elevations >60 U/l (at any time point)	12.1	16.6	15.1
AST elevations >50 U/l (at any time point)	4.2	7.0	8.2

\* nasopharyngitis, increased cholesterol, headache, nausea, upper respiratory tract infection, diarrhoea, increased ALT (lowest in TNFi-naïve)

\*\* higher in TNFi-previous

## Υποανάλυση TNFi-IR στις 24 w

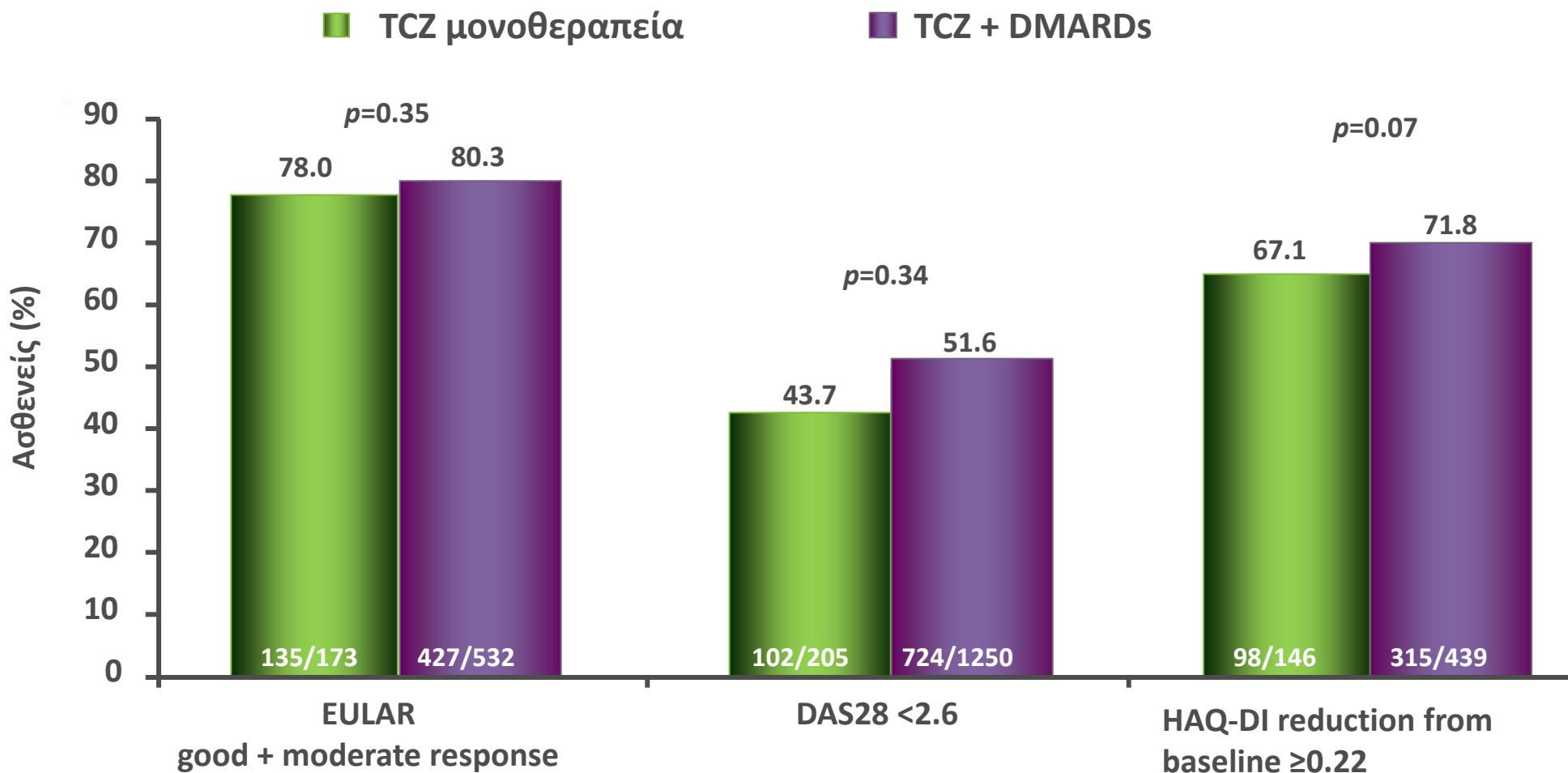
Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία με TCZ και στον συνδυασμό TCZ + MTX



p values are for the test of the "TCZ monotherapy = TCZ + DMARDs hypothesis" using logistic or linear regression models adjusted for previous treatment (DMARD-IR/TNF-IR) and baseline DAS28, CDAI or SDAI.

n/n = patients who responded/patients with efficacy output at Week 24

## Υποανάλυση TNFi-IR στις 24 w



*p* values are for the test of the “TCZ monotherapy = TCZ + DMARDs hypothesis” using logistic or linear regression models adjusted for previous treatment (DMARD-IR/TNF-IR) and baseline DAS28, CDAI or SDAI.

