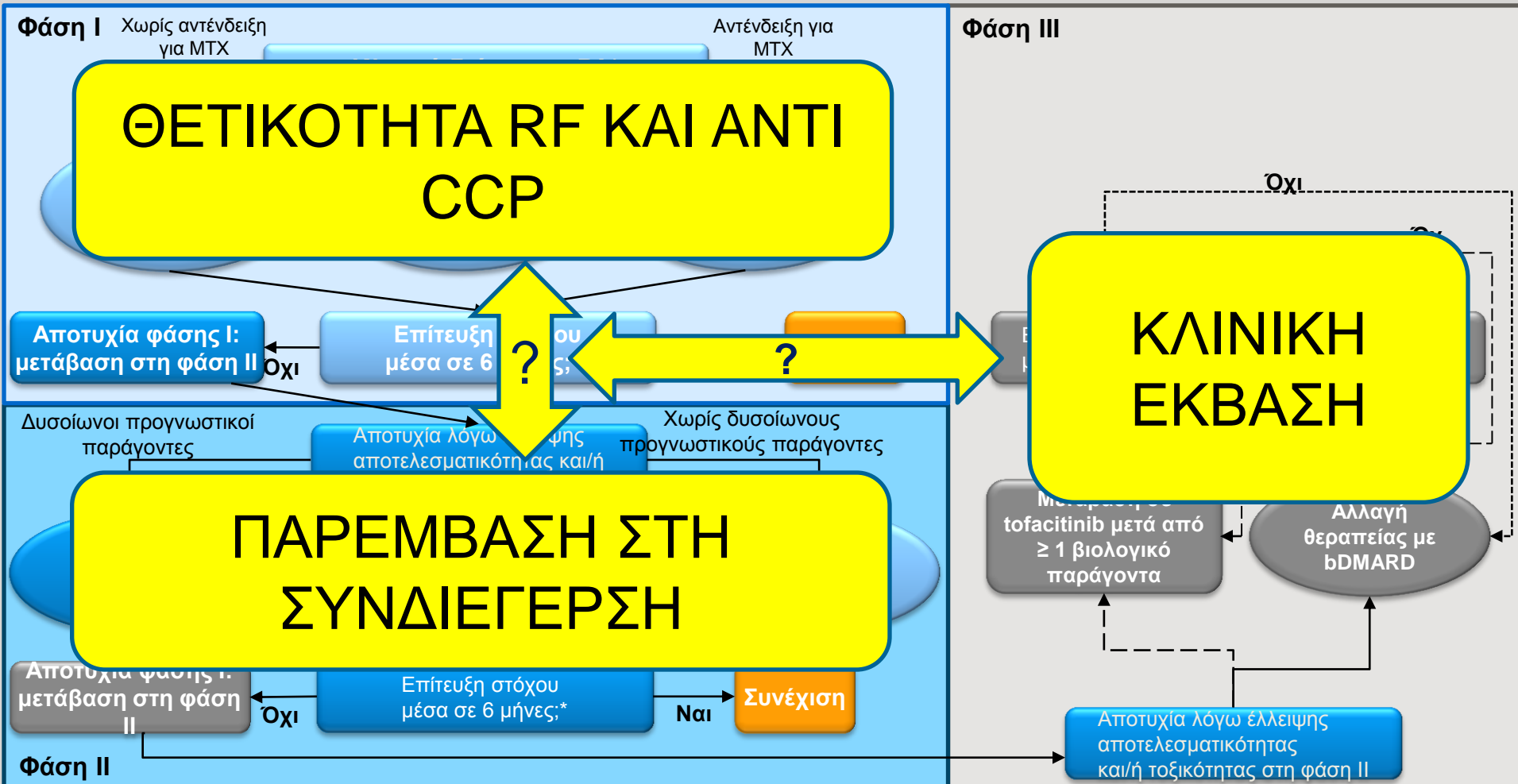


**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΠΟΥ  
ΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ  
ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗ  
ΣΥΝΔΙΕΓΕΡΣΗ, ΣΤΟΥΣ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΥΣ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ρ.Α.**

**ΣΤΑΜΟΥΛΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ  
ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ**

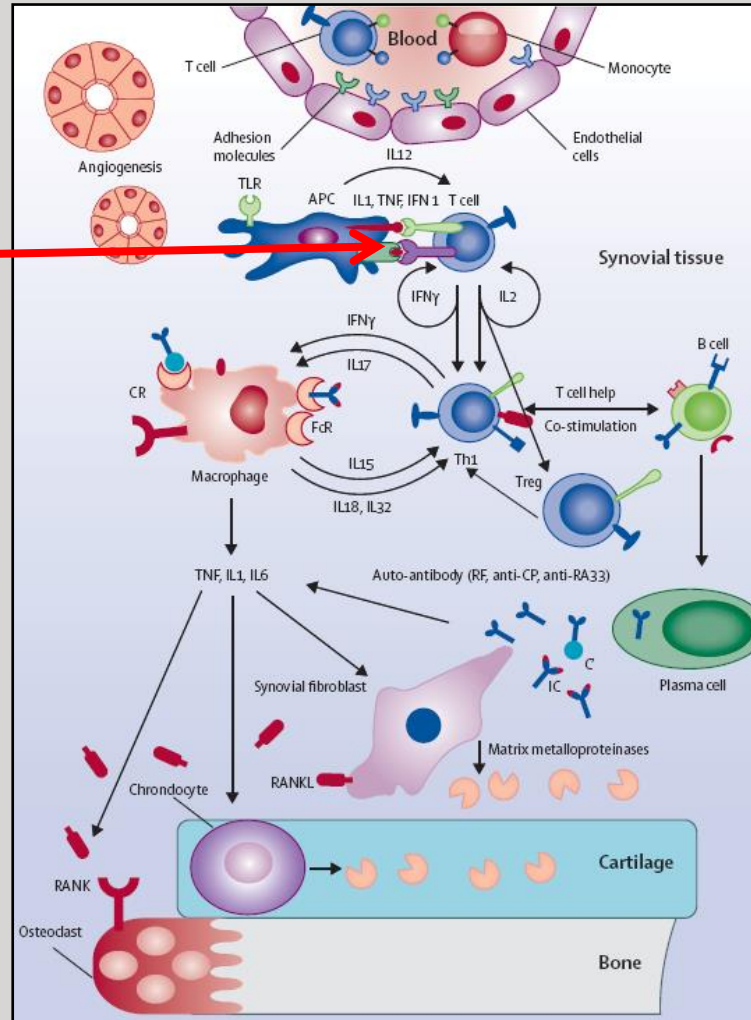
# Συστάσεις της EULAR 2013 – αλγόριθμος θεραπείας



\*Ταξινόμηση κατά ACR-EULAR. \*\*Ο θεραπευτικός στόχος είναι η κλινική ύφεση.  
 bDMARD, βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο. csDMARD, συμβατικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο.  
 GC, γλυκοκορτικοειδές. LFN, leflunomide. SSZ, sulfasalazine.

# Παθογενετικοί μηχανισμοί στη ΡΑ

**Abatacept**  
(σύνδεση  
CD80/CD86 σε  
APC)



CD25		MHC II	
CD80		CD40	
CD28		CD40L	
TCR		CD4	
TACI		Auto (?) antigen	
Blys		CD20	
RANK		Antibody	
RANKL			

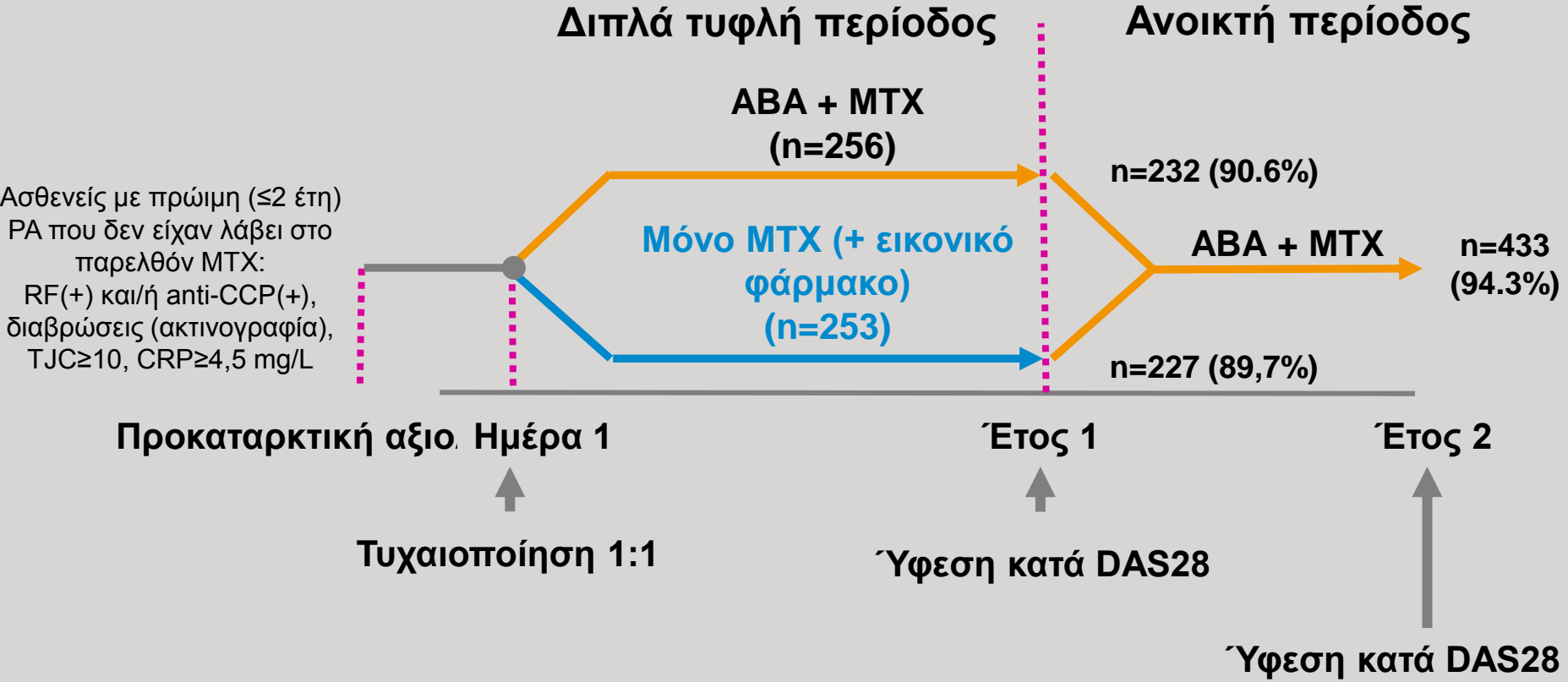
APC, αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο. IL, ιντερλευκίνη.

**Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes.**

*Bathon J, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:1949-56.*

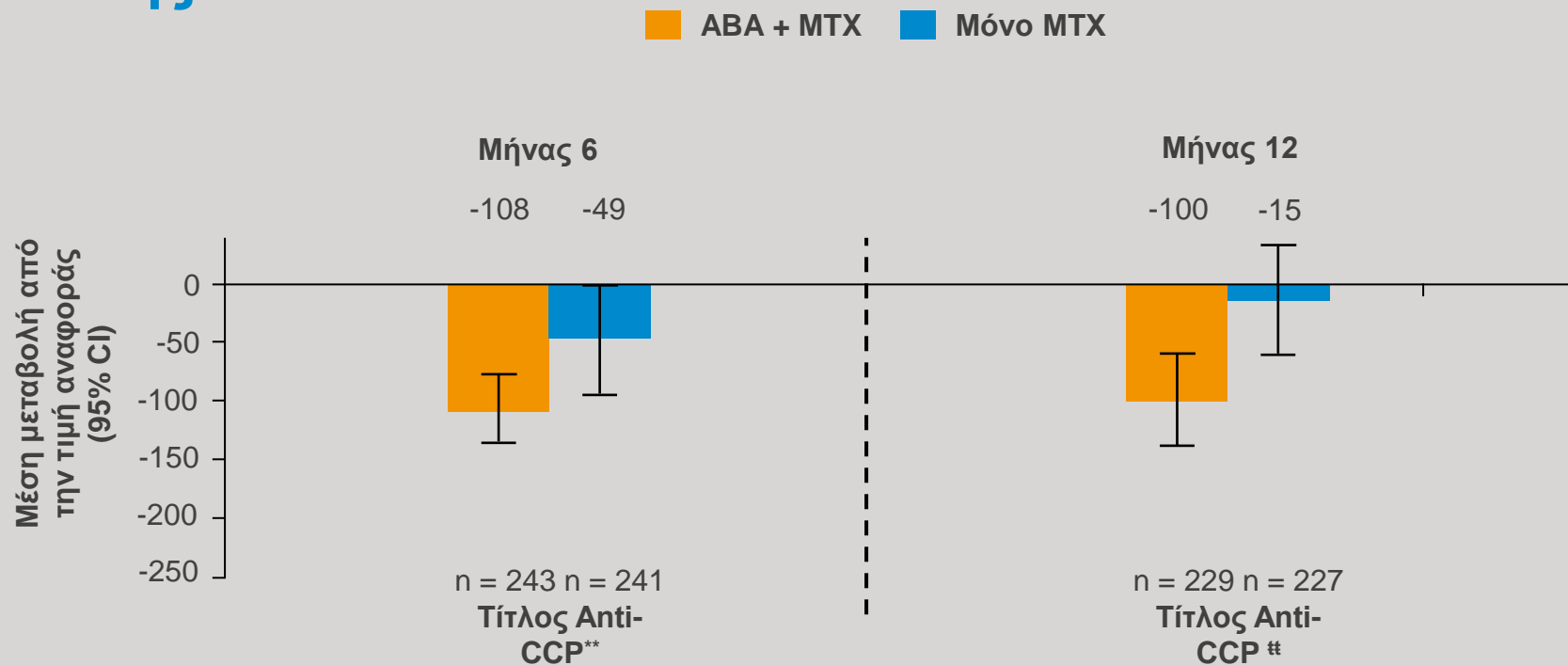
**AGREE – ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX**

# Σχεδιασμός της μελέτης



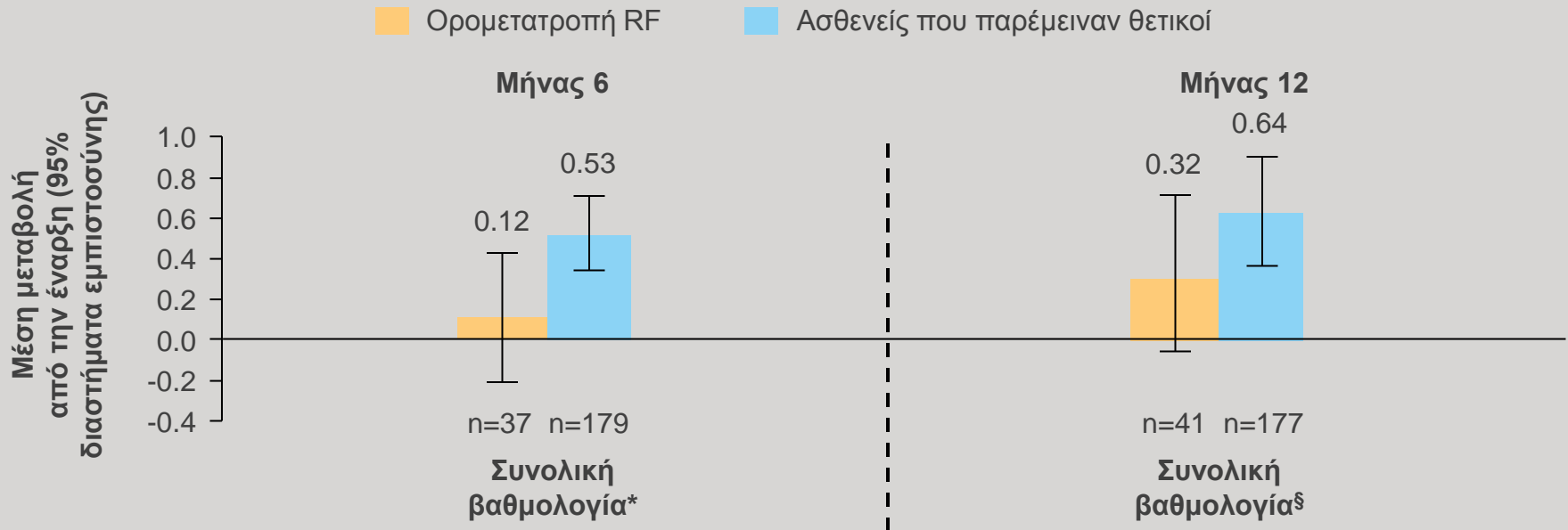
MTX, μεθοτρεξάτη. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίο. TJC, αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων. CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. ABA, abatacept

# Μέση μεταβολή των τίτλων anti-CCP από την έναρξη της μελέτης



“Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept και MTX έναντι της μονοθεραπείας με MTX ήταν 305 (469) έναντι 273 (342). \*\*Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept και MTX έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 305 (534) έναντι 272 (514). ††Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept και MTX έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 297 (426) έναντι 272 (344). ‡‡Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept και MTX έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 300 (537) έναντι 270 (524).  
CCP, κυκλικό κιτρολλινωμένο πεπτιδίο. MTX, μεθοτρεξάτη. RF, ρευματοειδής παράγοντας.

# Ακτινογραφικές εκβάσεις για ασθενείς που έλαβαν abatacept + MTX και είχαν ορομετατροπή RF από την έναρξη, έναντι των ασθενών που παρέμειναν θετικοί



Οι αναλύσεις από την έναρξη έως το Μήνα 6 και από την έναρξη έως το Μήνα 12 έγιναν ξεχωριστά. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το 95% CI, οι αριθμοί στην κορυφή του ραβδογράμματος αντιπροσωπεύουν τη μέση μεταβολή. \*Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 6,74 (10,67) και 7,84 (9,38), αντίστοιχα. †Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 4,67 (6,30) και 5,75 (6,19), αντίστοιχα. ‡Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 2,07 (4,86) και 2,09 (3,88); § Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 6,26 (9,86) και 7,92 (9,51). ¶Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 4,45 (5,50) και 5,83 (6,34). “Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 1,81 (4,67) και 2,10 (3,89). CCP, κυκλικό κιτρολλινωμένο πεπτιδίο. MTX, μεθοτρεξάτη. RF, ρευματοειδής παράγοντας.

