

Νέα ένδειξη του Tocilizumab: Παρουσίαση περιστατικών με GCA

Ευαγγελία Ζαμπέλη, MD, PhD

Ρευματολόγος

Α.Υ., Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Γ.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

Συγκρουση συμφερόντων

Honorarium ομιλητή, Roche

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Επιδημιολογικά δεδομένα

- Συστηματική νόσος - φλεγμονώδης αγγειίτιδα μέσου και μεγάλου μεγέθους αγγείων
- Η πιο συχνή αγγειίτιδα σε άτομα >50 ετών, συχνότερα μεταξύ 70-79 ετών, ♀:♂ = 2.5:1
- Γενετική συσχέτιση: HLA-DRB1*04, PTPN22
- Επίπτωση: Β. Ευρώπη (~20/100,000 άτομα> 50 ετών) > Ν. Ευρώπη (~10/100,000)

Autoimmun Rev 2012;11:544-54
Intern Med J 2014;44:32-9
N Engl J Med 2014;371: 50-7

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Κλινικά δεδομένα

- Μεγάλη ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων-κλινικές μορφές: κρανιακή/εξωκρανιακή/συστηματική συμπτωματολογία/PMR-συχνά σε συνδυασμό
- Συχνή αιτία εμπυρέτου ή φλεγμονής αγνώστου αιτιολογίας (FUO/IUO)
- **Βιοψία κροταφικής αρτηρίας:** διαγνωστική εξέταση εκλογής αλλά με περιορισμούς (τεχνική/μέγεθος, μη συνεχόμενες βλάβες, στάδιο νόσου) – Νέα δεδομένα: **US, PET/CT MRA**
- Πιο σοβαρή επιπλοκή: απώλεια όρασης (15-20%)

*Ann Rheum Dis 2009;68:318–323
Rheumatology 2010;49:1594–7;
Rheumatology 2015;54:379–380;
Autoimmun Rev. 2017;16:1125-1130*