n/n = patients who responded/patients with efficacy output at Week 24

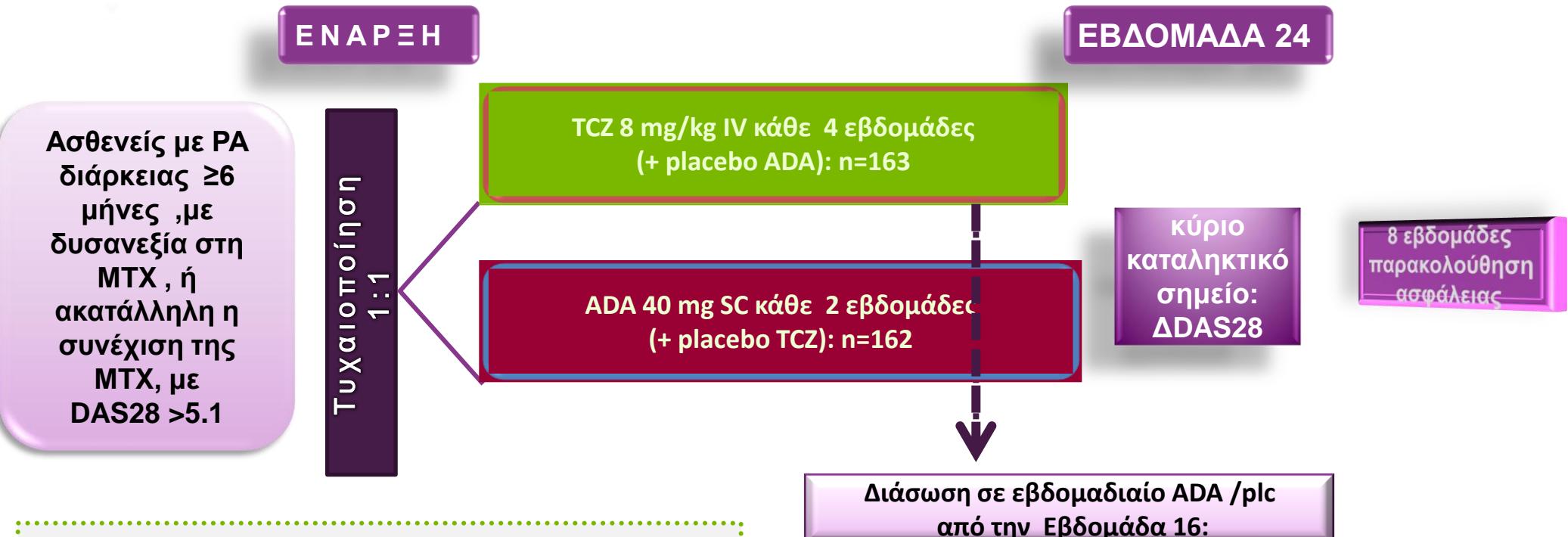
**Μελέτες  
Μονοθεραπείας Β.Π  
(III)**

**Μονοθεραπεία με Βιολογικό Α**

**Μονοθεραπεία με Βιολογικό Β**

# ADACTA

πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, διάρκειας 24 w  
σχεδιασμένη για την ανάδειξη υπεροχής ανάμεσα σε TCZ και ADA και οι δύο ως μονοθεραπεία



## Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία :

- Ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν DAS28 ύφεση
- Ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν DAS28 ΧΔΝ
- Ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν ACR 20/50/70 απαντήσεις

Κριτήρια διάσωσης: <20% βελτίωση από την αρχή σε SJC και TJC την εβδομάδα 16 ή μετά

Θεραπεία διάσωσης: Εβδομαδιαίες SC (ADA/placebo) ενέσεις, το φάρμακο της μελέτης παρέμεινε τυφλό (10 ADA και 7 TCZ ασθενείς διέφυγαν)

	<b>ADA N = 162</b>	<b>TCZ N = 163</b>
<b>Μέση τιμή χαρακτηριστικών έναρξης</b>		
<b>Ηλικία, γ</b>	<b>53.3</b>	<b>54.4</b>
<b>Διάρκεια PA ( έτη) / ( εγκαταστημένη PA )</b>	<b>6.3</b>	<b>7.3</b>
<b>DAS28&gt; 5,1</b>	<b>6.8</b>	<b>6.7</b>

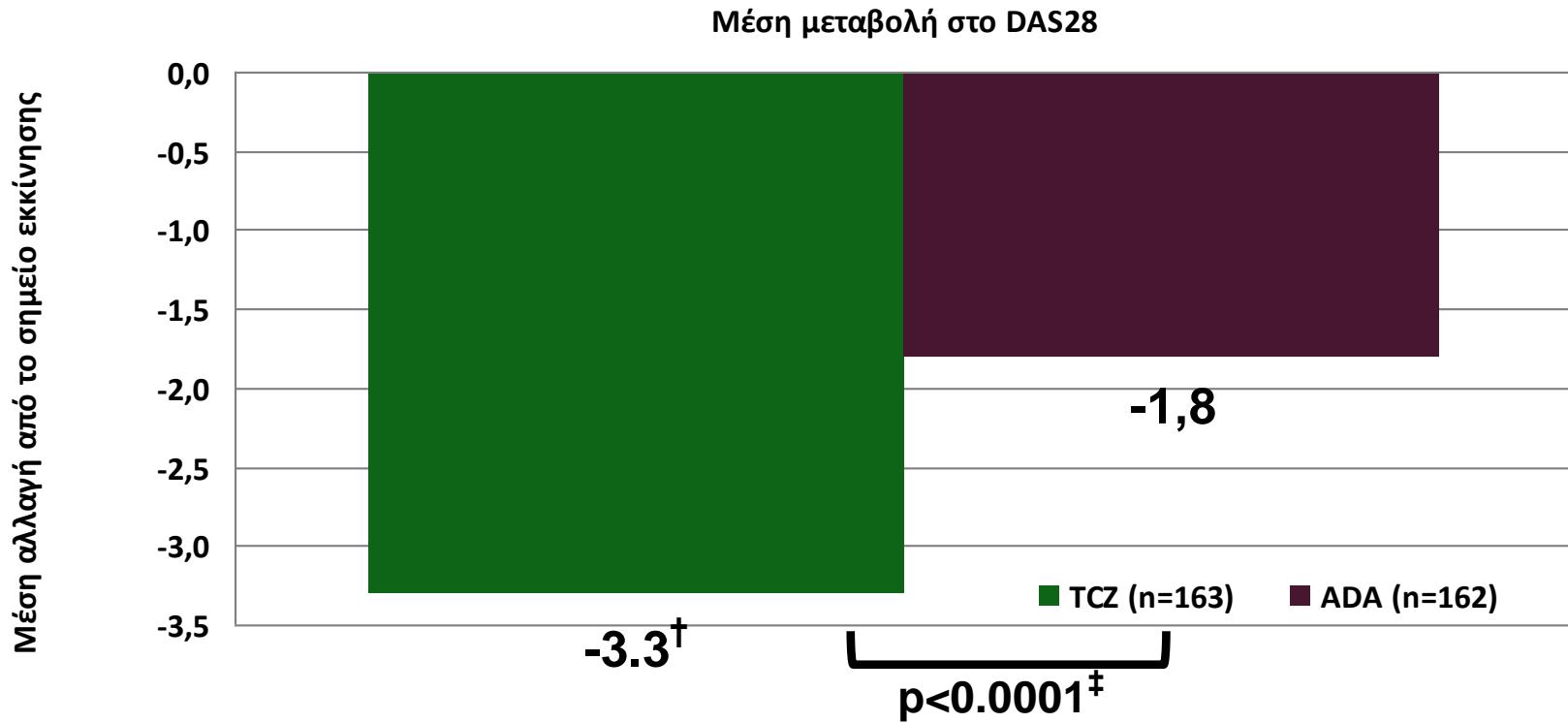
- Απαραίτητη η προηγούμενη/τωρινή θεραπεία με MTX