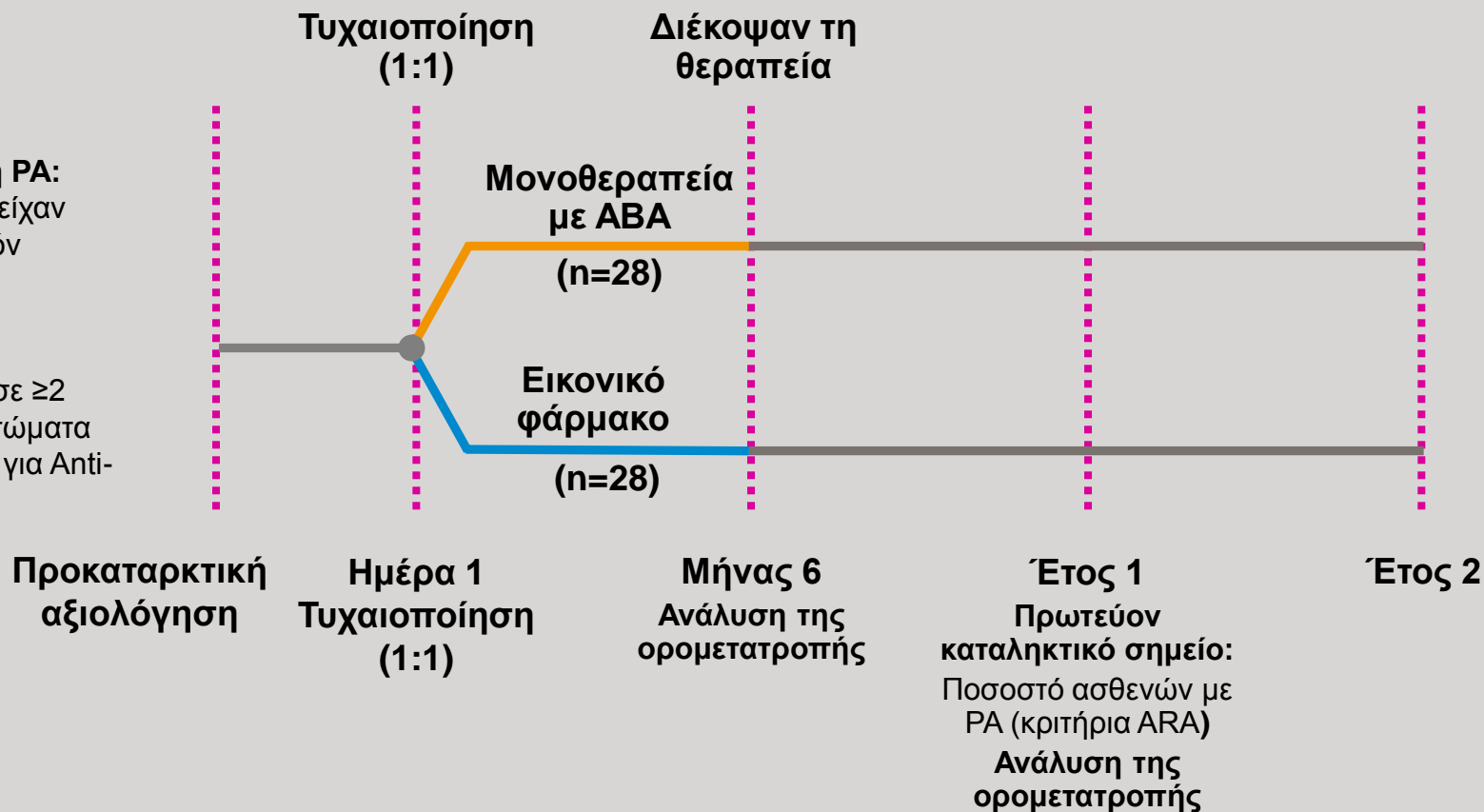


**Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept. (the ADJUST trial)**

*P Emery et al. Ann Rheum Dis 2010;69:510–516*

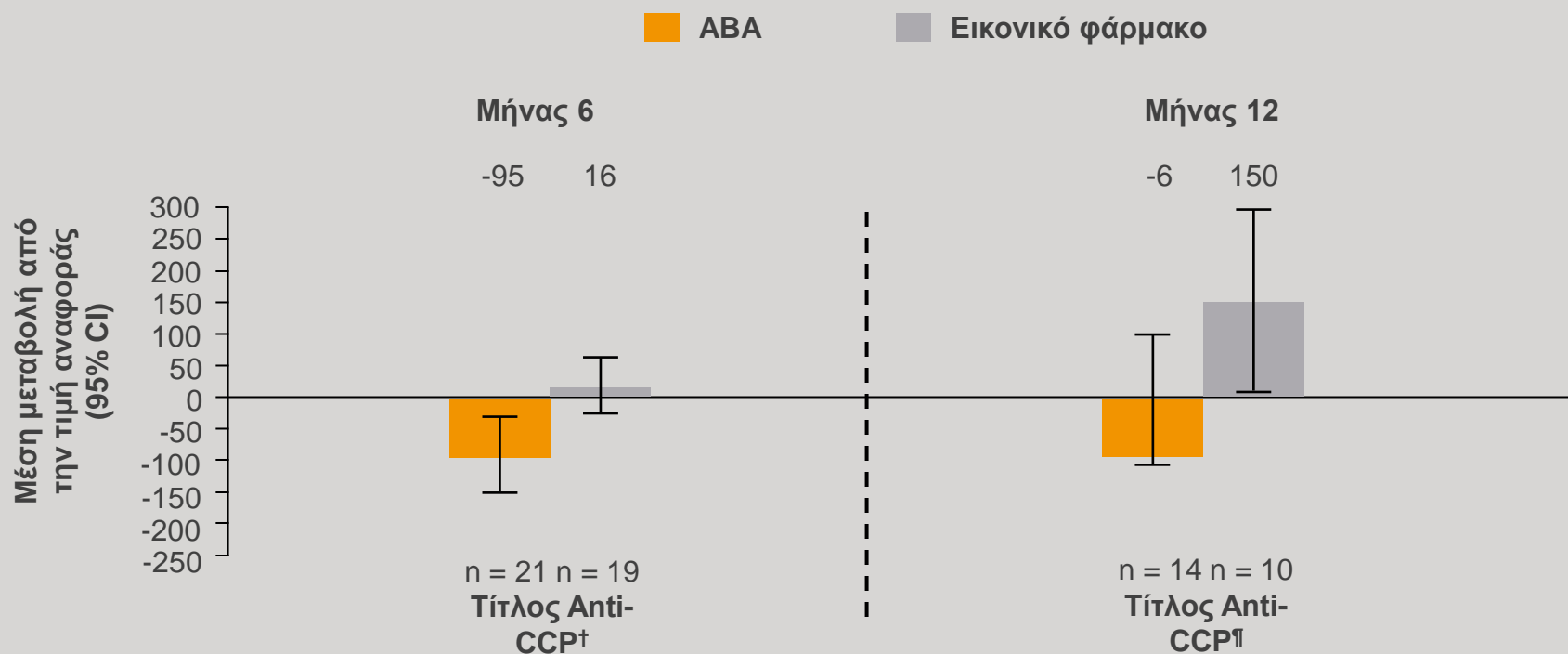
# Σχεδιασμός της μελέτης

**UA/πολύ πρώιμη PA:**  
 Ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν DMARD  
 Βασικά κριτήρια συμμετοχής:  
 Αρθροθυλακίτιδα σε  $\geq 2$  αρθρώσεις, συμπτώματα <18 μήνες, θετικοί για Anti-CCP



\*Η είχαν προγενέστερη έκθεση σε MTX  $\leq 10$  mg/εβδομάδα για  $\leq 3$  μήνες. Στη μελέτη ADJUST, επιτράπηκαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα/σταθερή χαμηλή δόση από του στόματος κορτικοστεροειδούς ( $\leq 10$  mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο), αλλά όχι και DMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX. TJC, αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων. SJC, αριθμός οίδηματων αρθρώσεων. ARA, Αμερικανική Εταιρεία Ρευματισμού. DMARD, τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο.

# Μέση μεταβολή των τίτλων RF και anti-CCP από την έναρξη της μελέτης



\*Στη μελέτη ADJUST, οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με abatacept για 6 μήνες – στη συνέχεια διεκόπη η θεραπεία. Οι αναλύσεις από την έναρξη έως το Μήνα 6 και από την έναρξη έως το Μήνα 12 έγιναν ξεχωριστά. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το 95% CI, οι αριθμοί στην κορυφή του ραβδογράμματος αντιπροσωπεύουν τη μέση μεταβολή. †Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 168 (250) έναντι 63 (92). ‡Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 228 (290) έναντι 146 (98). § Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 137 (212) έναντι 55 (51). ¶Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 270 (325) έναντι 213 (131).

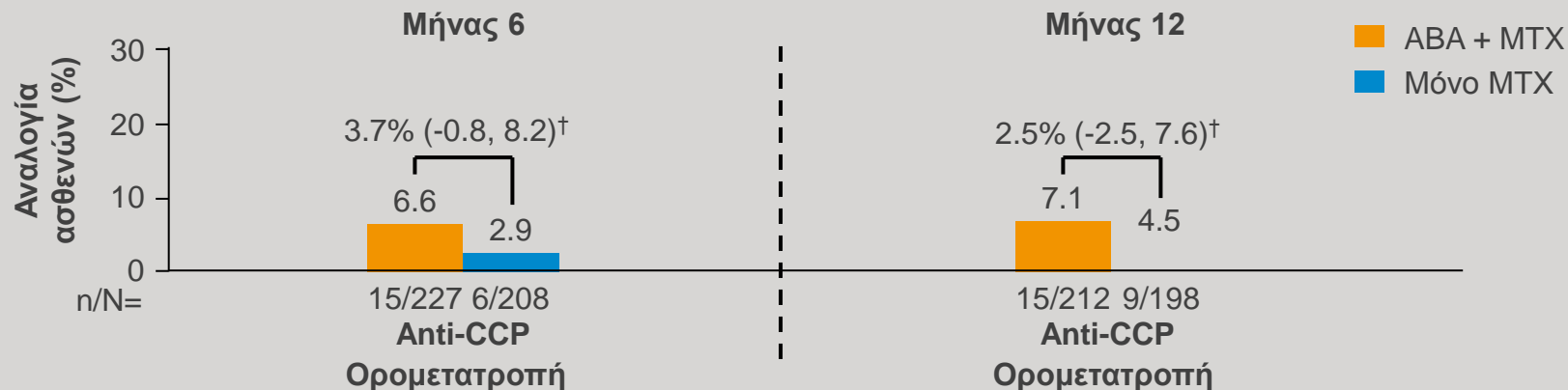
RF, ρευματοειδής παράγοντας. CCP, κυκλικό κιτρουλλινωμένο πεπτιδίο.

# Ποσοστό ασθενών με ορομετατροπή RF και anti-CCP

ADJUST\*



AGREE



\*Στη μελέτη ADJUST, οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με abatacept για 6 μήνες – στη συνέχεια η θεραπεία διεκόπη. †Εκτίμηση της διαφοράς (95% CI) ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Οι αναλύσεις από την έναρξη έως το Μήνα 6 και από την έναρξη έως το Μήνα 12 έγιναν ξεχωριστά. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίιο. MTX, μεθοτρεξάτη.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ADJUST: Υψηλότερα ποσοστά ασθενών που έλαβαν abatacept έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο με UA/πολύ πρώιμη PA, παρουσίασαν ορομετατροπή για RF και anti-CCP

AGREE: Abatacept + MTX έναντι της μονοθεραπείας με MTX: υψηλότερο ποσοστό ασθενών με πρώιμη PA παρουσίασαν ορομετατροπή για RF και anti-CCP. Μεγαλύτερη διαφορά από την έναρξη της μελέτης έως το Μήνα 6

Οι ασθενείς με πρώιμη προϊούσα PA είχαν κλινικά οφέλη και οφέλη ως προς την ενεργότητα της νόσου με abatacept + MTX

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ορομετατροπή έχουν λιγότερη ακτινογραφική εξέλιξη

Αυτές οι post-hoc αναλύσεις σε ασθενείς με UA/πολύ πρώιμη PA υποστηρίζουν ότι το abatacept επηρεάζει το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων

**Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period.**

*Emery P, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1–8.*

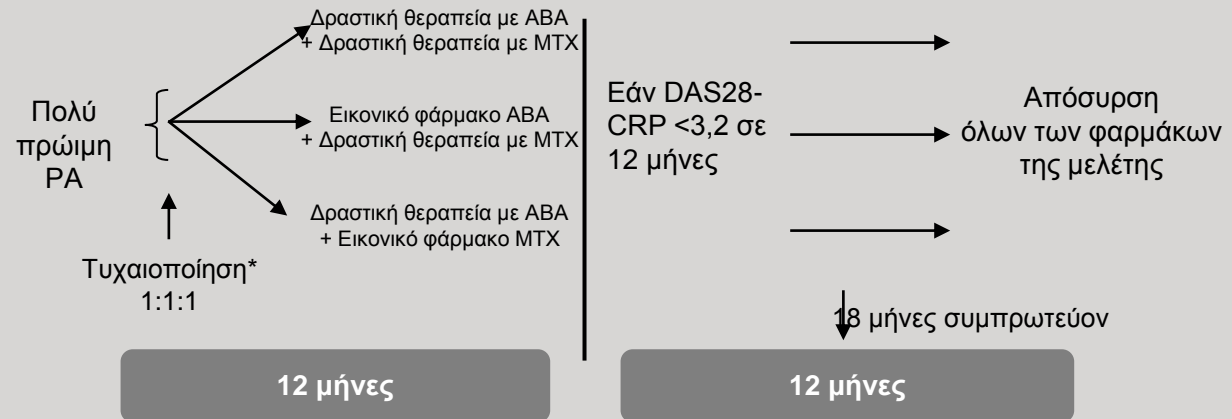
# Ανάλυση ACPA για τη μελέτη AVERT

## Σχεδιασμός μελέτης

Εξετάστηκαν δείγματα την H1, H85 και H365
CCP-2 IgG
CCP-2 IgA
CCP-2 IgM
Vim 1–16
Vim 59-74
fibβ 36–52
fibα 27–43
Ενολάση
MBP

**Περίοδος Θεραπείας (TP)**  
 Συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο  
 Ύφεση (DAS28-CRP < 2,6) σε 12 μήνες μετά την τυχαιοποίηση

**Περίοδος Απόσυρσης (WP)**  
 Συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο  
 Ύφεση χωρίς φάρμακα (DAS28-CRP < 2,6) σε 12 μήνες ΚΑΙ σε 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση



### Ασθενείς

- Ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
- Ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX
- Διάρκεια νόσου μικρότερη από 2 έτη, DAS28 (CRP) > 3,2
- Anti-CCP2+

MTX, μεθοτρεξάτη. RF, ρευματοειδής παράγοντας. CCP, κυκλική κίτρουλλινώμενο πεπτιδίο. ACPA, αντι-κίτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. MBP, πρωτεΐνη δέσμευσης μαννόζης

## Κατανομή ασθενών και χαρακτηριστικά στην έναρξη

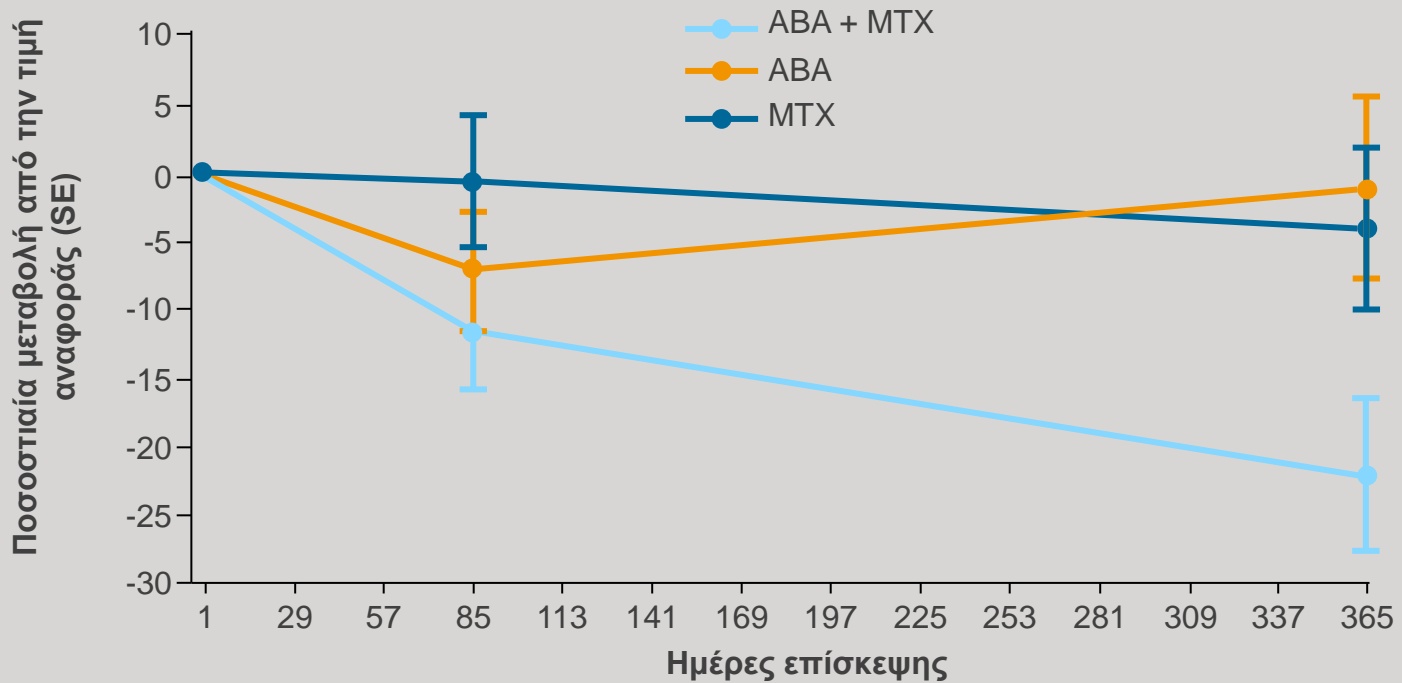
Χαρακτηριστικό	ABA + MTX (n=119)	ABA Μονοθεραπεία (n=116)	MTX (n=116)
Ηλικία, έτη (διάμεση)	46.4 (13.2) (45.0)	45.4 (11.9) (45.0)	49.1 (12.4) (49.0)
Γυναίκα, n (%)	95 (79.8)	89 (76.7)	89 (76.7)
Διάρκεια συμπτωμάτων PA, έτη	0.58 (0.50)	0.59 (0.52)	0.50 (0.49)
Θετικότητα για RF, n (%)	113 (95.0)	111 (95.7)	110 (94.8)
Θετικότητα για ACPA IgG, n/m* (%)	113/118 (95.8)	106/112 (94.6)	108/112 (96.4)
Θετικότητα για ACPA IgM, n/m* (%)	66/118 (55.9)	62/112 (55.4)	72/112 (64.3)
Θετικότητα για ACPA IgA, n/m* (%)	35/118 (29.7)	36/112 (32.1)	33/112 (29.5)
DAS28 (CRP)	5.5 (1.3)	5.5 (1.2)	5.3 (1.3)

