



Πρώτη φορά anti-TNFα θεραπεία σε ασθενή με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Γκίκας Κατσιφής MD, PhD, RhMSUS
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

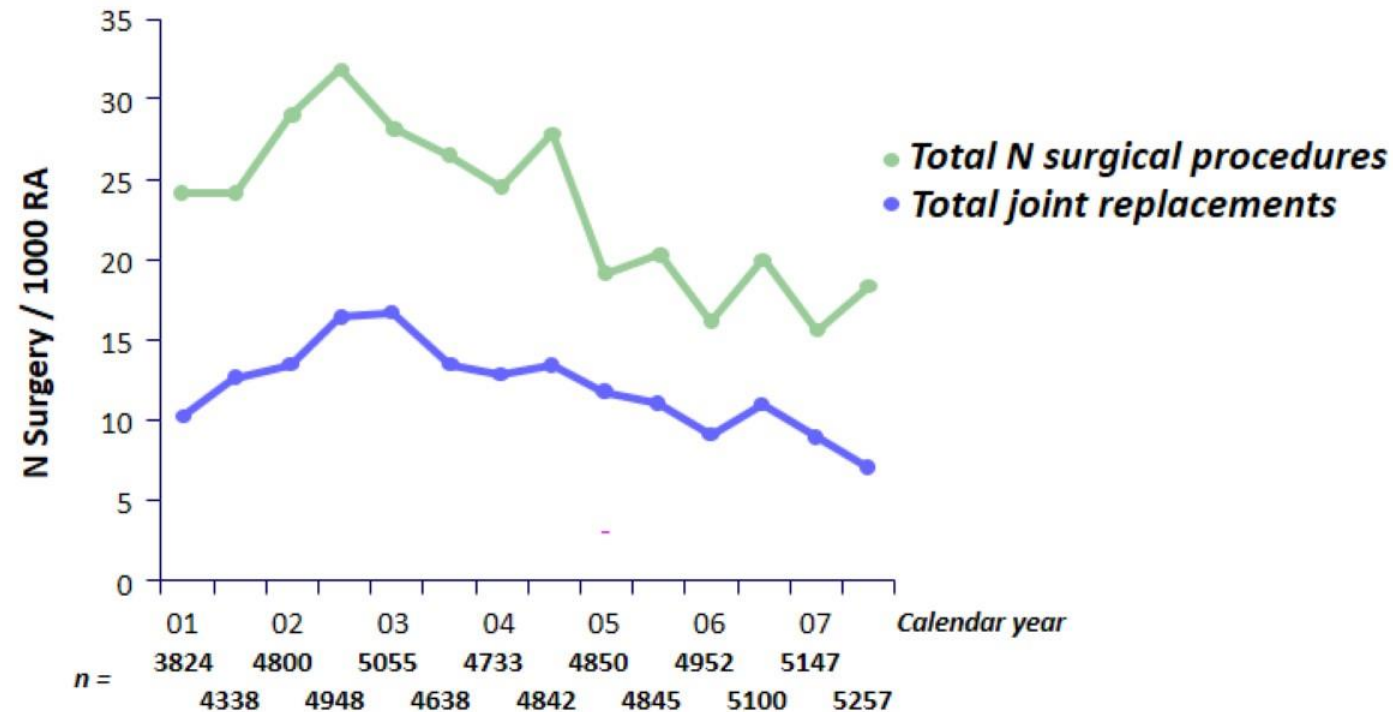
9ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ
2-5 Ιουνίου 2017

Βιολογικοί παράγοντες και Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

- TNFi από το 1998
- Δραματική βελτίωση ασθενών με RA

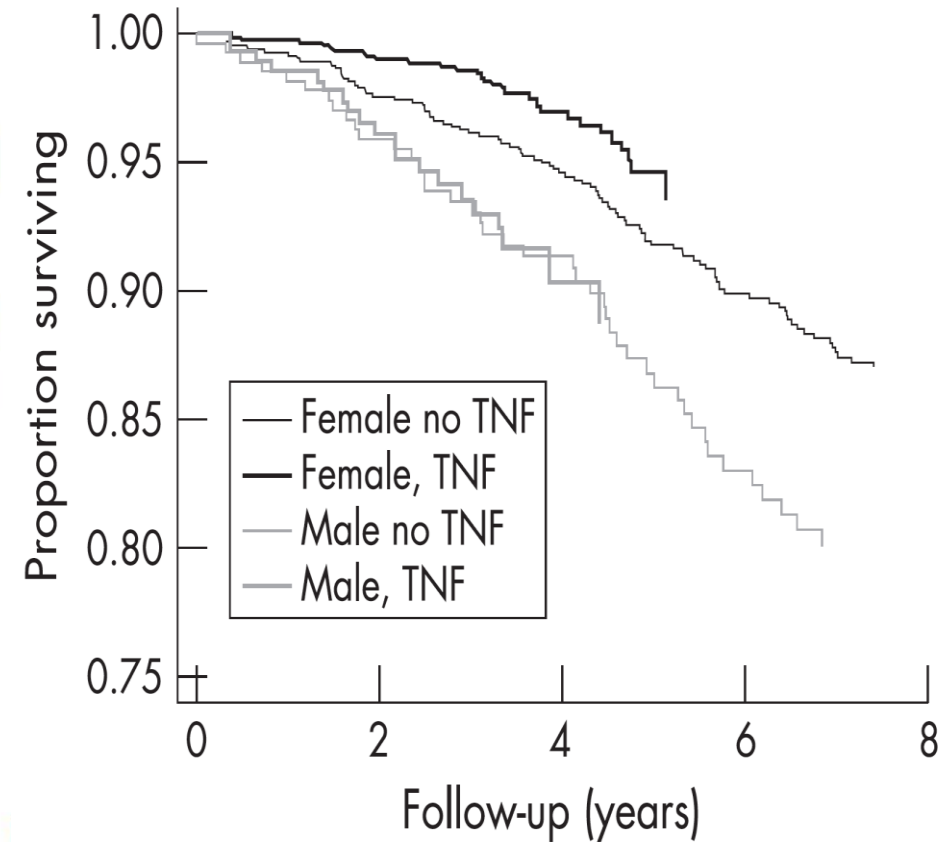
Reductions in Joint Damage, Need for Joint Replacement Surgery

- IORRA registry in Japan
 - Orthopedic surgery in RA patients between 2001 and 2007