-Ασθενείς με δυσανεξία στη MTX ή ασθενείς στους οποίους η συνεχής χορήγηση MTX κρίθηκε ακατάλληλη  
-Καμία προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα

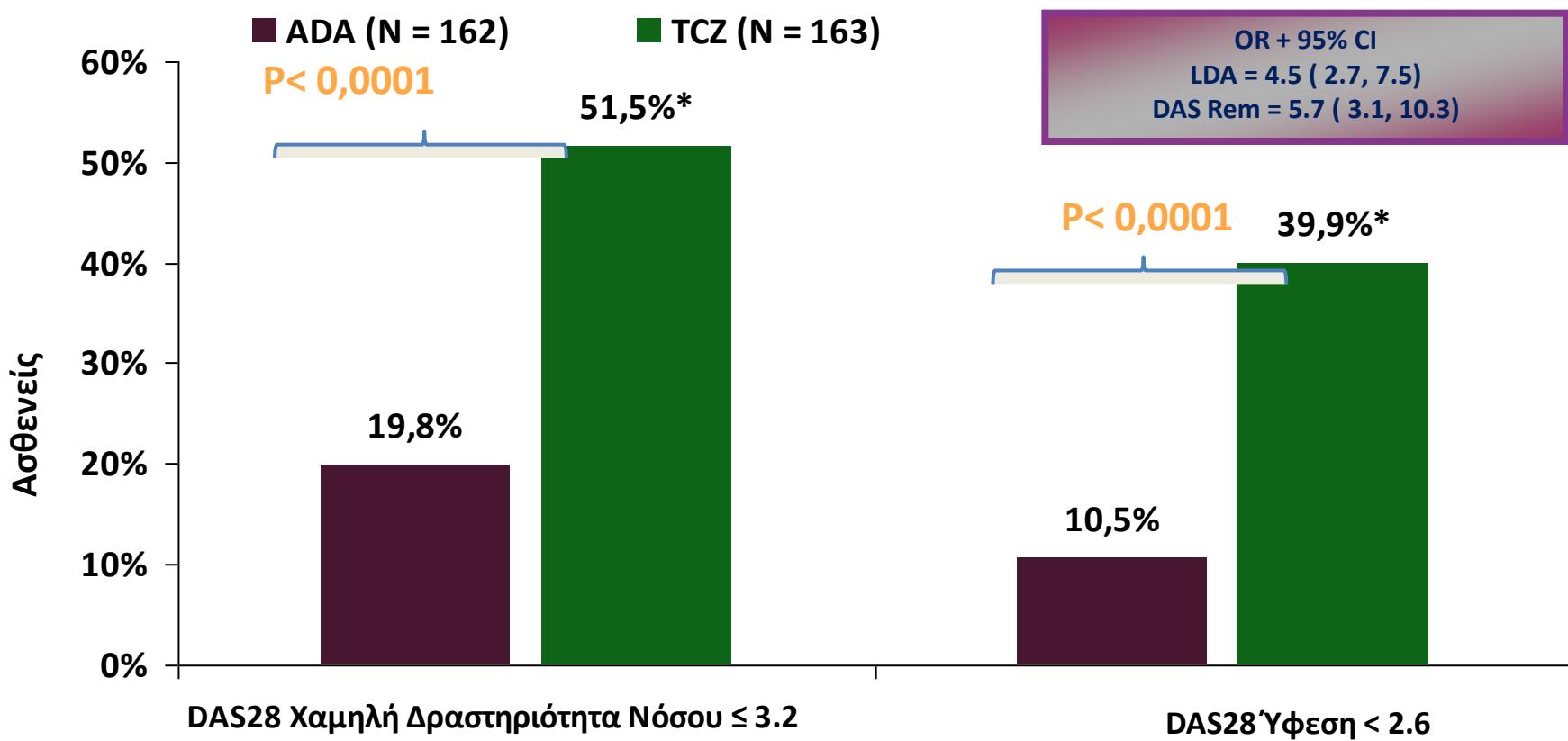
- **Όλα τα DMARDs αποσύρθηκαν για ≥2 εβδομάδες πριν την γραμμή εκκίνησης!**

Επιτρέπονταν: γλυκοκορτικοειδή  $\leq 10$  mg/d prednisolone ή αντίστοιχο αν σε σταθερή δόση για  $\geq 4$  εβδομάδες; NSAIDs αν ήταν σταθερά για  $\geq 4$  εβδομάδες

## Μέση μεταβολή του DAS28 την εβδομάδα 24



	ADA 40 mg SC + IV placebo	TCZ 8 mg/kg IV + SC placebo
n	162	161
Προσαρμοσμένη μέση τιμή	-1.8	-3.3
Διαφορά ( διορθωμένη μέση διαφορά )		-1.5
95% CI διάστημα εμπιστοσύνης		-1.8 to -1.1
P value		<0.0001