Τα δεδομένα είναι μέση τιμή (SD), εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. \* Τα δεδομένα εκφράζονται ως αριθμός ασθενών που ήταν θετικοί ως προς τον ισότυπο προς τον αριθμό των ασθενών που είχαν διαθέσιμη μέτρηση του ισότυπου.

AU, Αυθαίρετες Μονάδες. MTX, μεθοτρεξάτη. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. SC, υποδόριος



## Ποσοστιαία μεταβολή της συγκέντρωσης του ισotyπou ACPA (IgM) από την τιμή αναφοράς σε ασθενείς οι οποίοι ήταν θετικοί στην έναρξη της μελέτης

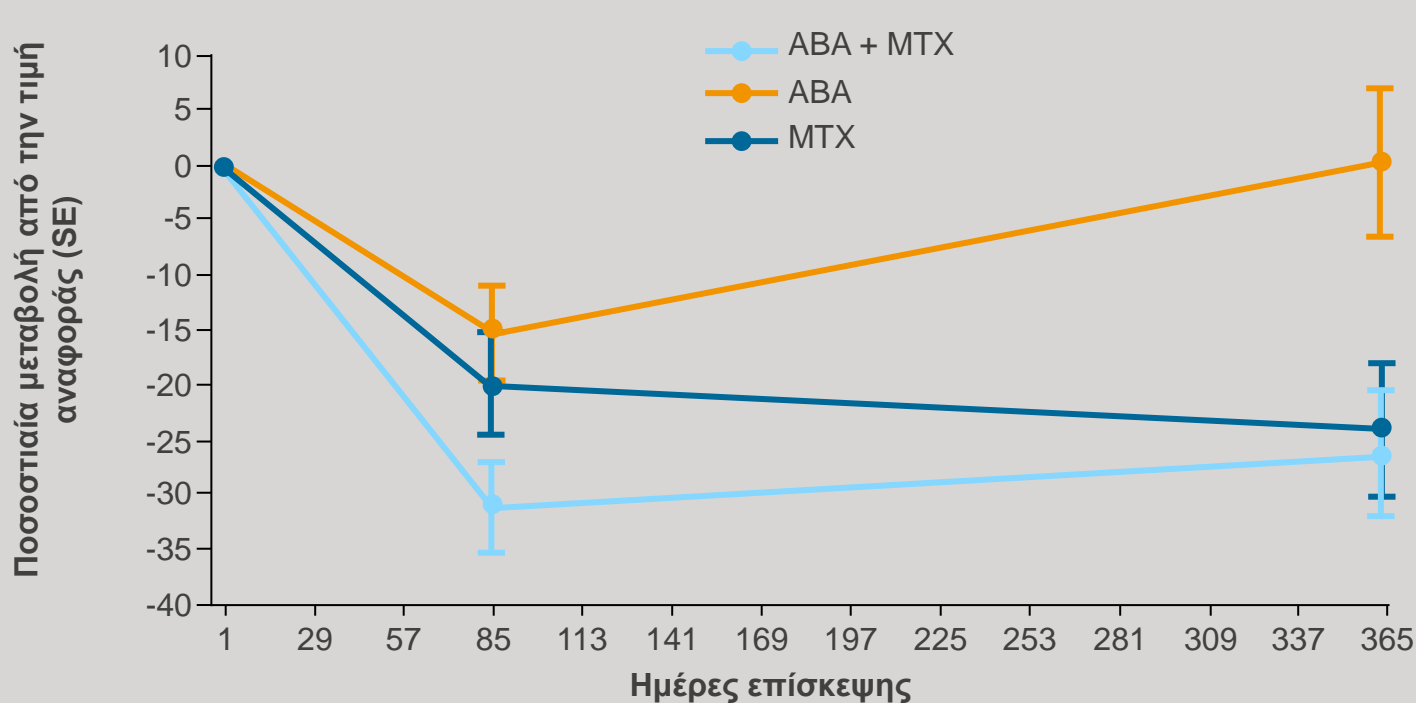


### Αριθμός ασθενών με μετρήσεις

ABA + MTX	113	103	88
ABA	106	97	90
MTX	108	107	98

MTX, μεθοτρεξάτη. ACPA, αντι-κίτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα.

Ποσοστιαία μεταβολή της συγκέντρωσης του ισοτύπου ACPA (IgM) από την τιμή αναφοράς σε ασθενείς οι οποίοι ήταν θετικοί στην έναρξη της μελέτης (συνέχεια)



Αριθμός ασθενών με μετρήσεις

ABA + MTX	66	59	57
ABA	62	55	51
MTX	72	62	60

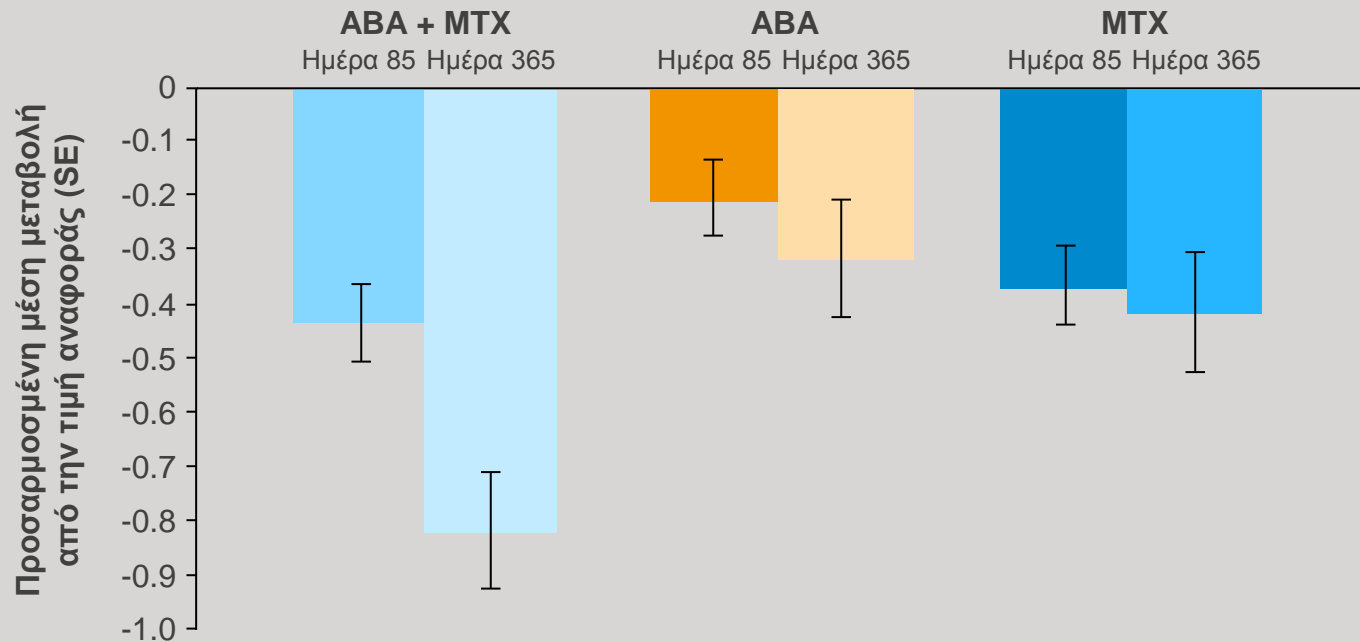
MTX, μεθοτρεξάτη. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα.

## Ο αριθμός των ασθενών που ήταν θετικοί για ισότυπους του ACPA μειώθηκε με abatacept + MTX

Ισότυπος ACPA	Ημέρα μελέτης	ABA + MTX n=118	ABA n=112	MTX n=113
		Ασθενείς θετικοί στην έναρξη, n/m (%)	Ασθενείς θετικοί στην έναρξη, n/m (%)	Ασθενείς θετικοί στην έναρξη, n/m (%)
IgG	1	113/113 (100)	106/106 (100)	108/108 (100)
	365	91/98 (92.9)	85/90 (94.4)	83/88 (94.3)
IgA	1	35/35 (100)	36/36 (100)	33/33 (100)
	365	19/31 (61.3)	26/31 (83.9)	20/27 (74.1)
IgM	1	66/66 (100)	62/62 (100)	72/72 (100)
	365	34/60 (56.7)	42/51 (82.4)	43/57 (75.4)

n, αριθμός οροθετικών ασθενών. m, αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα. MTX, μεθοτρεξάτη. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα

# Μεταβολή του αριθμού αναγνωρισμένων επιτόπων ACPA από την έναρξη



## Αριθμός ασθενών με μετρήσεις

ABA + MTX	119	111	103
ABA	116	103	94
MTX	116	107	92

MTX, μεθοτρεξάτη. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Τα αρχικά επίπεδα κάθε ιστοτύπου ACPA και ο καθαρός αριθμός αναγνωρισμένων επιτόπων ήταν παρόμοια και στα τρία σκέλη θεραπείας
- ✓ Οι συγκεντρώσεις όλων των ιστοτύπων ACPA μειώθηκαν σημαντικά με abatacept + MTX, σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι με μονοθεραπεία με MTX ή abatacept
- ✓ Ο μέσος αριθμός αναγνωρισμένων επιτόπων σε 1 έτος θεραπείας μειώθηκε περισσότερο με abatacept + MTX, περισσότερο από ότι με μονοθεραπεία
- ✓ Επομένως, το abatacept επηρεάζει την ωρίμανση της απάντησης των ACPA στην πρώιμη PA