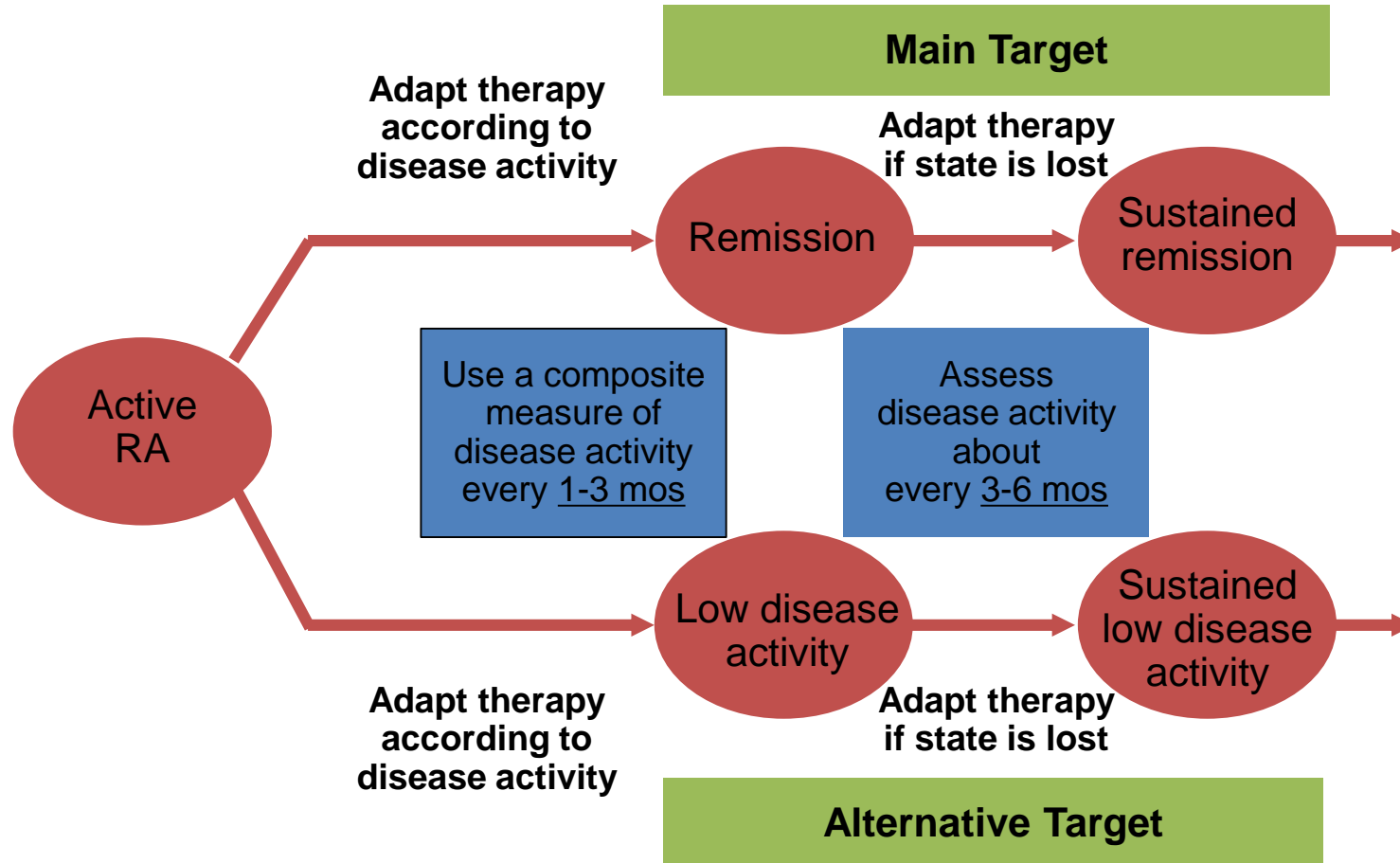


Effective Agents Have Reduced the Elevated Risk of Mortality Associated With RA

- Patients with RA have an increased mortality compared with the general population mainly due to increases in mortality from cardiovascular disease and infections
- Effective treatment has reduced the risk of comorbidity and premature mortality