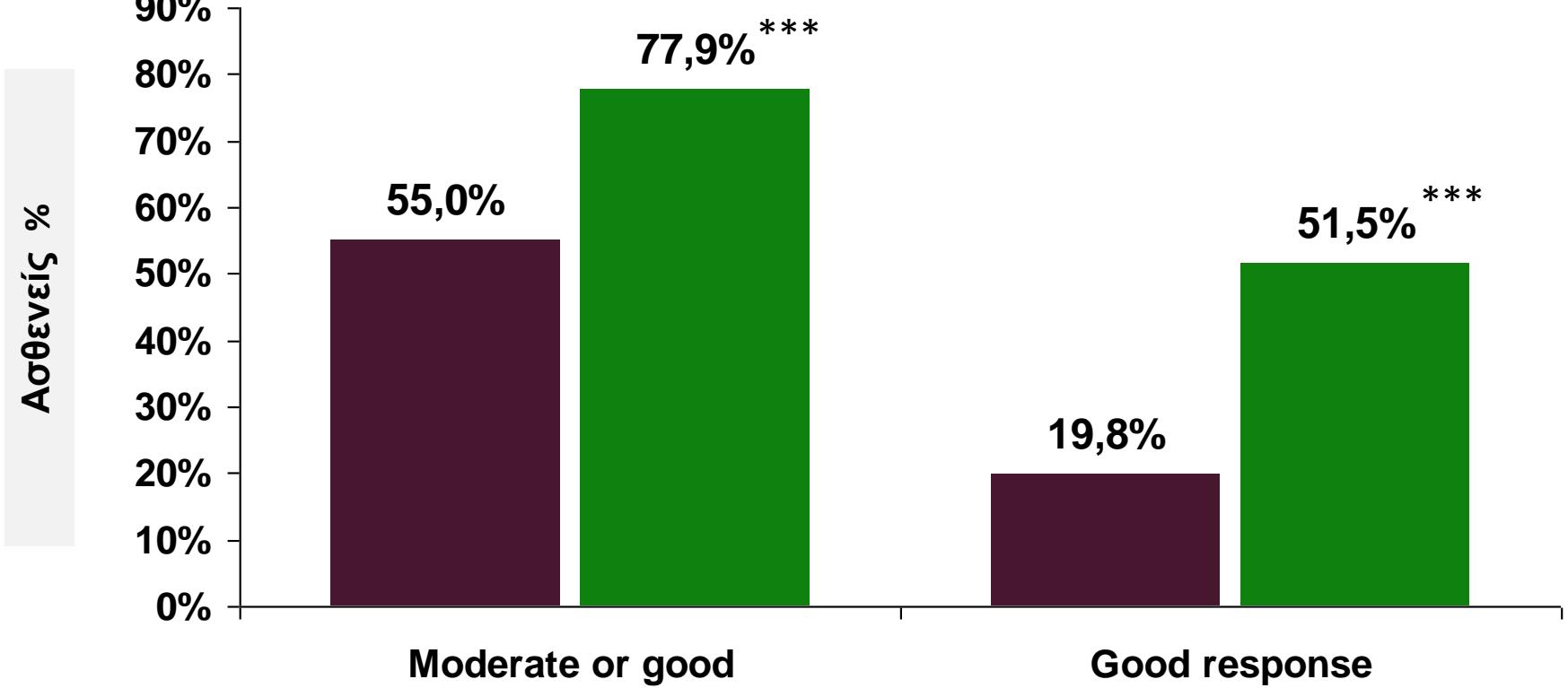


\* $P < 0.0001$  (vs ADA); significance was determined using a logistic regression analysis (covariates included treatment, region, and duration of RA).

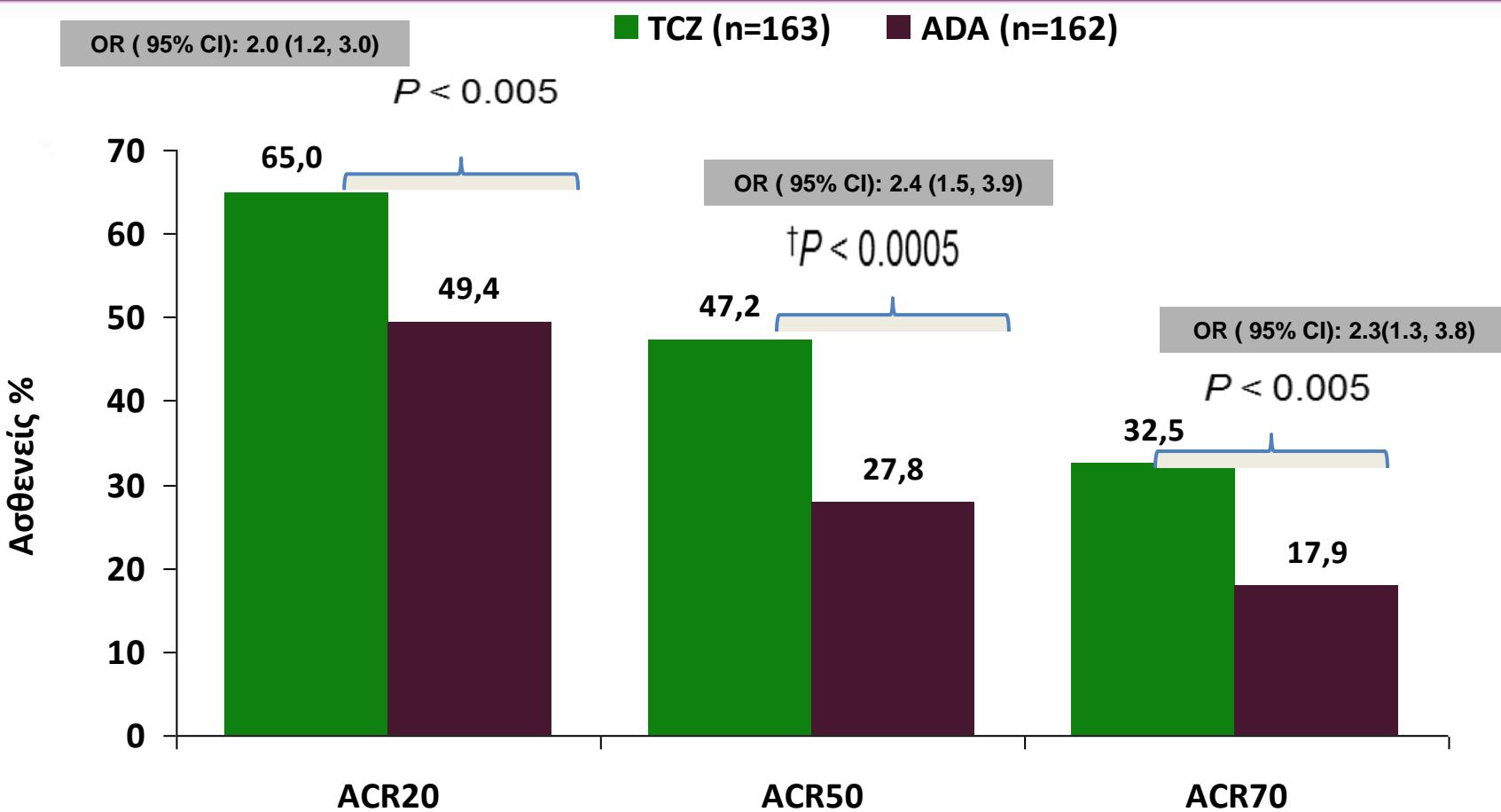
LOCF was used for missing TJC, SJC, no imputation was used for ESR and Patient's Global VAS. Non-responder imputation was used for missing data. If ESR=0 then ESR=1 was substituted into the DAS28 calculation to enable a non-missing DAS28