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Θεραπεία

Βάση της θεραπείας:
υψηλές δόσεις κορτικοειδών, συχνά για μακρύ χρονικό διάστημα

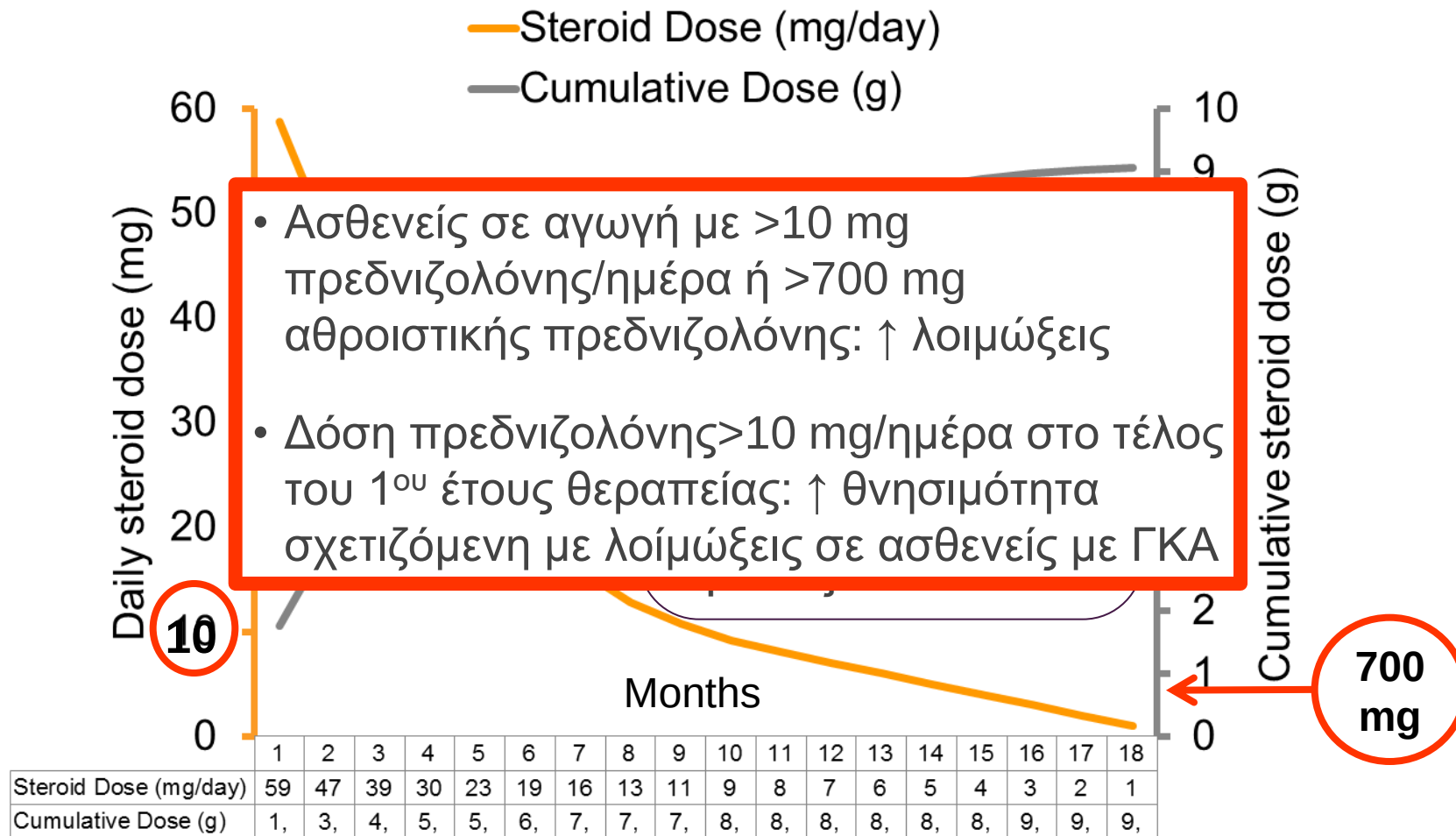
3. We recommend early initiation of high-dose glucocorticoid therapy for induction of remission in large vessel vasculitis (level of evidence 3, strength of recommendation C)

Early intensive therapy with high-dose glucocorticoid induces remission in patients with large vessel vasculitis.^{19 52 53} Visual loss in one eye is prevalent in 18% of patients at diagnosis.⁵⁴ It is usually irreversible and pulsed intravenous methylprednisolone may be of benefit to some patients who present early following the onset of visual symptoms.^{45 55-59} The initial dose of prednisolone is 1 mg/kg/day (maximum 60 mg/day) and the initial high-dose should be maintained for a month and tapered gradually.^{19 21 52 54 60} The taper should not be in the form of alternate day therapy, as this is more likely to lead to a relapse of vasculitis.⁶⁰ At 3 months, the glucocorticoid dose in clinical trials has been between 10–15 mg/day.^{53 54 61 62} The duration of glucocorticoid therapy for patients with giant cell arteritis is variable and can extend to several years, but some patients may not be able to tolerate complete discontinuation of glucocorticoid therapy due to recurrent disease or secondary adrenal insufficiency.⁵² All patients should have bone protection therapy in the absence of contraindications in accordance with local guidelines.⁶³

Ann Rheum Dis 2009;68:318–323
Arthritis Rheumatol 2016;68:1477–82
J Rheumatol 2015;42:119–25

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Θεραπεία



Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Θεραπεία

Επιπλοκές σχετιζόμενες με τη χρόνια χρήση κορτικοειδών



Επιπλέον... ασθενείς τρίτης ηλικίας

*Arthritis Rheumatol 2016;68:1477-82
J Rheumatol 2015;42:119-25*

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές;

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές;