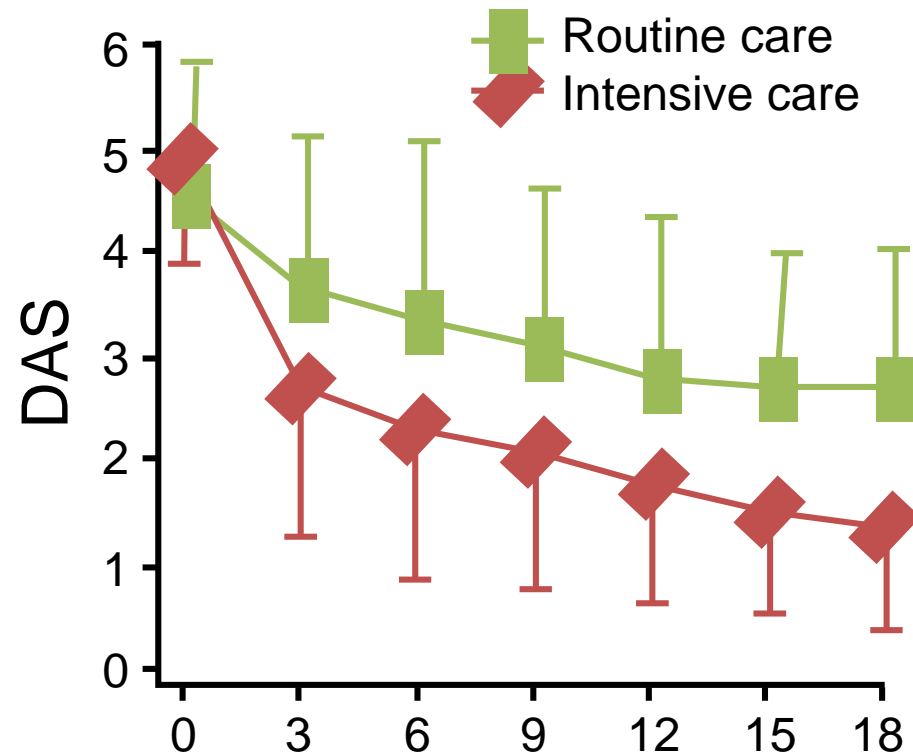


Treat-to-Target RA Algorithm

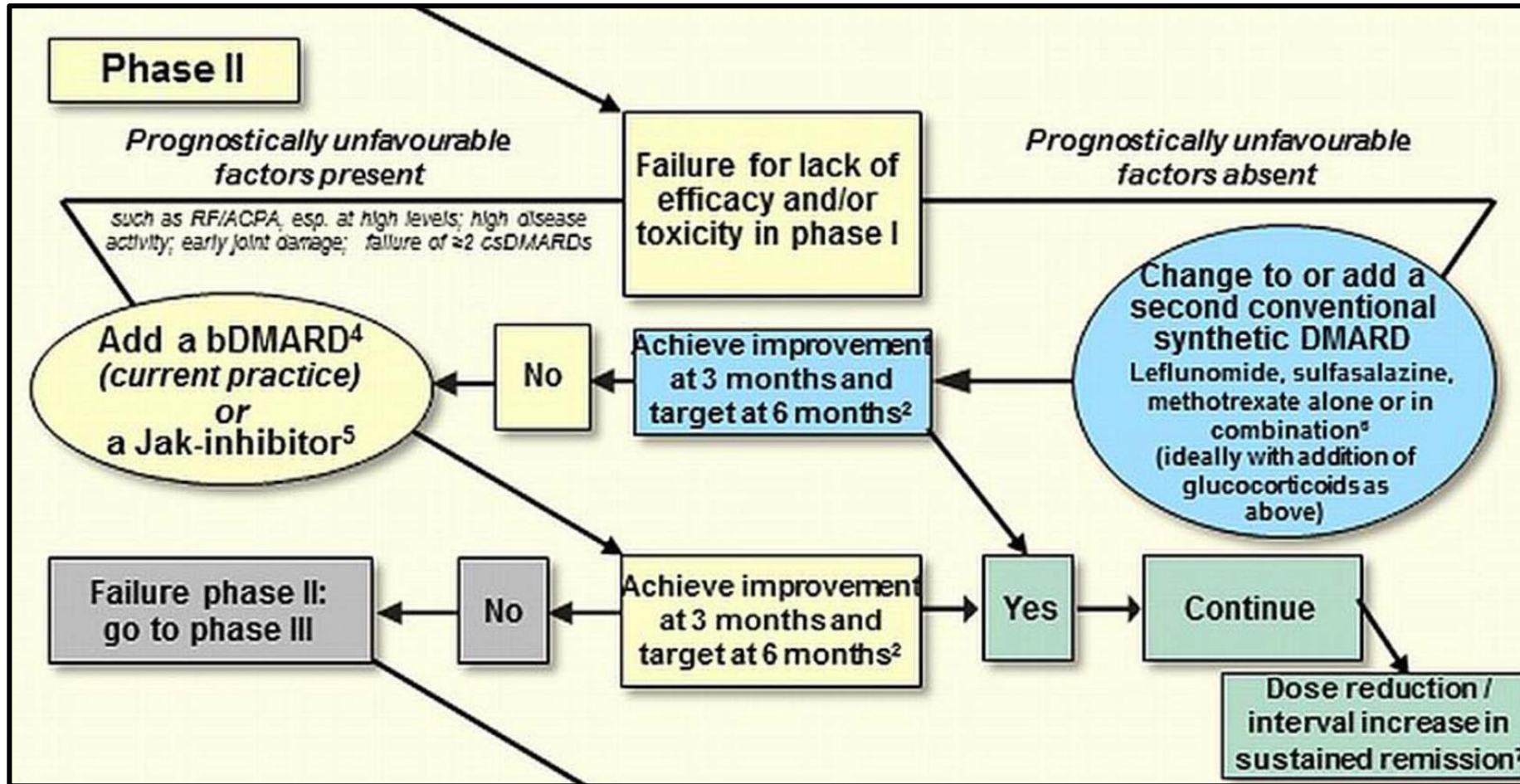


Tight Control of Rheumatoid Arthritis (TICORA)

- RA pts with < 2 yrs of disease activity randomized into 2 treatment groups:
 - Routine care
 - Intensive care: monthly clinic visits coupled with additional treatments based on DAS28 score



Established RA After Previous Therapy: EULAR 2016 Recommendations

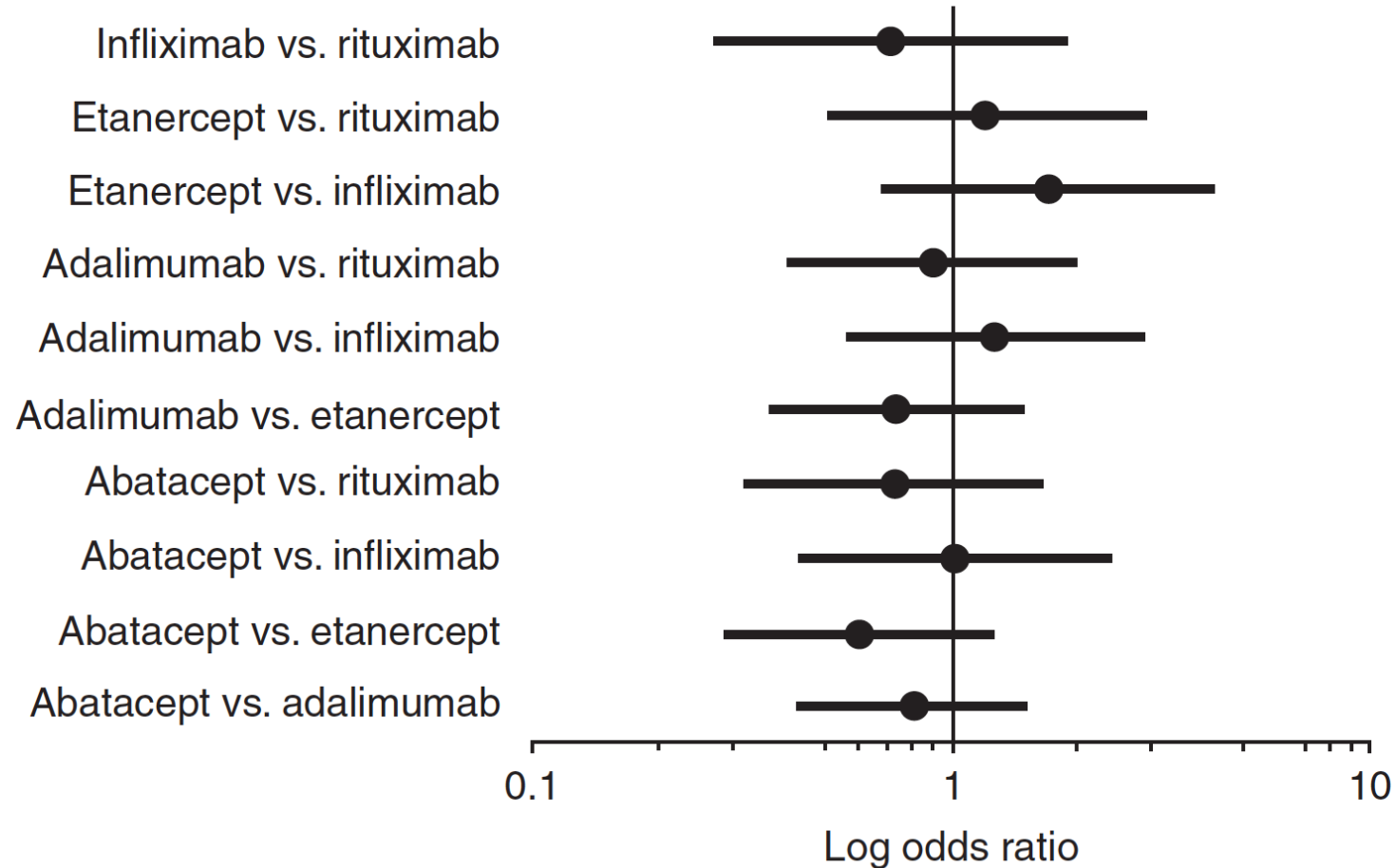


Χρόνος αναμονής για επαρκή κλινική ανταπόκριση

- 3 μήνες είναι αρκετοί στις περισσότερες περιπτώσεις. [1,2]
- Περίπου στο 15-20% των ασθενών απαιτείται θεραπεία με με TNFi πλέον των 3 μηνών για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος. [3,4]