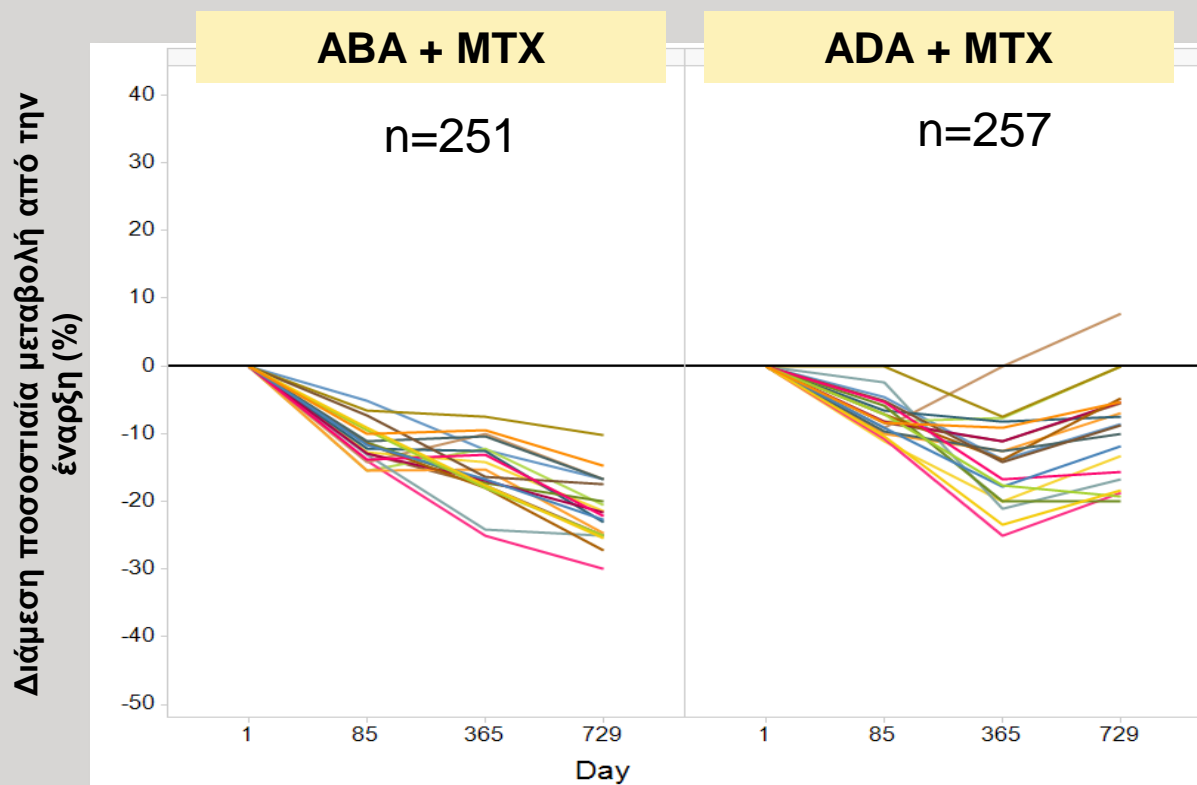
MTX, μεθοτρεξάτη. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. PA, ρευματοειδής αρθρίτιδα.

# Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial.

*Schiff M, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:86–94.*

# Συνολική μεταβολή του προφίλ ACPA στις ομάδες θεραπείας

Εκλεπτυσμένη ειδικότητα ACPA: διάμεση μεταβολή από την έναρξη



Κάθε γραμμή αναπαριστά μια συγκεκριμένη αντιδραστικότητα αντισώματος

Τα διάμεσα επίπεδα των περισσότερων ACPA μειώθηκαν και με τις δύο θεραπείες μετά από 1 έτος

ABA, abatacept. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. ADA, adalimumab.

**Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the ‘Orencia and Rheumatoid Arthritis’ registry**

*Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Ann Rheum Dis (2012)*



# Δεδομένα πραγματικών συνθηκών με abatacept

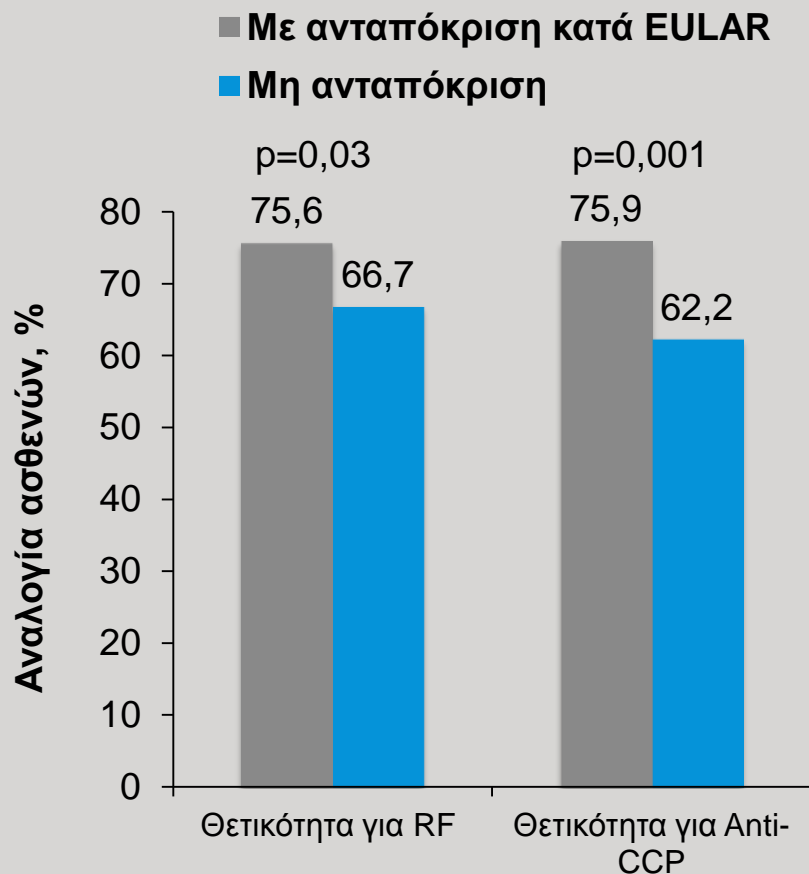
## Προοπτικό μητρώο για το Abatacept και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ORA) (Γαλλία)

- 773 ασθενείς (384 ασθενείς-έτη)
- 88,6% είχαν λάβει προηγουμένως  $\geq 1$  αναστολέα του TNF

**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:**  
Διατήρηση του IV abatacept



## Σχέση ανάμεσα στην παρουσία αυτοαντισωμάτων και την ανταπόκριση στο abatacept και το ποσοστό διατήρησης



- Η κατάσταση anti-CCP(+) συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό διατήρησης της θεραπείας με abatacept στους 6 μήνες (72,5% έναντι 62,4%,  $p=0,02$ )

n=1024 ασθενείς υπό θεραπεία με abatacept. Πολυμεταβλητή ανάλυση με προσαρμογή ως προς τη DAS28 και τη CRP.  
ABA, abatacept. CCP, κυκλικό κιτρουλλινωμένο πεπτιδίο. EULAR, Ευρωπαϊκή Ένωση κατά των Ρευματισμών. PR, αναλογία πιθανοτήτων.  
ORA, Μητρώο για το Orencia και τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. RF, ρευματοειδής παράγοντας

**POSITIVITY FOR RHEUMATOID FACTOR AND  
ANTICYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE IS  
ASSOCIATED WITH A BETTER DRUG RETENTION OF  
ABATACEPT: DATA FROM A PANEUROPEAN  
ANALYSIS OF RA REGISTRIES**

*Gottenberg JS, et al. EULAR 2014. Poster FRI0322.*

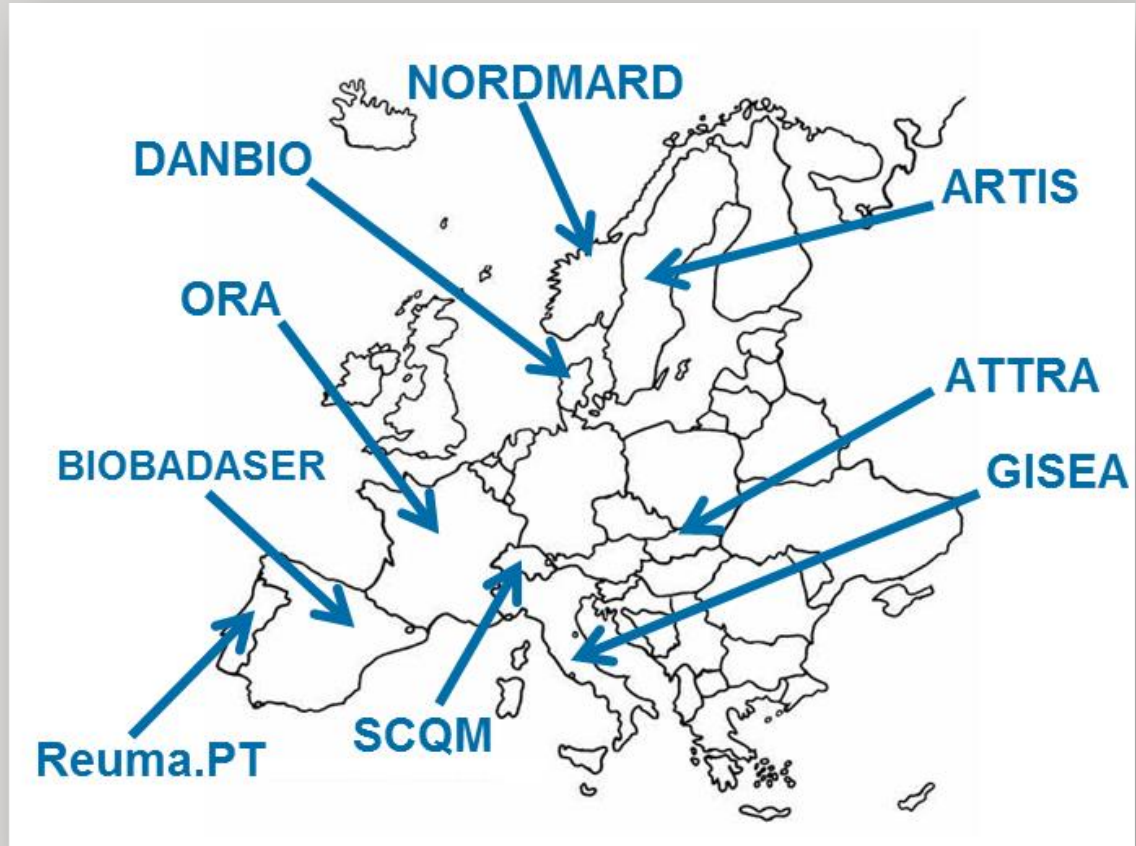
# Δεδομένα πραγματικών συνθηκών με abatacept

## Pan-ABA: Συγκεντρωτική ανάλυση 9 μητρώων (ΕΕ)

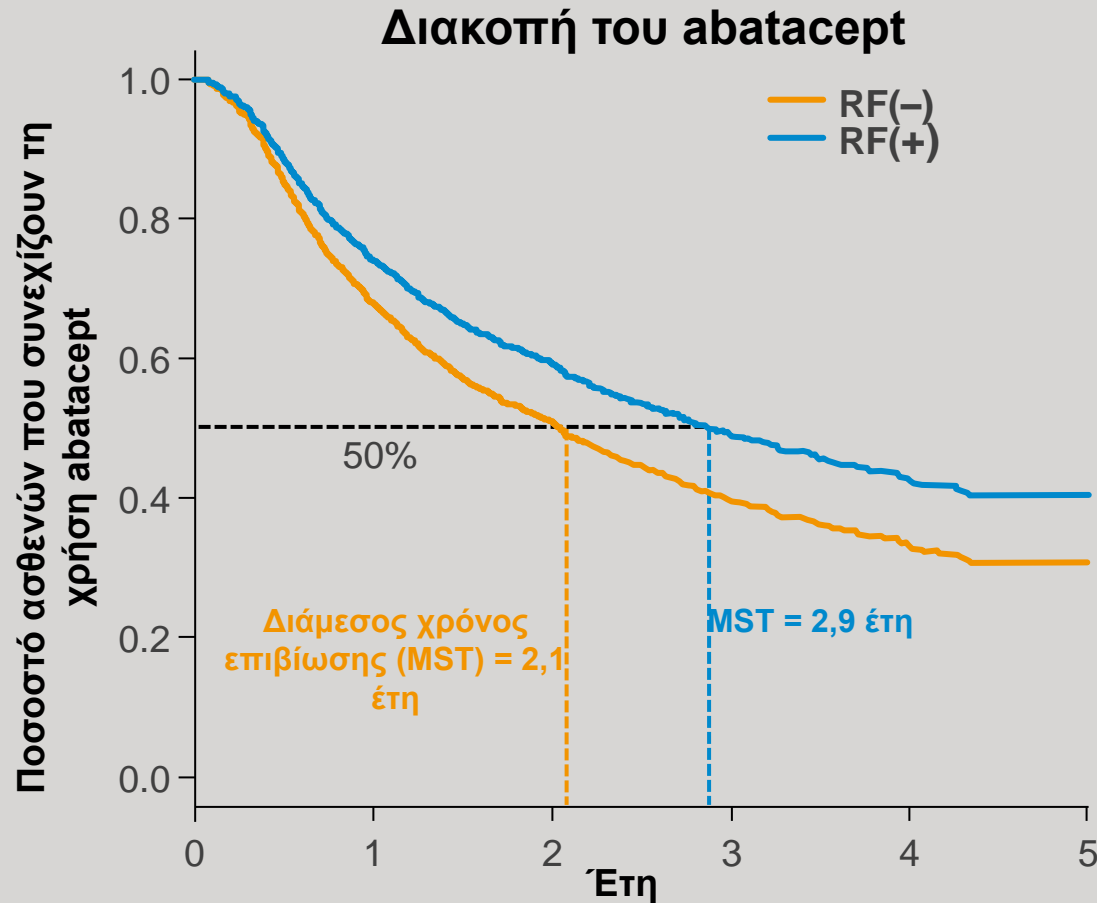
- 3461 ασθενείς (5475 ασθενείς-έτη)
- 85% είχαν λάβει προηγουμένως  $\geq 1$  βιολογικό παράγοντα