Φαρμακευτική ουσία	Έτος	n	Περιορισμοί
Δαψόνη ¹	1987	n=39	• Κυρίως μεμονωμένα περιστατικά • Αντικρουόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας • Συχνά παρενέργειες τοξικότητας • Ασθενείς με άλλου είδους αγγειίτιδα στον πληθυσμό των ασθενών των μελετών
Αζαθιοπρίνη ¹	1986	n=16	
Κυκλοσπορίνη ¹	1985	n=3	
Ανθελonoσιακά ¹	1983	n=60	
Κυκλοφωσφαμίδη ¹	1982	n=33	
Μεθοτρεξάτη ²	2007	n=84	• Μικρή ή ανεπαρκής αποτελεσματικότητα
Anti-TNFs ³	2014	n=131	

1. Clin Rheumatol. 1994;13:289-92

2. Arthritis Rheum. 2007;56:2789-97

3. Mediators Inflamm. 2014;2014:493-593

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές; Μεθοτρεξάτη

Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη: MTX αναποτελεσματική

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 46, No. 5, May 2002, pp 1309-1318
DOI 10.1002/art.10362
© 2002, American College of Rheumatology

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis

Gary S. Hoffman,¹ Maria C. Cid,² David B. Hellmann,³ Loic Guillevin,⁴ John H. Stone,³ John Schousboe,⁵ Pascal Cohen,⁴ Leonard H. Calabrese,¹ Howard Dickler,⁶ Peter A. Merkel,⁷ Paul Fortin,⁸ John A. Flynn,⁹ Geri A. Locker,¹ Kirk A. Easley,¹ Eric Schned,⁵ Gene G. Hunder,⁹ Michael C. Sneller,⁶ Carol Tuggle,¹ Howard Swanson,¹⁰ J. Hernández-Rodríguez,² Alfons Lopez-Soto,² Debora Bork,¹ Diane B. Hoffman,¹ Kenneth Kalunian,¹¹ David Klashman,¹¹ William S. Wilke,¹ Raymond J. Scheetz,¹ Brian F. Mandell,¹ Barri J. Fessler,¹ Gregory Kosmorsky,¹ Richard Prayson,¹ Raashid A. Luqmani,¹² George Nuki,¹² Euan McRorie,¹² Yvonne Sherrer,¹³ Shawn Baca,¹⁴ Bridgit Walsh,¹⁵ Diane Ferland,⁷ Martin Soubrier,⁴ Hyon K. Choi,⁷ Wolfgang Gross,¹⁶ Allen M. Segal,¹ Charles Ludvico,¹⁷ and Xavier Puechal,⁴
for the International Network for the Study of Systemic Vasculitides (INSSYS)

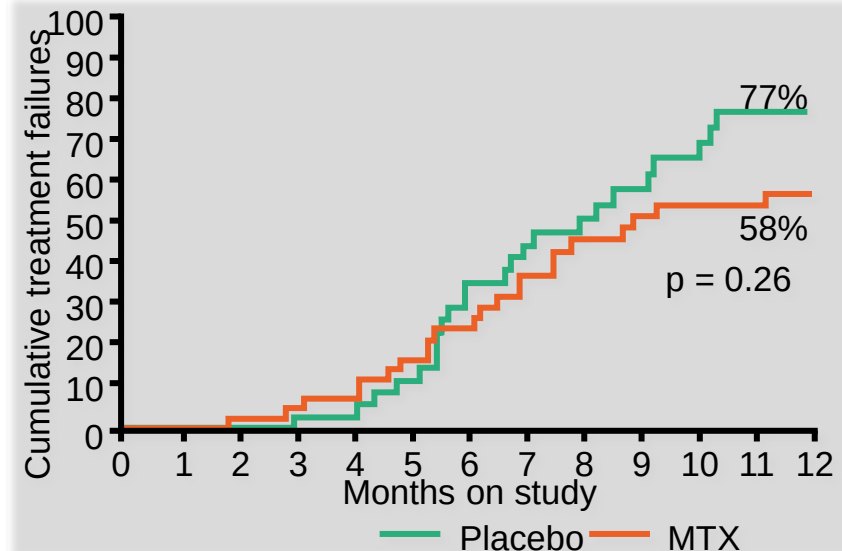


Table 2. Cumulative incidence of first relapses and treatment failures (Kaplan-Meier analyses)*