■ ADA 40 mg ■ TCZ 8 mg/kg

OR (+ 95% CI):4.5 ( 2.7, 7.5)



\*\*\* $p<0.0001$



\* $P < 0.005$  (vs ADA). † $P < 0.0005$  (vs ADA).

Significance was determined using a logistic regression analysis (covariates included treatment, region, and duration of RA).

LOCF was used for missing TJC, SJC. If CRP was missing ESR was substituted.

Non-responder imputation was used for missing data.

AE	ADA group (162)	TCZ group (162)
Pateients with at least 1 AE	134 (83%)	133 (82%)
Infection AE	106 (65%)	113 (70%)
Patients with at least 1 infection AE	68 (42%)	77 (48%)
SAE	16 (10%)	19 (12%)
Infection SAE	7 (4%)	6 (4%)
Patients with at least 1 infection SAE	5 (3%)	5 (3%)
Cellulitis	4 (6.3)	3 (4.9)
Perforated appendicitis	0 (0%)	1 (1%) †
Bronchitis	0 (0%)	1 (1%)
Haematoma infection	0 (0%)	1 (1%)
Infective tenosynovitis	0 (0%)	1 (1%)
Parotitis	1 (1%)	0 (0%)
Postoperative abscess	0 (0%)	1 (1%) †
Sinusitis	1 (1%)	0 (0%)
Urinary tract infections	1 (1%) *	0 (0%)
Urosepsis	1 (1%)	0 (0%)
Vestibular neuronitis	0 (0%)	1 (1%)
Viral labyrinthitis	1 (1%) *	0 (0%)

Other SAE of special interest	ADA group (162)	TCZ group (162)
Myocardial infarction of acute coronary syndrome	2 (1%)	2 (1%)
Stroke	1 (1%)	1 (1%)
Cancers	1 (1%)	1 (1%)
Hypersensitivity reaction	1 (1%)	0 (0%)

- Παθολογικές τιμές σε εργαστηριακές εξετάσεις όπως:
  - αυξήσεις τρανσαμινασών και LDL
  - πτώση των ουδετερόφιλων

εμφανίστηκαν και στα δύο σκέλη, με το ποσοστό των ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές υψηλότερο στο σκέλος του TCZ

- Συνολικά αναφέρθηκαν 2 θάνατοι, και οι δύο στο σκέλος του TCZ :
  - ένας αιφνίδιος θάνατος και ένας από παράνομη υπερδοσολογία ναρκωτικών ουσιών