Συγκεντρωτική ανάλυση  
9 μητρώων στην ΕΕ  
– Pan-ABA

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:  
Διατήρηση του abatacept



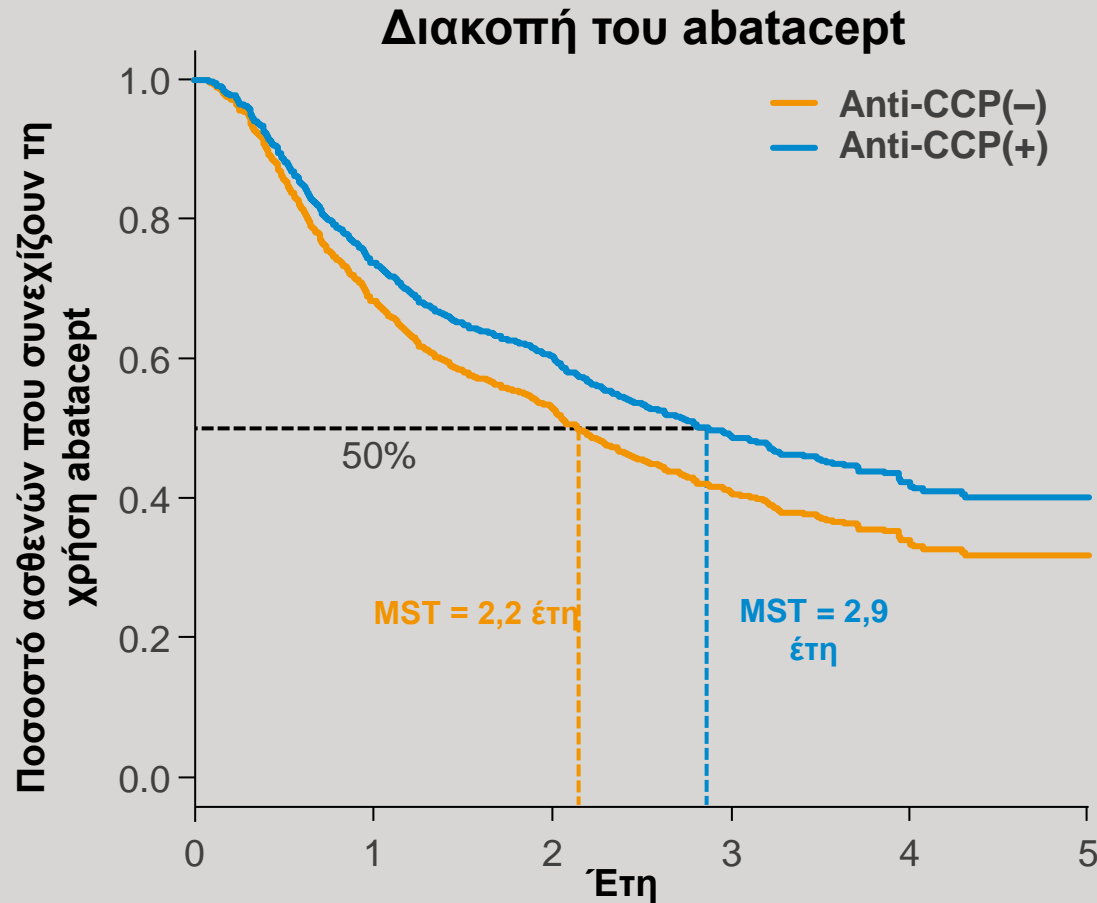
## Σχέση ανάμεσα στη θετικότητα για RF και τη διατήρηση του abatacept



- Η κατάσταση RF(+) συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept
- Αναλογία κινδύνου για διακοπή του abatacept για οποιοδήποτε λόγο:
  - HR (95% CI) = 0,83 (0,73–0,94), p=0,004

n=2942 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με (4573 ασθενείς-έτη [PY] παρακολούθησης). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση ελήφθη υπόψη η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός των προηγούμενων bDMARD, η αρχική DAS28, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και η ταυτόχρονη λήψη συνθετικού DMARD.  
HR, αναλογία κινδύνου. RF, ρευματοειδής παράγοντας. MST, διάμεσος χρόνος επιβίωσης.

## Σχέση ανάμεσα στη θετικότητα για anti-CCP και τη διατήρηση του abatacept



- Η κατάσταση Anti-CCP(+) συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept
- Αναλογία κινδύνου για διακοπή του abatacept για οποιοδήποτε λόγο:
  - HR (95% CI) = 0,79 (0,69–0,92),  $p=0,002$

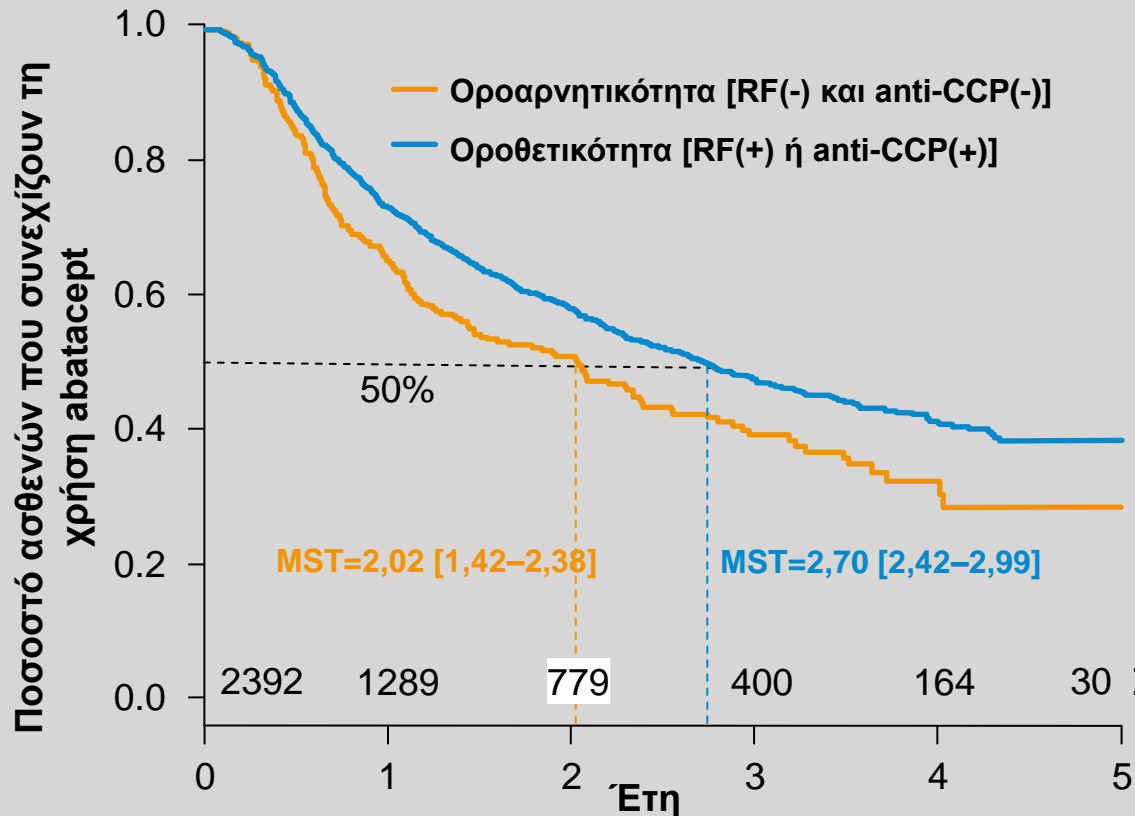
n=2942 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με (4573 ασθενείς-έτη [PY] παρακολούθησης). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση ελήφθη υπόψη η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός των προηγούμενων bDMARD, η αρχική DAS28, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και η ταυτόχρονη λήψη συνθετικού DMARD. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίιο. CI, διάστημα εμπιστοσύνης. MST, διάμεσος χρόνος επιβίωσης.

# RF(+) ή anti-CCP(+) έναντι RF(-) και anti-CCP(-):

Διατήρηση οροθετικότητας έναντι οροαρνητικότητας

Συγκεντρωτική ανάλυση  
9 μητρώων στην ΕΕ  
– Pan-ABA

## Διακοπή του abatacept



Η οροθετικότητα για RF ή anti-CCP συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept

Αναλογία κινδύνου για διακοπή του abatacept για οποιοδήποτε λόγο:

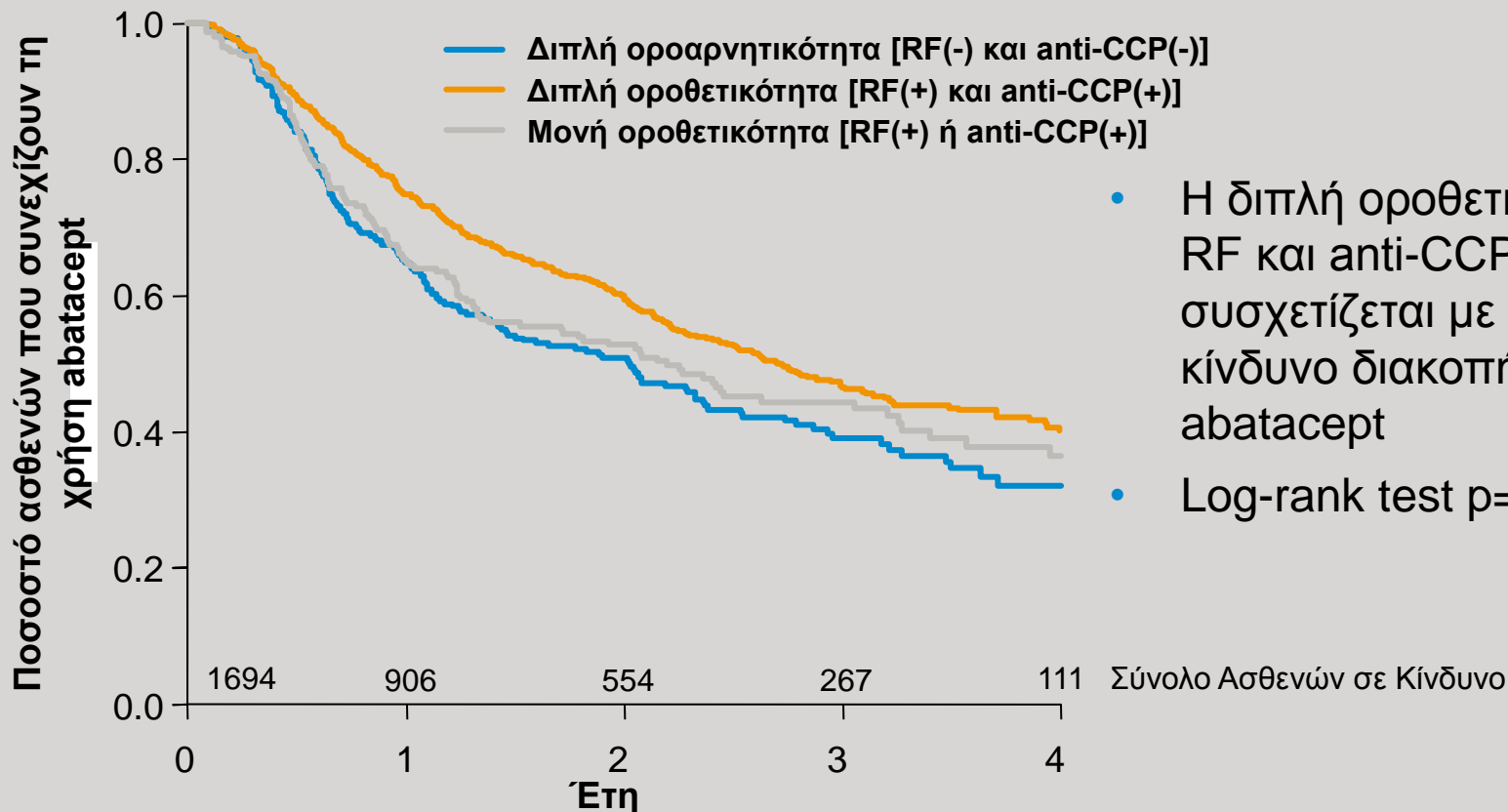
HR (95% CI) = 0,76  
(0,65–0,90),  $p < 0,001$

CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίο. HR, αναλογία κινδύνου. RF, ρευματοειδής παράγοντας. MST, διάμεσος χρόνος επιβίωσης.