Outcome	Time in study, months	CS + placebo (n = 47)				CS + MTX (n = 51)				Log-rank P
		N _R	N _E	%	95% CI	N _R	N _E	%	95% CI	
First relapse†	6	11	24	66.1	50.2–82.0	13	29	68.9	54.8–82.9	0.31
	12	1	31	91.3	80.6–100.0	8	31	74.8	61.2–88.4	
Treatment failure‡	6	21	12	35.4	19.2–51.6	29	10	24.4	11.2–37.6	0.26
	12	5	24	77.3	61.9–92.8	15	22	57.5	41.6–73.4	

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές; Μεθοτρεξάτη

Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη: MTX αναποτελεσματική

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 46, No. 5, May 2002, pp 1309-1318
DOI 10.1002/art.10362
© 2002, American College of Rheumatology

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis

Gary S. Hoffman,¹ Maria C. Cid,² David B. Hellmann,³ Loic Guillevin,⁴ John H. Stone,³
John Schousboe,⁵ Pascal Cohen,⁴ Leonard H. Calabrese,¹ Howard Dickler,⁶ Peter A. Merkel,⁷
Paul Fortin,⁸ John A. Flynn,⁹ Geri A. Locker,¹ Kirk A. Easley,¹ Eric Schned,⁵
Gene G. Hunder,⁹ Michael C. Sneller,⁶ Carol Tuggle,¹ Howard Swanson,¹⁰
J. Hernández-Rodríguez,² Alfons Lopez-Soto,² Debora Bork,¹ Diane B. Hoffman,¹
Kenneth Kalunian,¹¹ David Klashman,¹¹ William S. Wilke,¹ Raymond J. Scheetz,¹
Brian F. Mandell,¹ Barri J. Fessler,¹ Gregory Kosmorsky,¹ Richard Prayson,¹
Raashid A. Luqmani,¹² George Nuki,¹² Euan McRorie,¹² Yvonne Sherrer,¹³ Shawn Baca,¹⁴
Bridgit Walsh,¹⁵ Diane Ferland,⁷ Martin Soubrier,⁴ Hyon K. Choi,⁷ Wolfgang Gross,¹⁶
Allen M. Segal,¹ Charles Ludvico,¹⁷ and Xavier Puechal,⁴
for the International Network for the Study of Systemic Vasculitides (INSSYS)

In conclusion, this large, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial did not demonstrate statistically significant effects of MTX in reducing either the relapse rate of strictly defined GCA remissions, cumulative doses of CS, or serious CS- and disease-related morbidity.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές;

ΓΚΑ: περιστατικό 1

Γυναίκα 73 ετών

Ατομικό αναμνηστικό: ΑΥ υπό αγωγή από 20ετίας

Οικογενειακό ιστορικό: πατέρας OEM-ανακοπή 60 ετών

Αιτία εισόδου:

- Απώλεια βάρους (6kg σε 3 μήνες)
- Αδυναμία/κόπωση/κακουχία
- Εμπύρετο έως 38.6°C από 20 ημερών
- Πολυαρθρίτιδα (μικρές και μεγάλες αρθρώσεις) από 20 ημερών
- Κοιλιακό άλγος (μεταγευματικό) από 10 ημερών

Εργαστηριακά ευρήματα:

- **Αναιμία** χρόνιας νόσου (Hct 29.2%), **θρομβοκυττάρωση** (506000/ μ L)
- $\uparrow$ δείκτες φλεγμονής: **TKE** 90mm/h, **CRP** 150mg/L (<5mg/L)
- RF, Anti-CCP, ANA, cANCA/pANCA: αρνητικά