**Μελέτες Μονοθεραπείας**

**TCZ vs MTX**

**Υπεροχή έναντι της MTX**

**Μελέτες Μονοθεραπείας**

**TCZ vs TCZ+MTX**

**Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα κλινική και ακτινολογική στη μονοθεραπεία και στον συνδυασμό**

**Μελέτες Μονοθεραπείας**

**TCZ vs ADA**

**Υπεροχή έναντι ενός TNFi**

# Εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών φάσης III στη Ρ.Α.



> 4000 ασθενείς

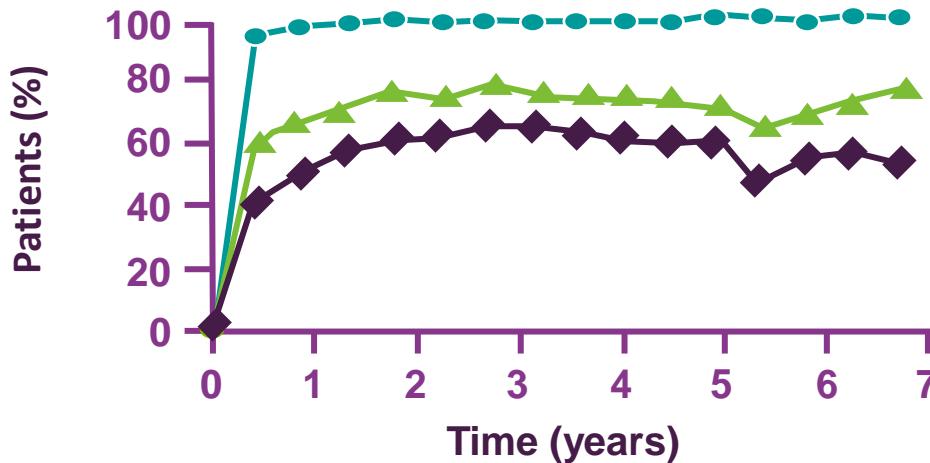
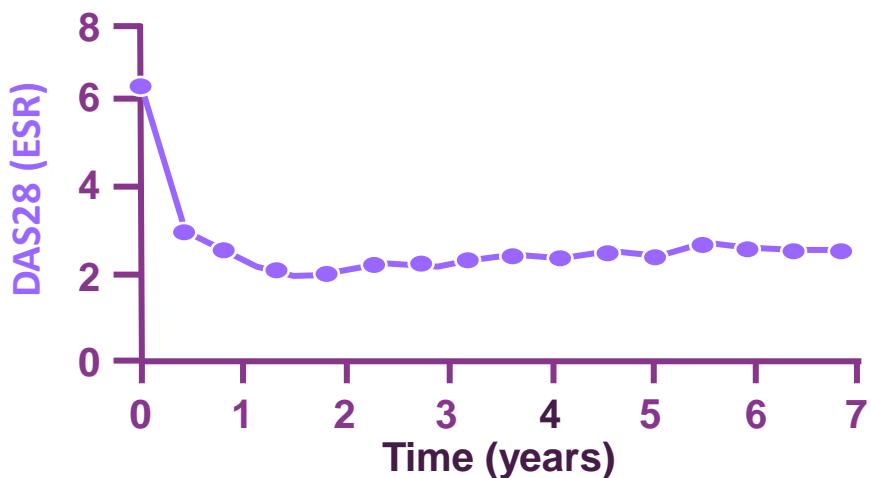
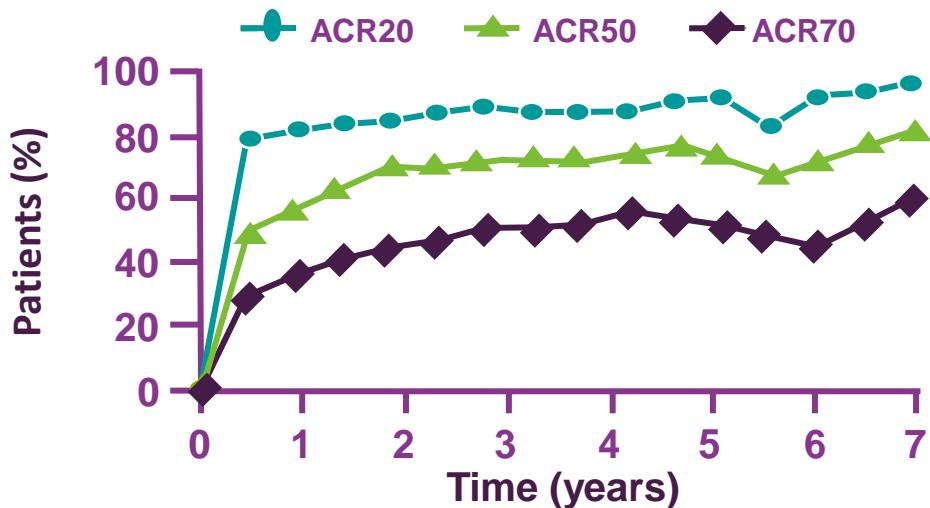
Ανθεκτικοί σε DMARD/MTX

MTX ανταποκριθέντες

Ανθεκτικοί σε αντι-TNFα

## Μετανάλυση 6 κλινικών μελετών

### Μακρόχρονα δεδομένα αποτελεσματικότητας της Μονοθεραπείας με TCZ



—●— EULAR καλή /μέτρια ανταπόκριση  
—▲— EULAR καλή ανταπόκριση  
—◆— Υφεση (DAS28 < 2.6)

## **Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure**

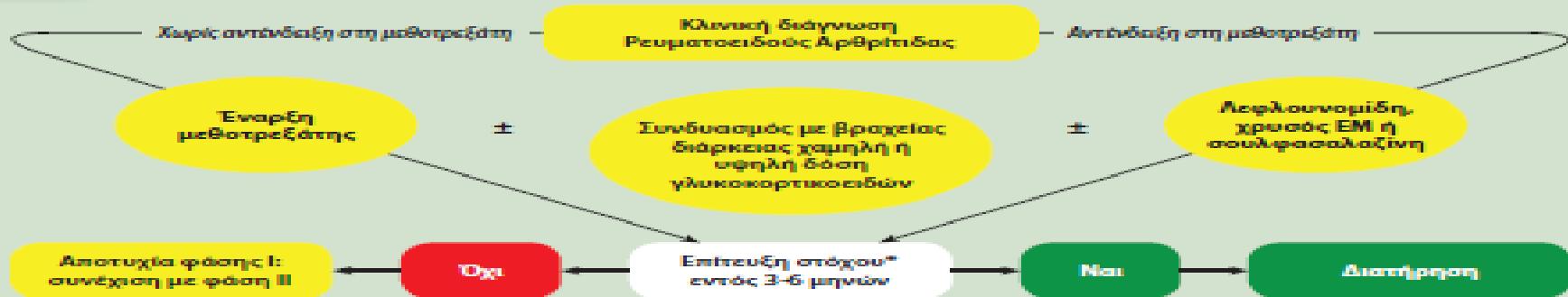
**Genovese M, et al. J Rheumatol. March 1 2013;doi:10.3899/jrheum.120687**

Improvements from baseline in clinical efficacy, measured as ACR 20/50/70 responses, TJC, SJC, ACR core set components and LDA and DAS28 remission, were generally sustained through at least 216 weeks of followup