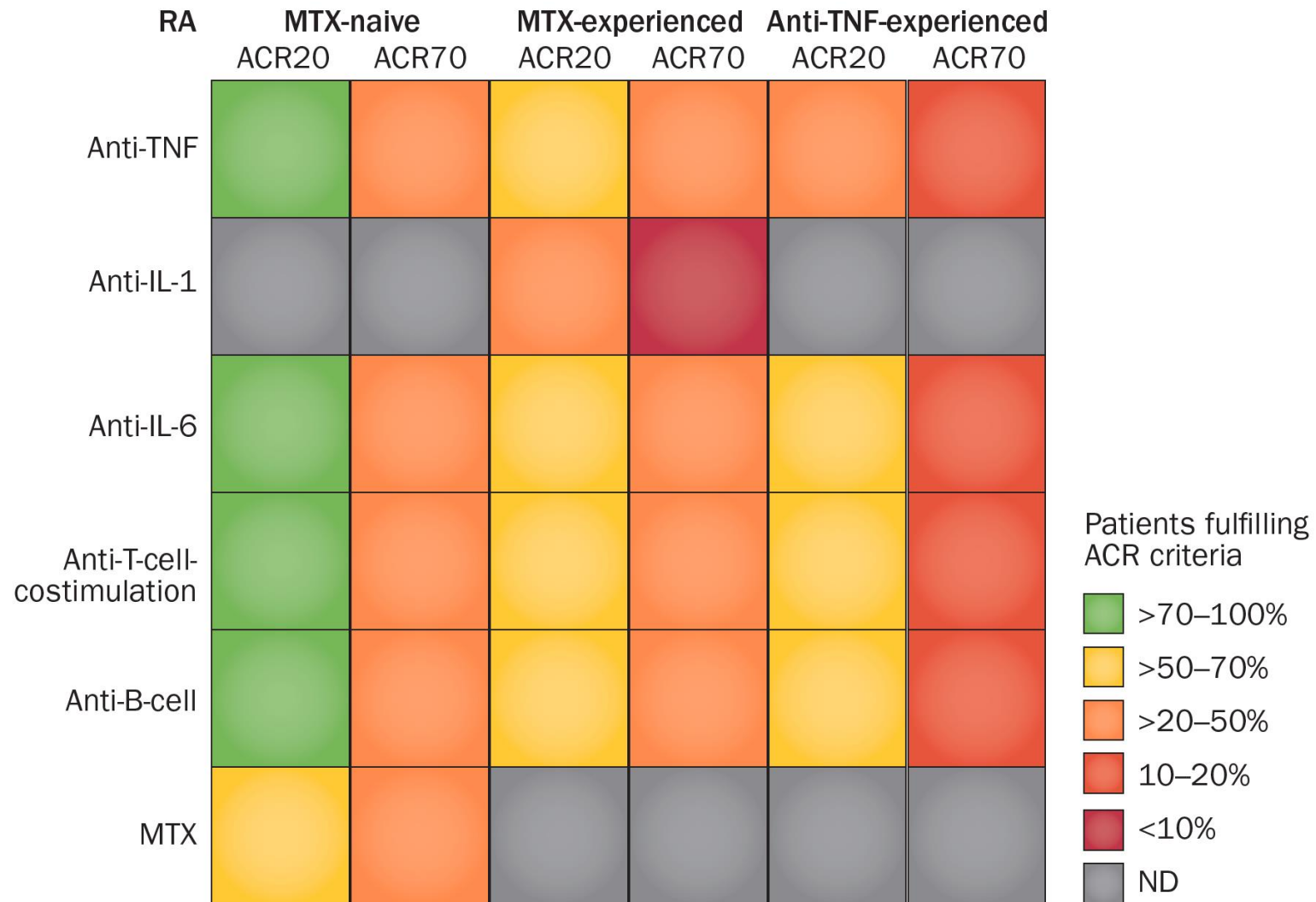
1. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2014
2. Gaujoux-Viala C, et al. Joint Bone Spine. 2014
3. Curtis JR, et al. Arthritis Care Res. 2012
4. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2008

ACR 50



Singh, J.A. et al.
Biologics for rheumatoid arthritis:
an overview of Cochrane reviews (2009)

Generalized ACR20 and ACR70 response rates to different therapies in patients with RA.