# Σχέση ανάμεσα και στις δύο καταστάσεις RF(+) και anti-CCP(+) και τη διατήρηση του abatacept: Διατήρηση της διπλής οροθετικότητας έναντι της μόνης οροθετικότητας έναντι της οροαρνητικότητας

Συγκεντρωτική ανάλυση  
9 μητρώων στην ΕΕ  
– Pan-ABA

## Διακοπή του abatacept



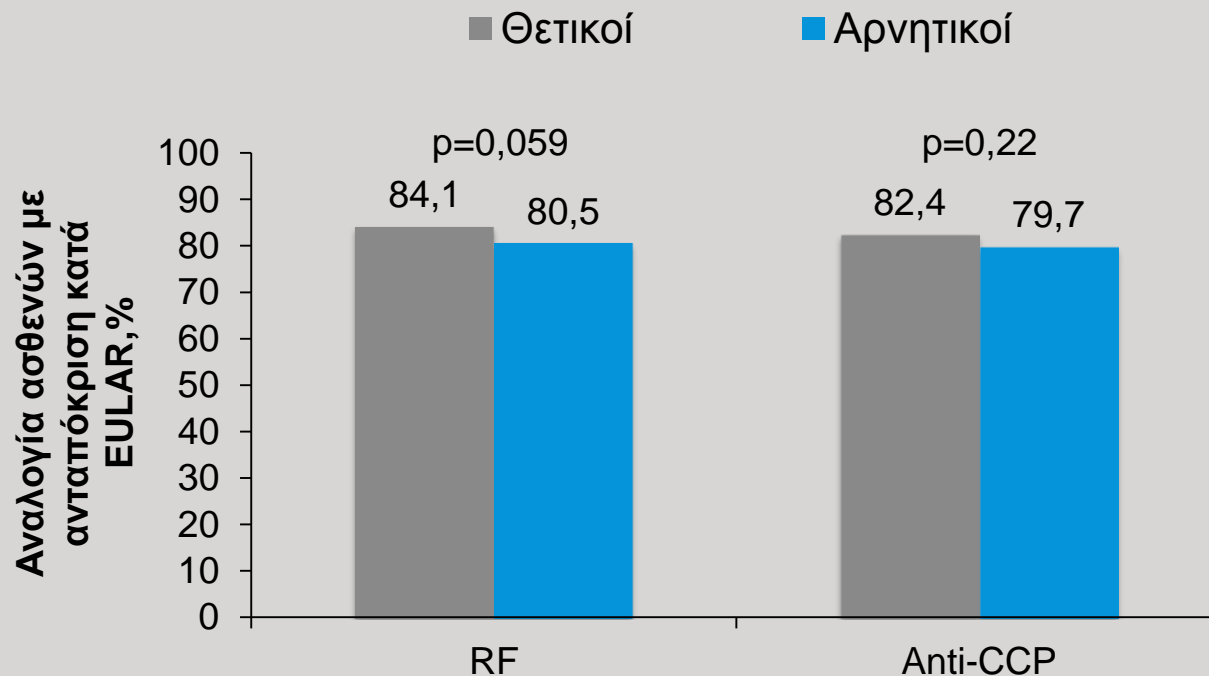
Διαθέσιμη κατάσταση RF και anti-CCP για 1694 ασθενείς, 365 είχαν διπλή οροαρνητικότητα, 294 είχαν μόνη οροθετικότητα, 1035 είχαν διπλή οροθετικότητα.

CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίιο. RF, ρευματοειδής παράγοντας.



# Ποσοστά ανταπόκρισης κατά EULAR με abatacept παρουσία RF και anti-CCP

Συγκεντρωτική ανάλυση  
9 μητρώων στην ΕΕ  
– Pan-ABA



Συγκεντρωτική μελέτη παρατήρησης, n=3461 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με abatacept (5475 ασθενείς-έτη [PY] παρακολούθησης). Η κατάσταση RF και anti-CCP ήταν διαθέσιμη για 2409 (69,6%) και 1593 (46,0%) ασθενείς. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίο. EULAR, Ευρωπαϊκή Ένωση κατά των Ρευματισμών. RF, ρευματοειδής παράγοντας.

# **Abatacept Reduces Levels of Switched Memory B Cells, Autoantibodies, and Immunoglobulins in Patients with Rheumatoid Arthritis**

*Scarsi M, et al. J Rheumatol. 2014;41:666–72.*

## Abatacept: Επίπεδα αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με RA

- 30 ασθενείς με RA αντιμετωπίστηκαν με abatacept για 12 μήνες
- Αξιολογήθηκαν διαχρονικά τα επίπεδα ορού Ig, ελεύθερων ελαφριών αλυσίδων (FLC), διαφόρων ACPA, ισοτύπων RF και ο φαινότυπος των B κυττάρων

Φύλο (άνδρας/γυναίκα),n	4/26
Ηλικία, έτη	53 (44–60)
Διάρκεια της νόσου, έτη	6.5 (2.25–11.75)
Καπνιστές, n (%)	13 (43)
Αρ. προηγούμενων DMARD	3 (1–5)
Αρ. προηγούμενων βιολογικών παραγόντων	2 (0-3)
Αναστολείς του TNF $\alpha$	24
Rituximab, αρ. ασθενών	4
Tocilizumab, αρ. ασθενών	4
Anakinra, αρ. ασθενών	6
Abatacept ως βιολογική θεραπεία πρώτης γραμμής	5
Ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης, n (%)	24 (80)
Διάμεση δόση μεθοτρεξάτης στην έναρξη	12.5 (5.62–15)
DAS28-CRP στην έναρξη	5.12 (4.71–5.93)
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.70 (0.64–0.72)

ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. DMARD, τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο. RF, ρευματοειδής παράγοντας

## Abatacept: Επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα ACPA

- Σημαντική μείωση των επιπέδων IgG- και IgA-ACPA μετά από 6 μήνες θεραπείας με abatacept

Ig (IU/ml)	Τιμές αναφοράς	Πρώτη χορήγηση n=30	6 μήνες n=30	p, πρώτη χορήγηση έναντι χορήγησης στους 6 μήνες
IgG	<20	283 (165–1497)	184 (68–1178)	0.05
IgA	<20	20 (6–258)	13 (4–224)	0.01

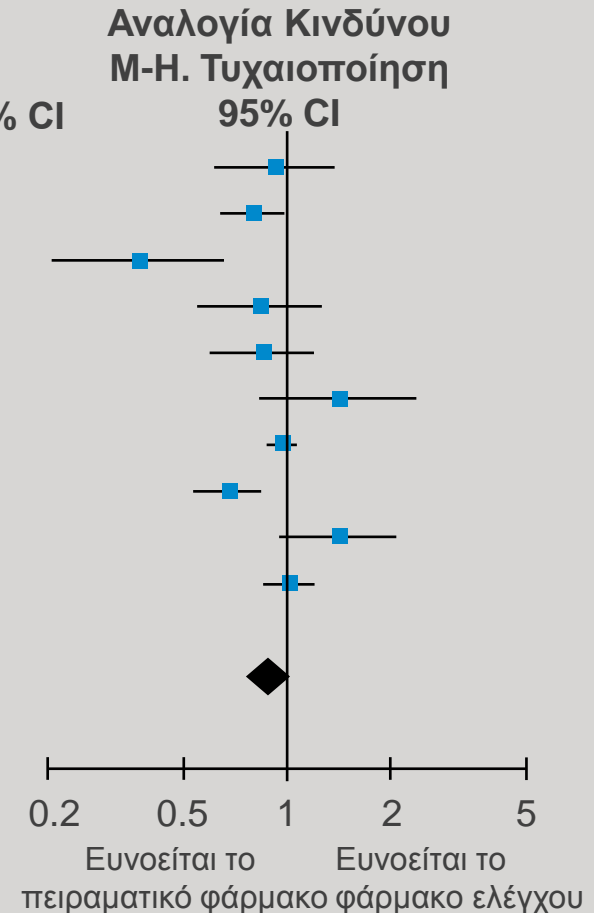
Τα δεδομένα είναι τίτλοι ACPA σε IU/ml (95% CI).  
ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. PA, ρευματοειδής αρθρίτιδα.

# **The Status of Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Are Not Associated with the Effect of Anti-TNF $\alpha$ Agent Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis**

*Lv Q, et al. PLoS One. 2014;9:e89442.*

# Μη συσχέτιση της κατάστασης anti-CCP(+) και της ανταπόκρισης σε αναστολείς του TNF

Μελέτη ή υποομάδα	Αναλογία Κινδύνου M-H. Τυχαιοποίηση 95% CI
Alexandras 2009	0.92 [0.60, 1.39]
Bobbio 2006	0.79 [0.63, 1.00]
BraunMoscovici 2006	0.37 [0.20, 0.66]
Cuchacovich 2008	0.83 [0.54, 1.27]
Lequerre 2006	0.84 [0.59, 1.20]
Lilian 2011	1.41 [0.82, 2.40]
Potter 2009	0.96 [0.87, 1.07]
Vasilopoulos 2011	0.67 [0.53, 0.85]
Wijbrandts 2008	1.41 [0.94, 2.10]
Wouter 2008	1.01 [0.85, 1.21]
Σύνολο (95% CI)	0.88 [0.76, 1.03]



Συνολικά συμβάντα

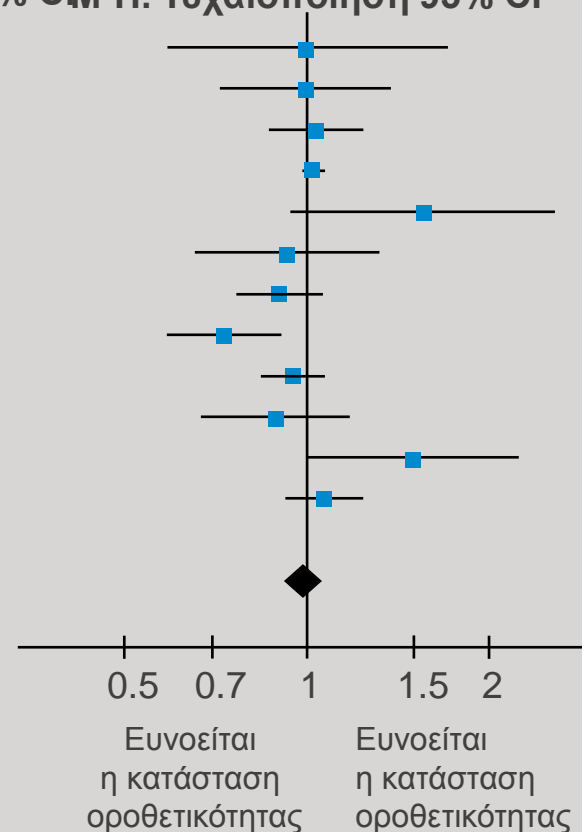
Ετερογένεια:  $\tau^2 = 0,03$ .  $\text{Chi}^2 = 27,32$ ,  $\text{df} = 9$  ( $p = 0,001$ ).  $I^2 = 67\%$

Έλεγχος για συνολική επίδραση:  $Z = 1,59$  ( $P = 0,11$ )

CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεππίδιο. M-H, Mantel-Haenszel. TNF, παράγοντας νέκρωσης του όγκου.