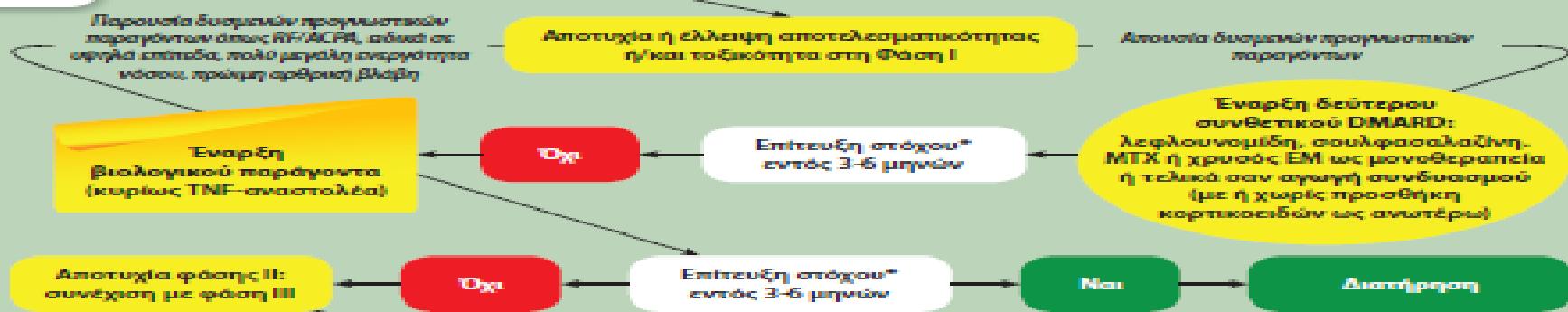
# Αλγόριθμος για τη Θεραπεία της PA Κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR

Josef S Smolen et. al. Ann Rheum Dis (2010) doi: 10.1136/ard.126532

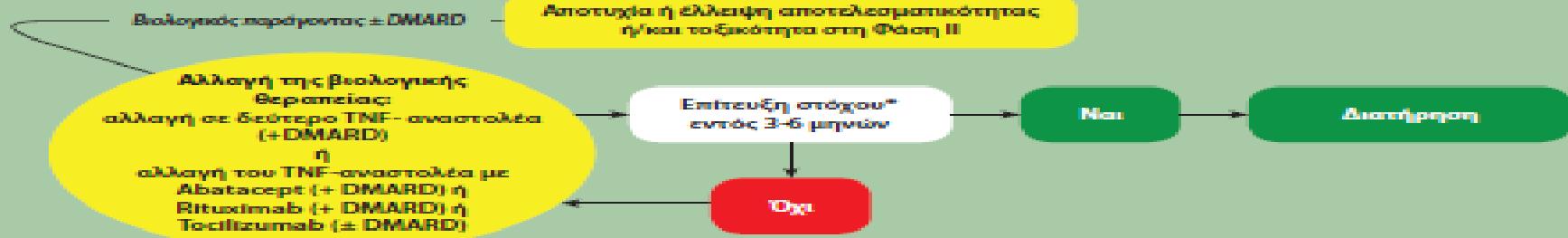
## Φάση I



## Φάση II



## Φάση III



\* Σημείος της θεραπείας είναι τη ιδιαίτερη άφεση ή αν δεν είναι επιτελέσματα του λειφλουνομίδη ενεργούστηκαν νέσοι.

Γερμανικές συστάσεις για την διαδοχική θεραπευτική αντιμετώπιση της P.A. 2012  
(προσαρμογή από τις συστάσεις της EULAR)

GERMANY

MTX( 15mg/w)+ Prednisolone

4-6 εβδομάδες

βελτιστοποίηση MTX, προσαρμογή Prednisolone

4-6 εβδομάδες

συνδυασμός DMARDs  
MTX+LEF / MTX+SSZ+HCQ

3 μήνες

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ\*

TOCILIZUMAB

1<sup>ος</sup> ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

ABA, ADA, ETN, IFX, GOL, CER, TCZ  
+ MTX

3-6 μήνες

2<sup>ος</sup> ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

ABA, TNFi, RTX , TCZ  
+ MTX



Deutsche Gesellschaft  
für Rheumatologie e.V.

\* Για όσους χρήζουν μονοθεραπείας με Β.Π.



# **Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis**

*F. Buckley, A. Finckh, T.W.J. Huizinga, F. Dejonckheere,  
J.P. Jansen*

| Poster presentation 2171 | Tuesday 13 November 9.00am–6.00pm | Poster Hall (Hall B)

# Objective and methods

## Objective

- To compare ACR response at 24 weeks in RA patients with an inadequate response to conventional DMARDs (DMARD-IR) receiving approved biologics as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX)

## Methods

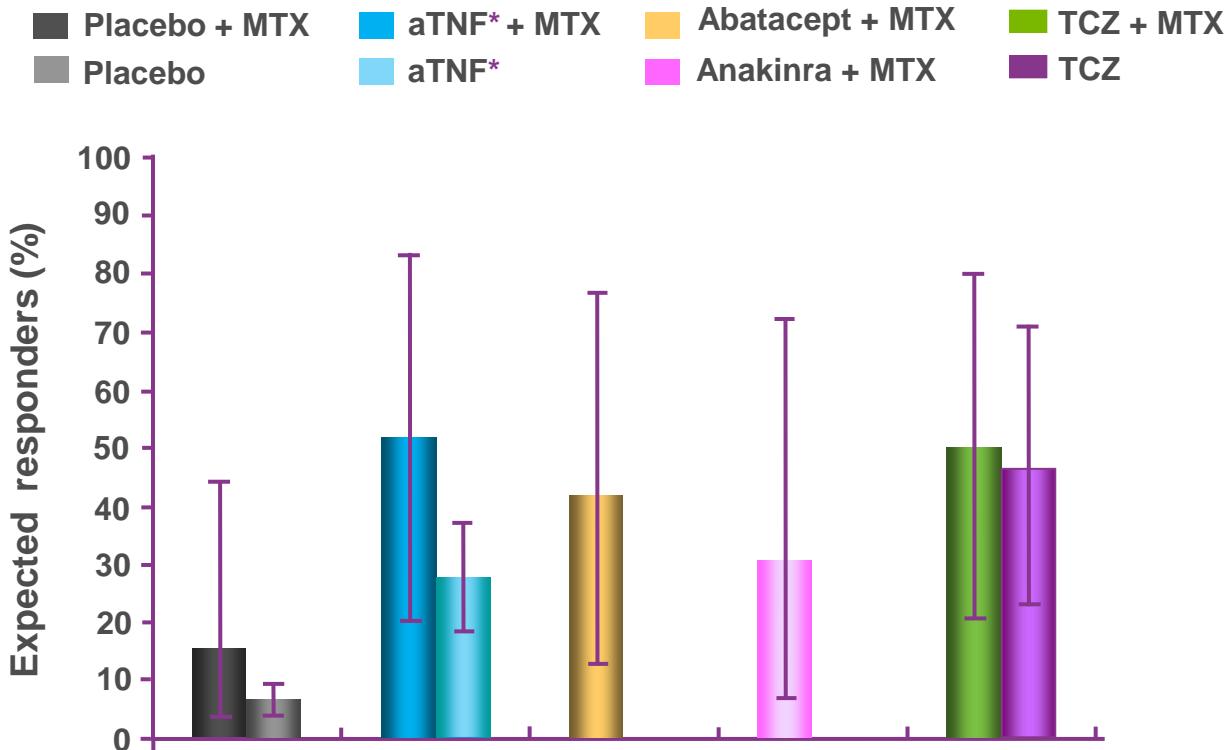
- A systematic literature review identified 22 RCTs that assessed approved biologic therapies as monotherapy or in combination with MTX in DMARD-IR RA patients
  - Studies evaluated tocilizumab (TCZ), adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept or anakinra
- ACR responses at 24 weeks were extracted and combined by means of Bayesian network meta-analyses to obtain treatment effect estimates between all interventions included in the analysis, whether directly or indirectly compared
- An assumption was made that the effects of the anti-TNF- $\alpha$  agents (aTNFs) are exchangeable<sup>1,2</sup>
  - Based on this assumption, and the limited data identified for these therapies in monotherapy, aTNF data were pooled