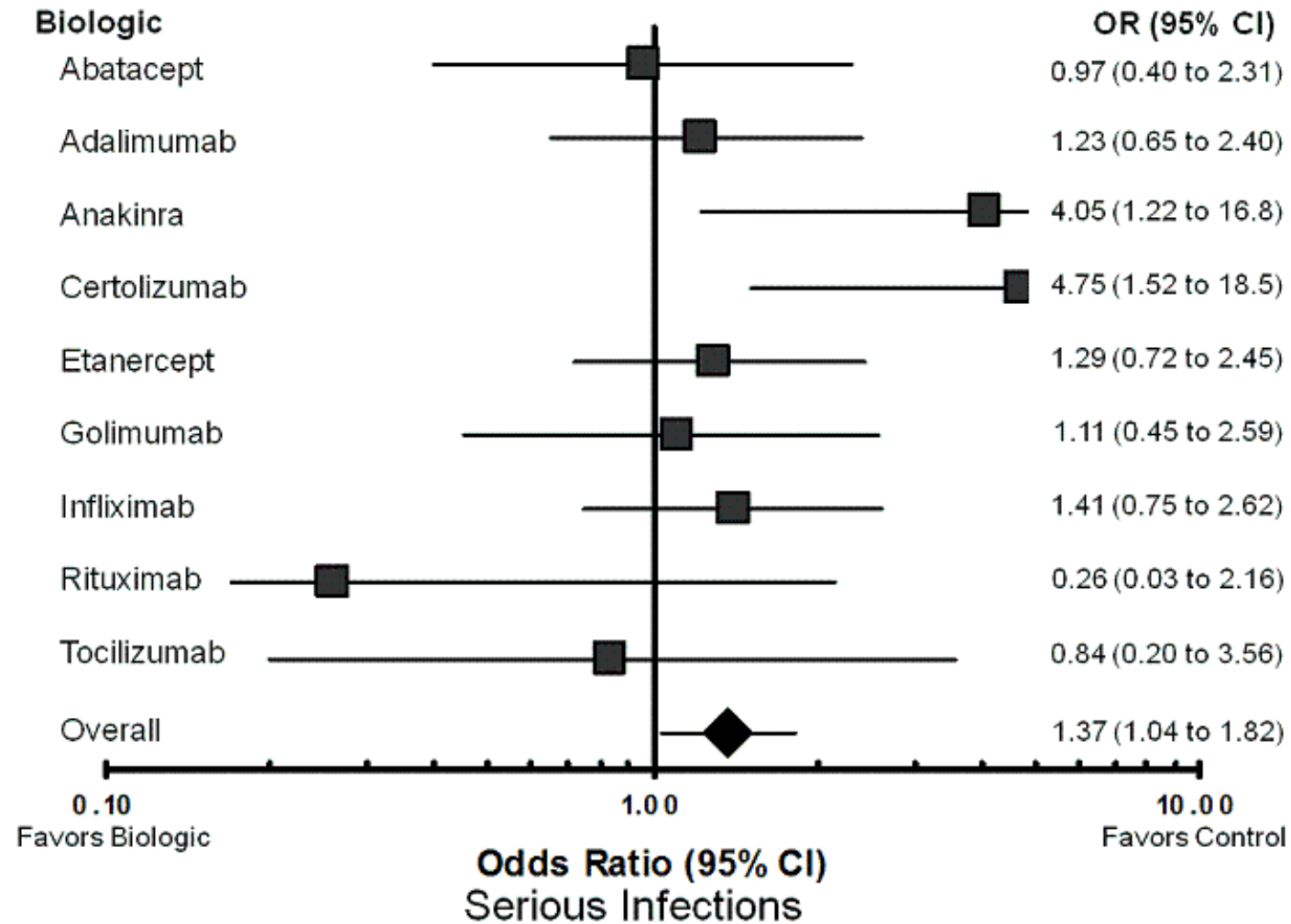
Some Potential Prognostic Factors in RA

Factors Associated With Good Response to	TNF Inhibitors	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab
Patient characteristics	Male (C) Younger (C) Nonsmoker (C) Nonobese for IFX (C) Use of MTX (C)	Older (NC)	Younger (NC)	Male (NC)
Disease characteristics	Low HAQ (C) High DAS28(C) ACPA or RF negativity(C) Low number of previous biological therapies (C)	Low HAQ and high DAS28	High DAS28 RF positivity (C)	Low HAQ and high DAS28 RF positivity(C) Low number of previous biological therapies (C)

C = confirmed; NC = nonconfirmed

This review by Daien and colleagues synthesized results from clinical trials and prospective and retrospective registries on factors influencing response to TNF inhibitors as well as to abatacept, tocilizumab, and rituximab.

Forest plot of network meta-analysis: serious infections



Singh, J.A. et al.

Adverse effects of biologics: a network meta-analysis
and Cochrane overview (Review) (2012)

Safety Concerns With bDMARDs in RA

- 49 out of 10,559 articles screened met the eligibility criteria*

Risk With TNF Inhibitors Compared With Conventional sDMARDs

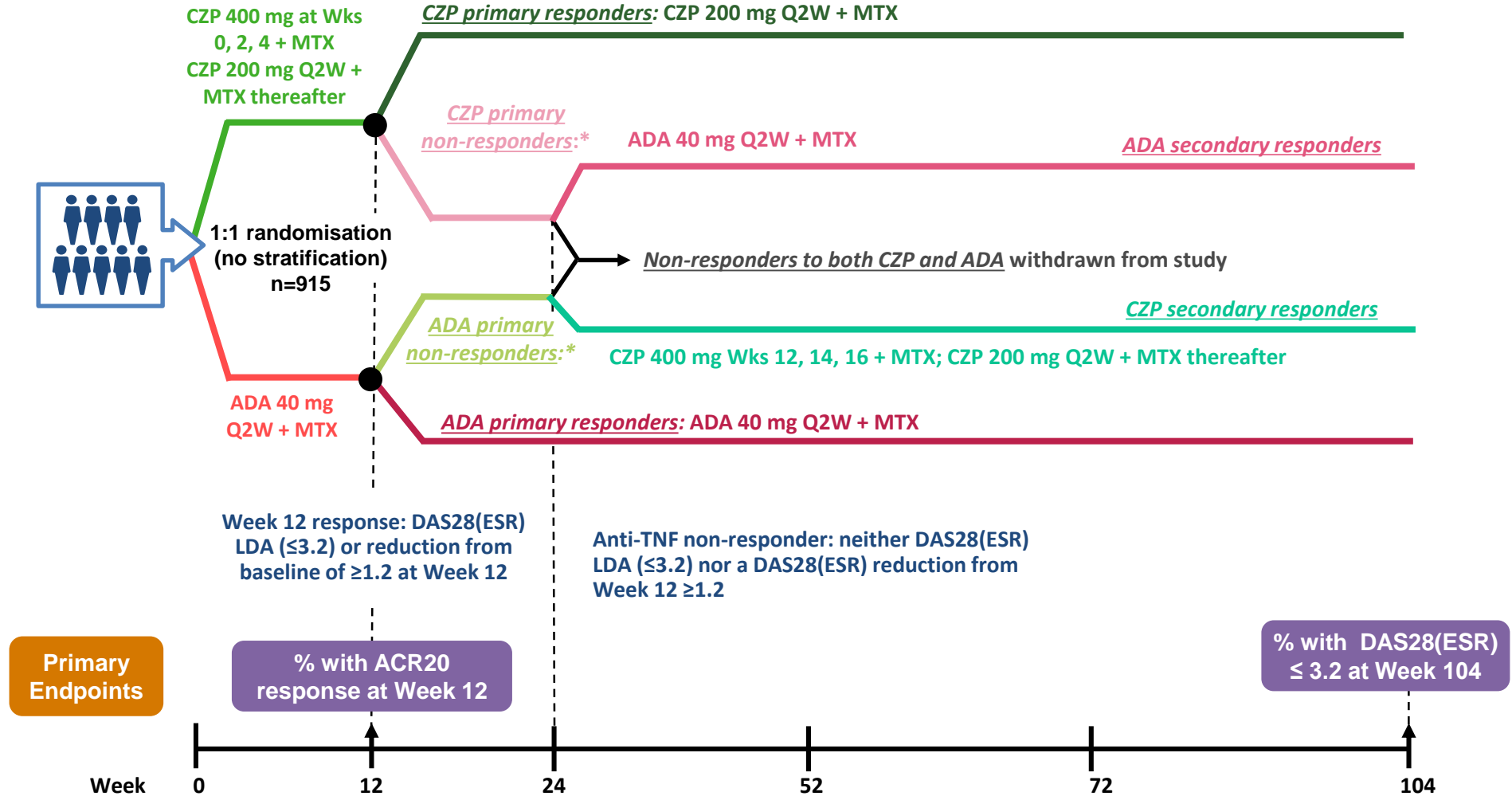
Increased Risk	No Increased Risk
Serious infections	Malignancies in general
Tuberculosis	Lymphoma
Possible increased risk for infection by herpes zoster	Nonmelanoma skin cancer
Risk for melanoma may be slightly increased	

*Systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of RA.