ΓΚΑ: περιστατικό 1

- **Αποκλεισμός λοίμωξης & κακοήθειας** (αιμο/ουροκαλλιέργειες, διαθωρακικό US καρδιάς, CT θώρακος/κοιλίας)
- **Βιοψία κροταφικής (ΔΕ): διάσπαση του έσω ελαστικού πετάλου** και διάχυτες πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα
- **CTA κοιλιακής αορτής (αληρείου τρίποδα):** πάχυνση του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (φλεγμονή-αγγειίτιδα κλάδων αορτής)



ΓΚΑ: περιστατικό 1

Δγ: ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ

Πρεδνιζολόνη 1mg/kg/ημέρα → άμεση κλινική και εργαστηριακή βελτίωση

Αργή σταδιακή μείωση πρεδνιζολόνης → **μετά 2 έτη:**

Σε δόσεις πρεδνιζολόνης $\leq 15\text{mg/ημέρα}$: υποτροπές αρθρίτιδας, εμπυρέτου, κοιλιακού άλγους, $\uparrow$ δεικτών φλεγμονής

Προσθήκη MTX 20mg/εβδομάδα → **χωρίς σημαντική βελτίωση**



ΓΚΑ: περιστατικό 2

Γυναίκα 80 ετών

Ατομικό αναμνηστικό: ΣΔ-II υπό αντιδιαβητικά δισκία από 18ετίας, μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση άνευ αγωγής, πρώην καπνίστρια

Αιτία εισόδου:

- Κεφαλαλγία & ευαισθησία του τριχωτού κεφαλής από μηνός
- Διαλείπουσα χωλότητα κάτω γνάθου από μηνός
- Παροδικό επεισόδιο ετερόπλευρης (ΑΟ) απώλειας όρασης διάρκειας λίγων λεπτών (αμαύρωση fugax) προ 24 ώρου

Βυθοσκόπηση:

- Ισχαιμική οπτική νευροπάθεια ΑΟ (οίδημα οπτικού νεύρου, περιθηλαίες αιμορραγίες)

Εργαστηριακά ευρήματα:

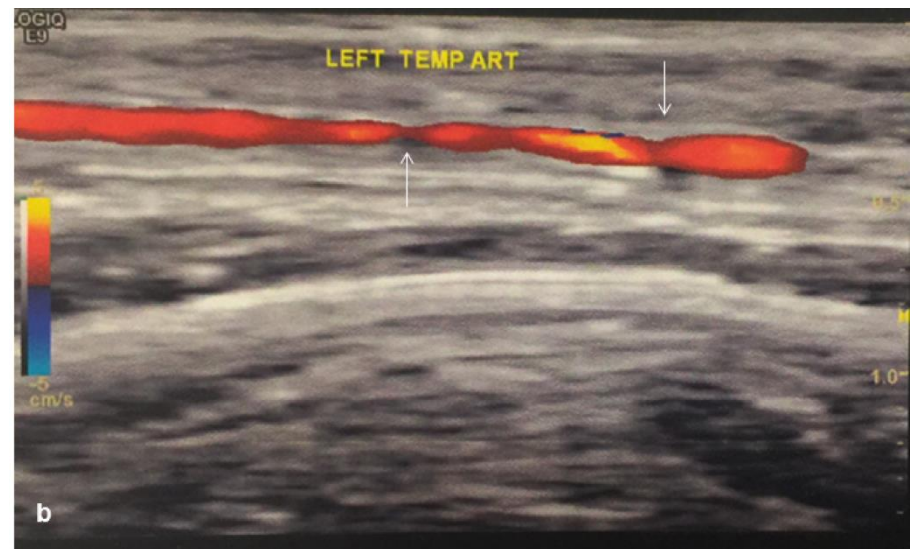
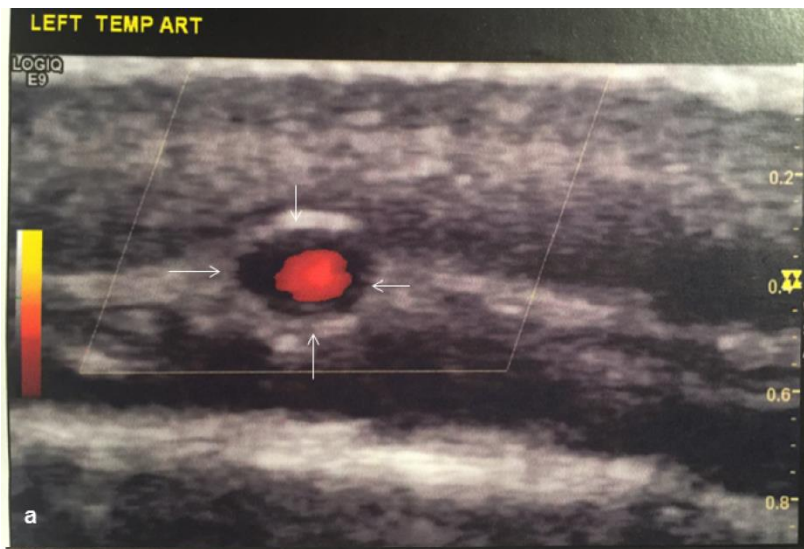
- ↑ δείκτες φλεγμονής: ΤΚΕ 82mm/h, CRP 30mg/L (<5mg/L)