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; RCT = randomised controlled trial

1.Nixon R, et al. *Rheumatology* 2007; 46:1140–1147

2.Salliot C, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:266–271

## Expected ACR50 at 24 weeks

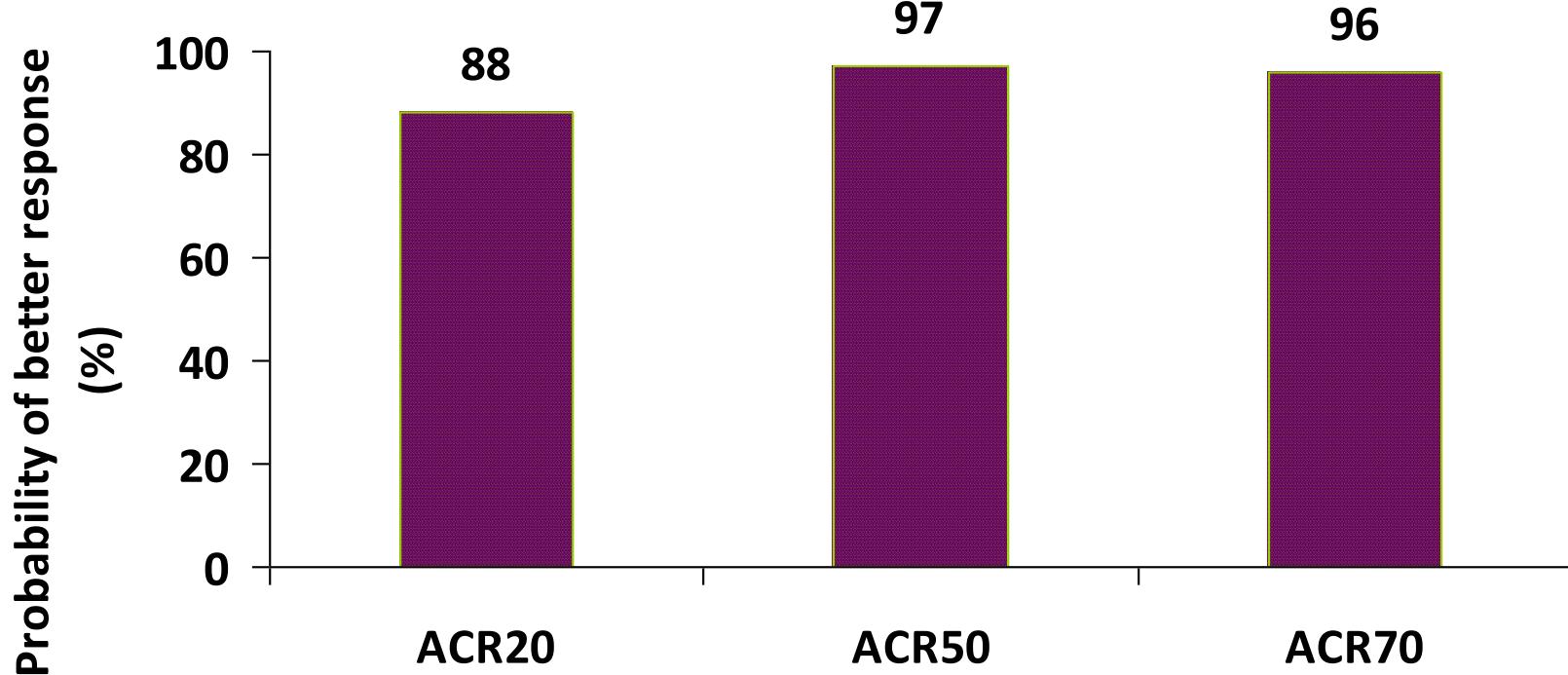


- This network meta-analysis, involving indirect comparison of trial findings, suggests that in DMARD-IR patients TCZ + MTX shows comparable efficacy to other biologics + MTX
- In monotherapy, TCZ is likely to have a greater efficacy than aTNFs and shows comparable efficacy compared to TCZ + MTX, whereas aTNFs are likely to show lower efficacy compared to aTNFs + MTX

\* Pooled from available adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab data

**Results: Chance of ACR20, ACR50 and ACR70 responses with monotherapy is likely to be greater for TCZ compared to aTNFs**

**Probability of better response as monotherapy for TCZ vs. aTNF**



- These results are in line with recently reported outcomes of a trial comparing TCZ and adalimumab<sup>1</sup>

1. Gabay C, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71(Suppl. 3):152