Ramiro S, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529-535.

EXXELERATE:

Σχεδιασμός τυχαιοποιημένης μελέτης υπεροχής

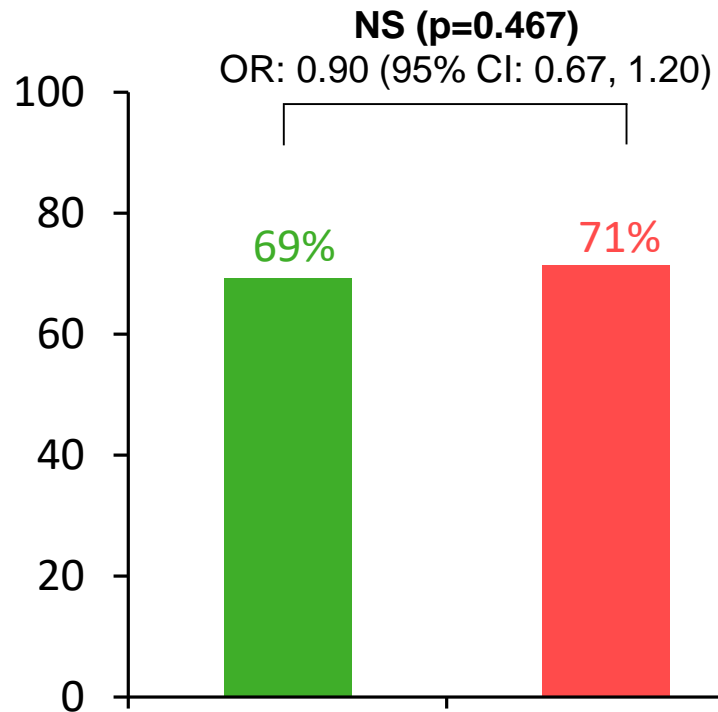


Adapted from: Smolen, JS. et al. Lancet . 2016

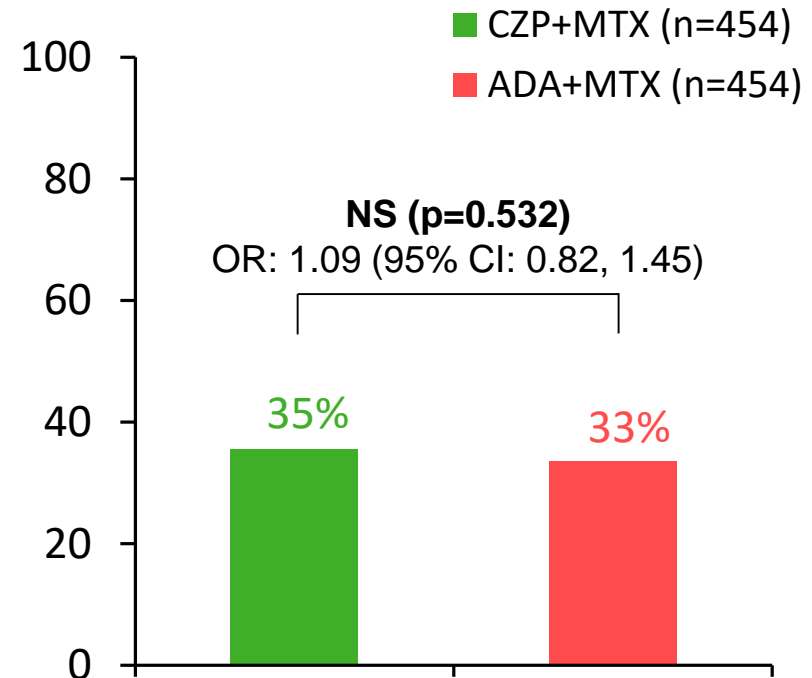
*A Week 12 non-responders did not have DAS28(ESR) LDA or reduction from baseline ≥ 1.2 at Week 12. At Week 104, patients who had withdrawn or switched treatments at Week 12 were recorded as not being in LDA