ΓΚΑ: περιστατικό 2

ΔΥ: ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ

Άμεση έναρξη **3 IV ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης 1g** για 3 συνεχόμενες ημέρες → 1mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνη p.o

- Υπερηχογράφημα (Doppler) κροταφικών αρτηριών:
(α) χαρακτηριστική σκοτεινή περιαγγειακή υποηχητική «άλω» και (β) περιοχές τμηματικής στένωσης



ΓΚΑ: περιστατικό 2

Ένα μήνα μετά: μεθυλπρεδνιζολόνη 48mg/ημέρα

Απορρύθμιση ΣΔ-II
ανάγκη ινσουλινοθεραπείας

Οστεοπορωτικά κατάγματα
σπονδύλων

Απορρύθμιση ΑΥ

Κατάθλιψη



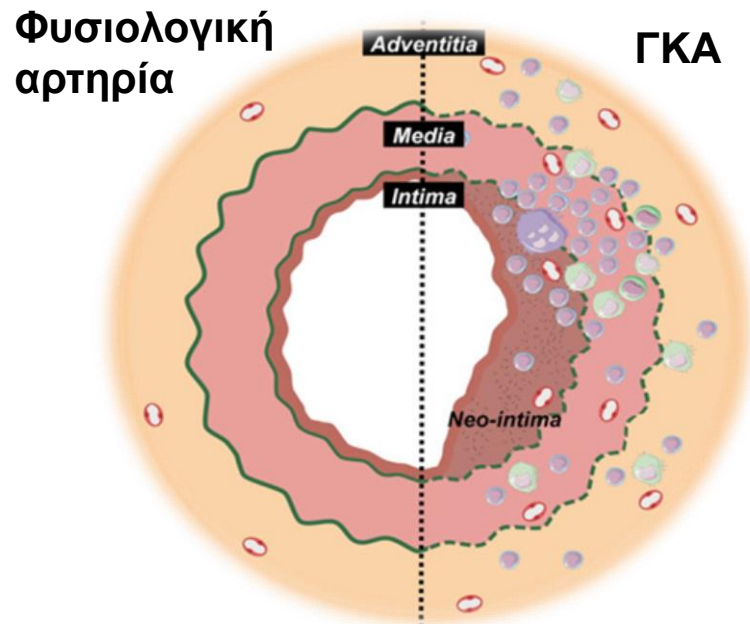
Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές;

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Παθοφυσιολογία

Εξωκρανιακοί κλάδοι καρωτίδων (κροταφική, ινιακή, αυχενική, οφθαλμική) και άλλοι κλάδοι αορτής



- ✓ Διαταραχή αλληλεπίδρασης αγγειακού τοιχώματος-ανοσολογικού συστήματος
- ✓ Φυσική & επίκτητη ανοσία
- ✓ Τοπική αγγειακή φλεγμονή → στένωση αυλού → ισχαιμικά φαινόμενα
- ✓ Φλεγμονώδεις κυτοκίνες → συστηματικά συμπτώματα