# Μη συσχέτιση της κατάστασης RF(+) και της ανταπόκρισης σε αναστολείς του TNF

Μελέτη ή υποομάδα	Αναλογία Κινδύνου M-H. Τυχαιοποίηση 95% CI	Αναλογία Κινδύνου M-H. Τυχαιοποίηση 95% CI
Alexandras 2009	0.99 [0.58, 1.70]	
Bobbio 2006	0.99 [0.71, 1.37]	
Canha~o 2012	1.03 [0.86, 1.23]	
Hyrich 2006	1.02 [0.97, 1.07]	
Keystone 2009	1.54 [0.93, 2.55]	
Lequerre 2006	0.92 [0.65, 1.31]	
Lilian 2011	0.89 [0.76, 1.06]	
Mancarella 2007	0.73 [0.58, 0.90]	
Potter 2009	0.94 [0.83, 1.07]	
Vasilopoulos 2011	0.88 [0.66, 1.17]	
Wijbrandts 2008	1.48 [0.99, 2.22]	
Wouter 2008	1.06 [0.91, 1.23]	
Σύνολο (95% CI)	0.98 [0.91, 1.05]	



Συνολικά συμβάντα

Ετερογένεια:  $\tau^2 = 0,01$ .  $\text{Chi}^2 = 19,36$ ,  $\text{df} = 11$  ( $P = 0,05$ ).  $I^2 = 43\%$

Έλεγχος για συνολική επίδραση:  $Z = 0,61$  ( $P=0,54$ )

RF, ρευματοειδής παράγοντας. M-H, Mantel-Haenszel. TNF, παράγοντας νέκρωσης του όγκου.

# Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis

*Canhão H, et al. Rheumatology (Oxford). 2012;51:2020–6.*



## Ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς του TNF παρουσία RF και ACPA

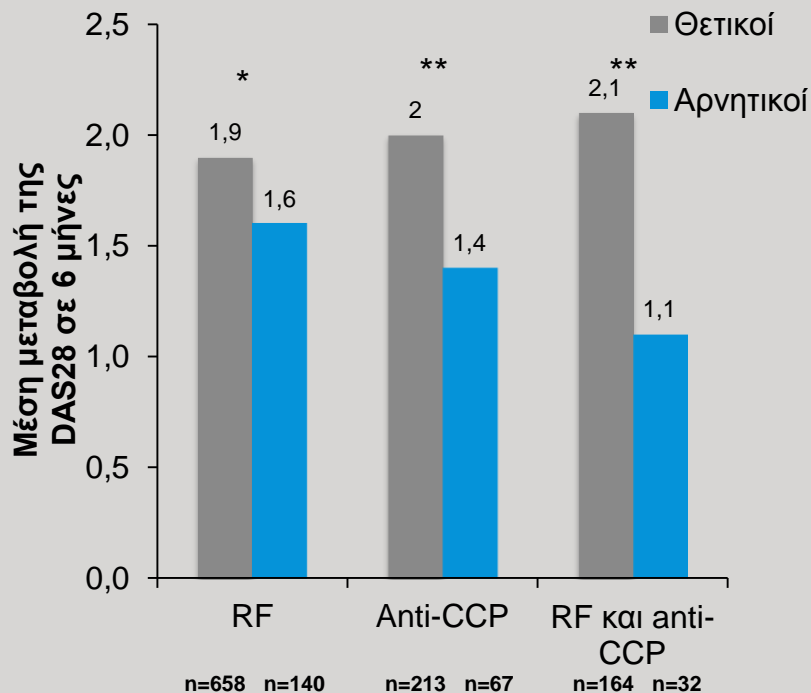
- Πληθυσμός μελέτης: 617 ασθενείς με RA, 250 ξεκίνησαν θεραπεία με ETA, 206 με INF και 161 με ADA

Προγνωστικός παράγοντας	OR (95% CI)	Τιμή P
Ηλικία	0.99 (0.97,1.01)	0.53
Διάρκεια της νόσου	1.0 (0.91,1.08)	0.84
Άνδρας	1.76 (0.87, 3.54)	0.11
RF	0.99 (0.98,1.00)	0.05
ACPA	0.97 (0.95, 0.98)	<0.0001*
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου	0.98 (0.83,1.15)	0.84
Κάπνισμα	0.98 (0.97, 0.99)	0.009*
Εκπαίδευση	1.05 (1.00,1.10)	0.036*
CS	0.94 (0.9, 0.93)	<0.0001*
DMARD	1.01 (0.99,1.02)	0.54
DAS-28	0.99 (0.97,1.00)	0.11
VAS ιατρού	0.98 (0.97, 0.99)	<0.0001*
HAQ	0.68 (0.39,1.18)	0.17

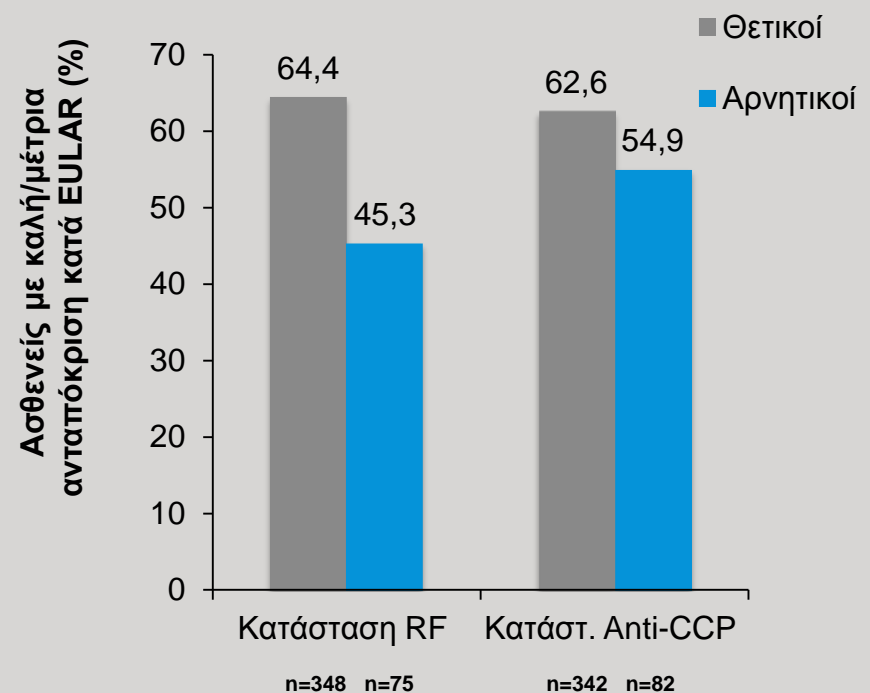
ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. ADA, adalimumab. CS, κορτικοστεροειδές. DAS, Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου. ETA, etanercept. DMARD, τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο. INF, infliximab. OR, αναλογία πιθανοτήτων. PA, ρευματοειδής αρθρίτιδα. RF, ρευματοειδής παράγοντας. TNF, παράγοντας νέκρωσης του όγκου. VAS, οπτική αναλογική κλίμακα. HAQ, Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας

# Ανταπόκριση σε rituximab με οροθετικότητα για RF και/ή anti-CCP

## CERERRA<sup>1</sup>



## Μητρώο RABBIT<sup>2\*\*\*</sup>



Ομάδα παρατήρησης CERERRA, n=2019. Προοπτική ομάδα RABBIT, n=661. \*p<0,05. \*\*p<0,01 έναντι των οροαρνητικών ασθενών. \*\*\*p=0,003 έναντι RF(-).

CCP, κυκλικό κιτρουλλινωμένο πεπτιδίο. RF, ρευματοειδής παράγοντας.

# TOCERRA: Συνεργασία 9 ευρωπαϊκών μητρώων – χαρακτηριστικά αναφοράς

	All (N=2076)	TCZ Mono (N=583)	TCZ + MTX (N=1012)	MTX + other (N=191)	Other (N=288)	P- value
Age (yr), mean (SD), IQR (N)	55 (13.1) 46-64 (2074)	57 (13.4) 48-67 (583)	54 (12.9) 46-63 (1010)	52 (13.2) 44-62 (191)	55 (12.5) 47-63 (288)	<0.000 1
Female, % (N)	80 (2074)	82 (582)	77 (1012)	79 (191)	81 (288)	0.07
Disease duration (yr), mean (SD), IQR (N)	11.4 (9.5) 4.1-16.0 (1915)	12.5 (10.3) 4.5-17.3 (520)	11.3 (9.6) 3.8-15.8 (951)	9.0 (7.6) 2.9-13.3 (174)	11.4 (8.6) 4.8-15.4 (269)	0.0008
Prior bDMARD use, %	(N=2074)	(N=583)	(N=1011)	(N=191)	(N=288)	0.02
0	19	20	18	28	16	
1	26	24	27	26	26	
≥2	55	56	55	46	58	
Seropositivity, % (N)	80 (1907)	82 (535)	81 (935)	78 (171)	76 (264)	0.14
Corticosteroid use, % (N)	49 (2029)	40 (558)	53 (997)	58 (189)	51 (284)	0.0005
DAS28, mean (SD), IQR (N)	5.0 (1.4) 4.1-6.0 (1953)	4.9 (1.4) 4.1-5.8 (536)	5.1 (1.4) 4.2-6.0 (963)	4.9 (1.4) 4.0-5.9 (182)	4.9 (1.4) 4.1-5.9 (272)	0.09
HAQ, mean (SD), IQR (N)	1.4 (0.7) 1.0-2.0 (1696)	1.5 (0.7) 1.0-2.0 (438)	1.4 (0.7) 0.9-2.0 (843)	1.4 (0.6) 0.9-1.9 (174)	1.5 (0.7) 1.0-2.1 (241)	0.21

MTX + άλλο: TCZ + MTX + άλλο csDMARD εκτός από MTX. Άλλο: TCZ + άλλο csDMARD εκτός από MTX.

## Οροθετικότητα για RF ή ACPA: Συσχέτιση με την ανταπόκριση στο tocilizumab

- 1211 ασθενείς, διαστρωματωμένοι με βάση τη χώρα, ανάλυση της διακοπής του tocilizumab προσαρμοσμένη ως προς συμμεταβλητές
- Σημαντικά αποτελέσματα προέκυψαν για:
  - ✓ Οροθετικότητα στην έναρξη
    - HR: 0,64 (95% CI: 0,51, 0,81),  $p < 0,001$
  - ✓ HAQ στην έναρξη
    - HR: 1,18 ανά μονάδα αύξησης (95% CI: 1,02, 1,37),  $p = 0,029$
  - ✓ Η θεραπεία δεν ήταν σημαντική (μονοθεραπεία ή συνδυασμός)
    - HR: 1,2 (95% CI: 0,96, 1,49),  $p = 0,11$

ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. CI, διάστημα εμπιστοσύνης. HAQ, Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας. HR, αναλογία κινδύνου. ITT, με πρόθεση για θεραπεία. RF, ρευματοειδής παράγοντας.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Η θετικότητα για RF και ACPA συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept
- ✓ Συσχέτιση έχει επίσης καταδειχθεί για το rituximab, πρέπει να επιβεβαιωθεί για το tocilizumab αλλά δεν φαίνεται ότι υπάρχει για θεραπείες κατά του TNF.



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**