Primary Endpoints

% of Patients with ACR20
at Week 12



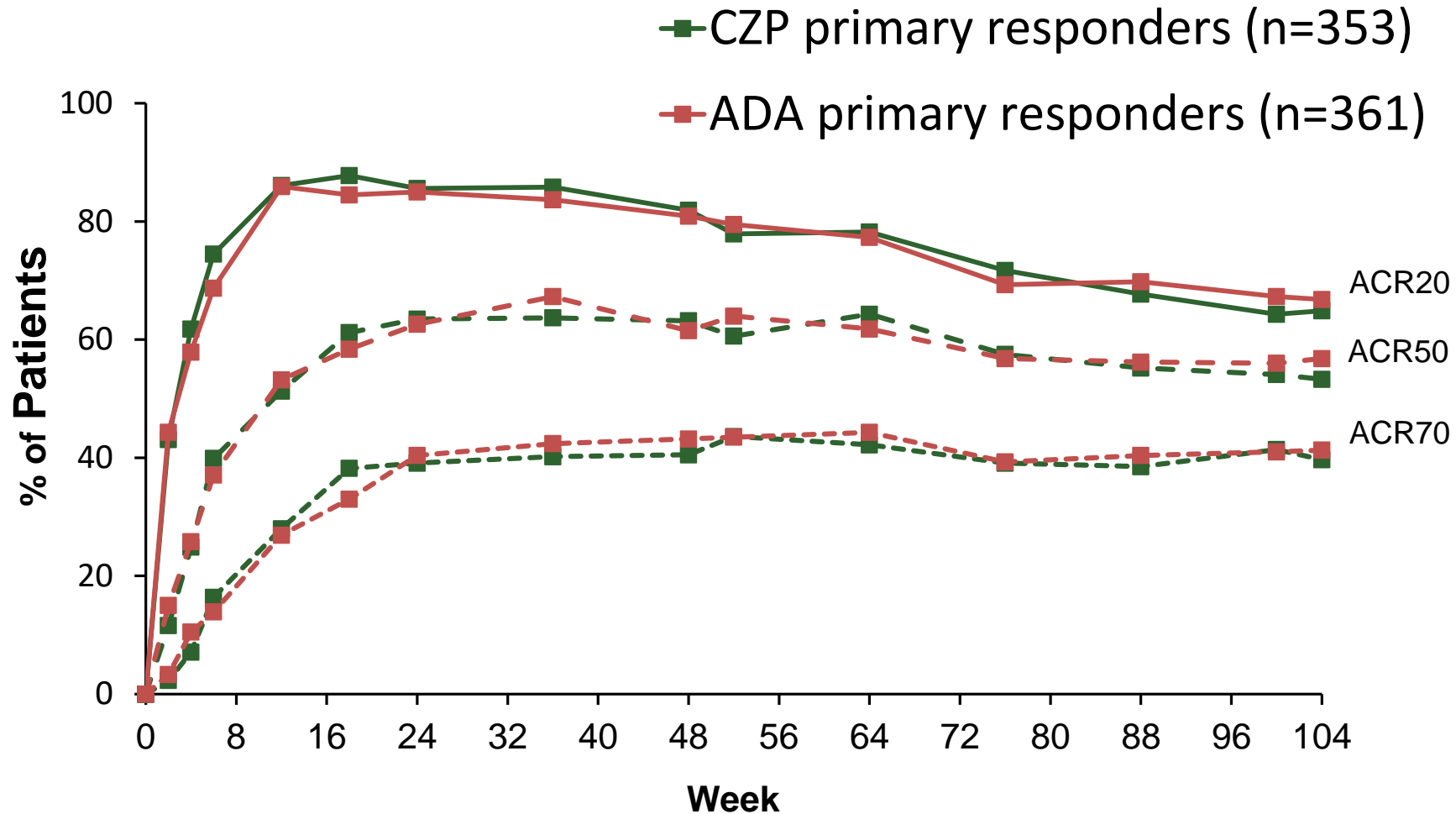
% of Patients with DAS28(ESR) LDA
at Week 104



Adapted from: Smolen, JS. et al. Lancet. 2016.

ACR20/50/70 Response by Visit Through Week 104

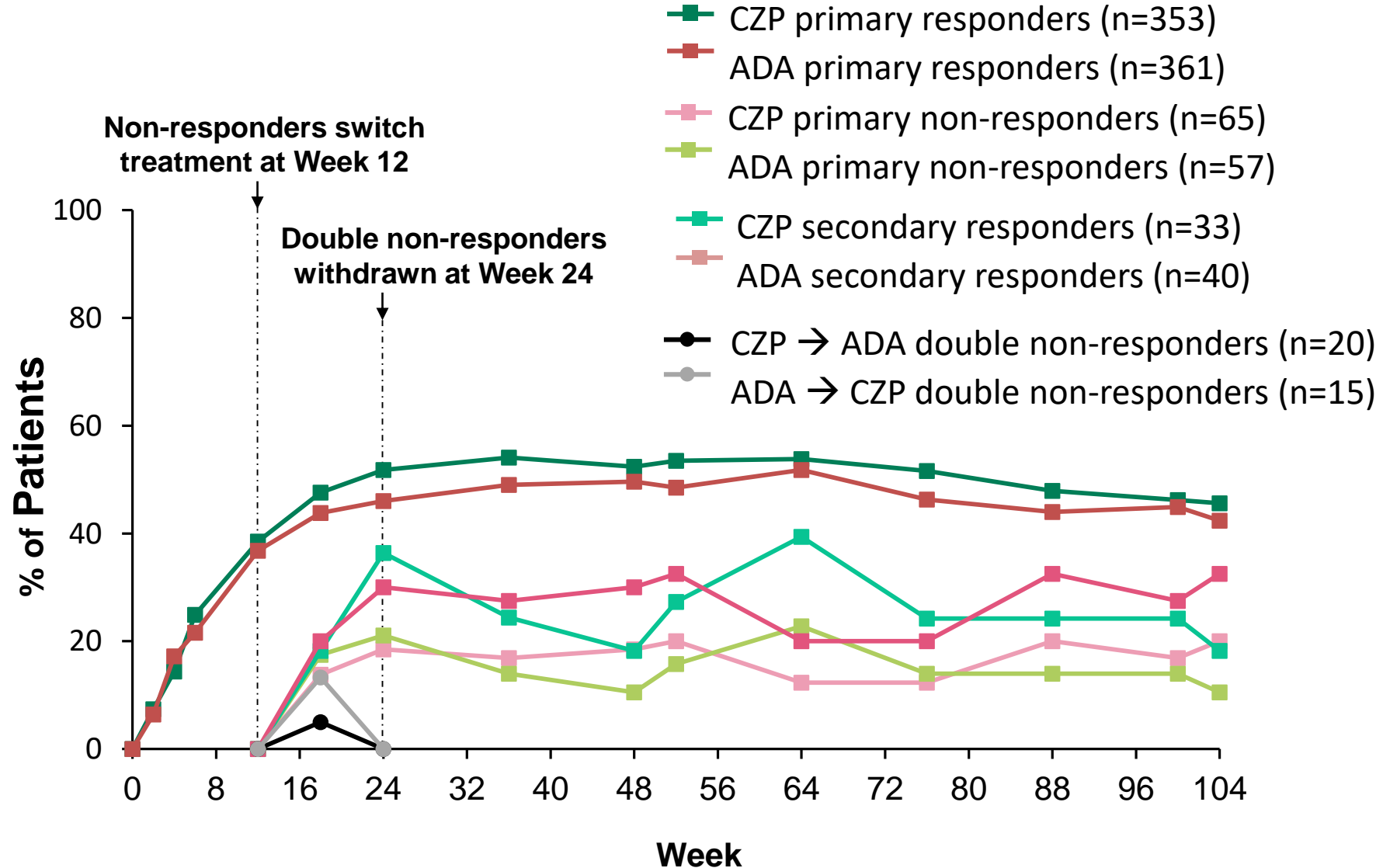
Week 12 Responders



Adapted from: Smolen, JS. et al. Lancet 2016

DAS28(ESR) LDA by Visit Through Week 104

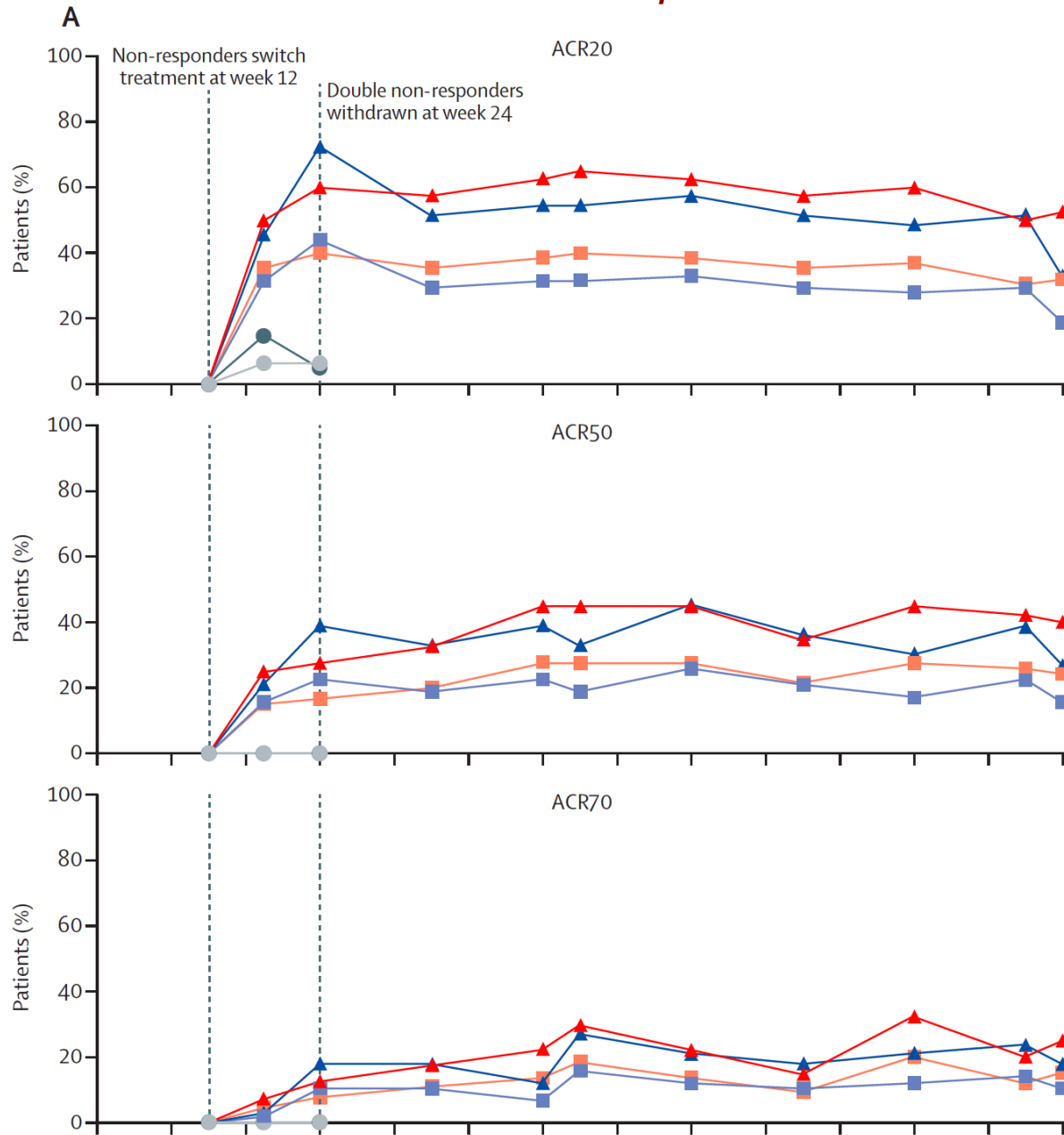
(Post Hoc Analysis)



Adapted from: Smolen, JS. et al. Lancet 2016

ACR20/50/70 Response by Visit Through Week 104

Week 12 Non Responders



Incidence of TEAEs by Treatment at AE Onset: Overview

	CZP + MTX (n=516)			ADA + MTX (n=523)		
	n	%	Incidence (95% CI)	n	%	Incidence (95% CI)
<i>Any TEAEs</i>	389	75	139.9 (126.4, 154.5)	386	74	134.8 (121.7, 149.0)
<i>Serious TEAEs</i>	67	13	9.4 (7.3, 11.9)	58	11	7.7 (5.9, 10.0)
<i>Serious infections and infestations</i>	17	3	2.2 (1.3, 3.6)	16	3	2.0 (1.2, 3.3)
<i>Serious cardiac disorders</i>	8	2	1.1 (0.5, 2.1)	9	2	1.1 (0.5, 2.2)
<i>Serious vascular disorders</i>	4	1	0.5 (0.1, 1.3)	0	0	0.0
<i>Discontinuation due to TEAEs</i>	65	13	8.7 (6.7, 11.0)	63	12	8.1 (6.2, 10.3)
<i>All malignancies</i>	8	2	1.1 (0.5, 2.1)	7	1	0.9 (0.4, 1.8)
<i>All malignancies (excluding NMSC)</i>	5	2	0.7 (0.2, 1.5)	5	1	0.6 (0.2, 1.5)
<i>Opportunistic infections (excluding tuberculosis)</i>	3	1	0.4 (0.1, 1.1)	3	1	0.4 (0.1, 1.1)
<i>Tuberculosis (confirmed)</i>	0	0	0.0	1	<1	0.1 (0.0, 0.7)
<i>Deaths (TEAEs leading to death)</i>	3	1	-	3	1	-

EXCELERATE: Συμπεράσματα

EXCELERATE πρώτη συγκριτική μελέτη υπεροχής, συγκρίνοντας **CZP με ADA** σε συνδυασμό με MTX σε ασθενείς με μετρια έως σοβαρή PA μη ανταποκρινόμενη στην MTX.

- 1** Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αποτελεσματικότητας **μεταξύ CZP and ADA (3μήνες και 2 χρόνια)**
- 2** Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες **μεταξύ CZP and ADA** έως και δύο έτη (χωρίς να απαιτείται περίοδος έκπλυσης)
- 3** Η πρώτη προοπτική μελέτη που κατέδειξε:
 - την αξία της αλλαγής θεραπείας **στον 3^ο μήνα** σε άλλο anti-TNF σε ασθενείς με πρωτογενή αποτυχία στον πρώτο anti-TNF.
 - την αναγνώριση των ασθενών με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στους 6 μήνες που είναι πιθανό να ωφεληθούν από ένα βιολογικό παράγοντα διαφορετικής δράσης.

Συμπεράσματα

- Αρκετά δεδομένα για παθογένεση και θεραπεία της RA
- Οι TNFi επαναστατικοί θεραπευτικοί παράγοντες
- Έγκαιρη διάγνωση και επιθετική θεραπεία σημαντική
- Απαιτούνται καλύτεροι βιοδείκτες για εξατομικευμένη θεραπεία