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

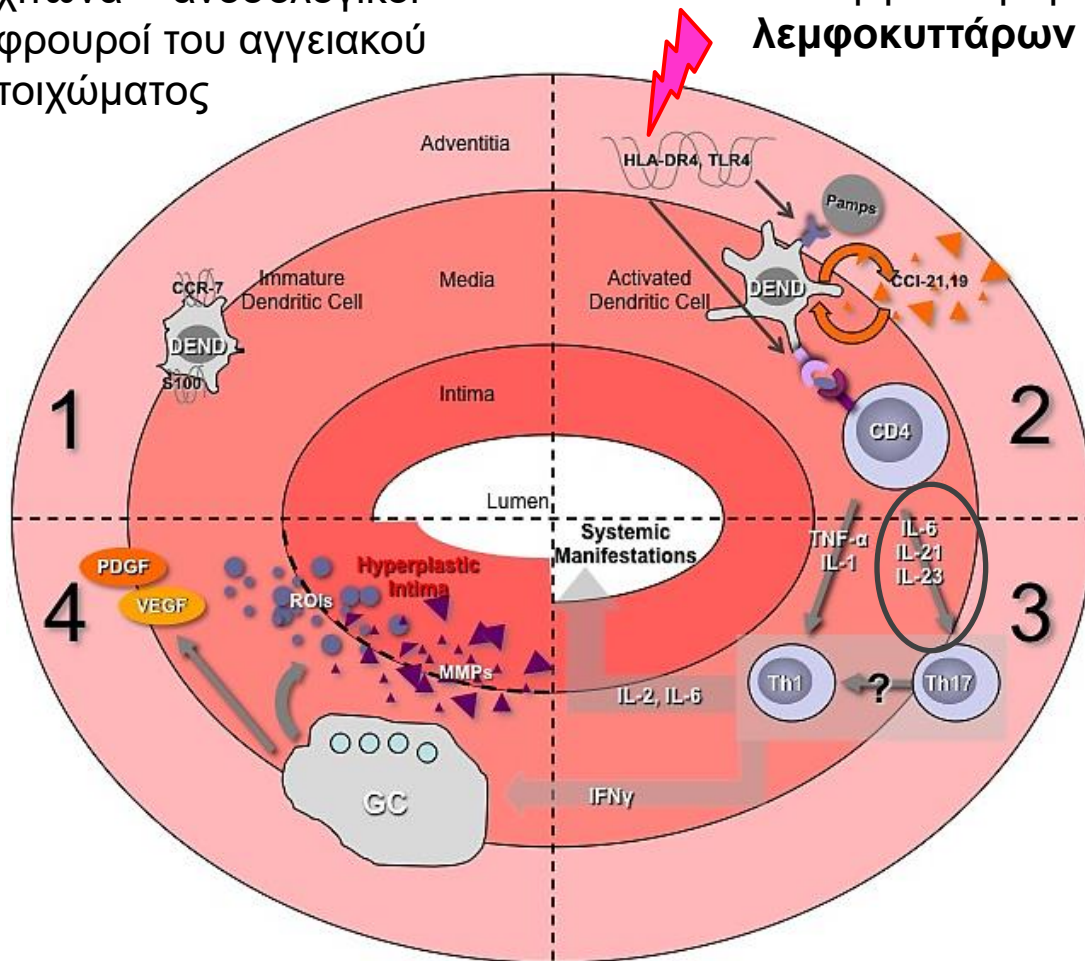
Παθοφυσιολογία

Φυσιολογική αρτηρία:

άωρα DCs του εξώ-μέσου χιτώνα = ανοσολογικοί φρουροί του αγγειακού τοιχώματος

ΓΚΑ:

Άγνωστο Ag → απώλεια ανοσολογικής ανοχής → ενεργοποίηση DCs → προσέλκυση **CD4⁺ T λεμφοκυττάρων** στον μέσο χιτώνα



Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

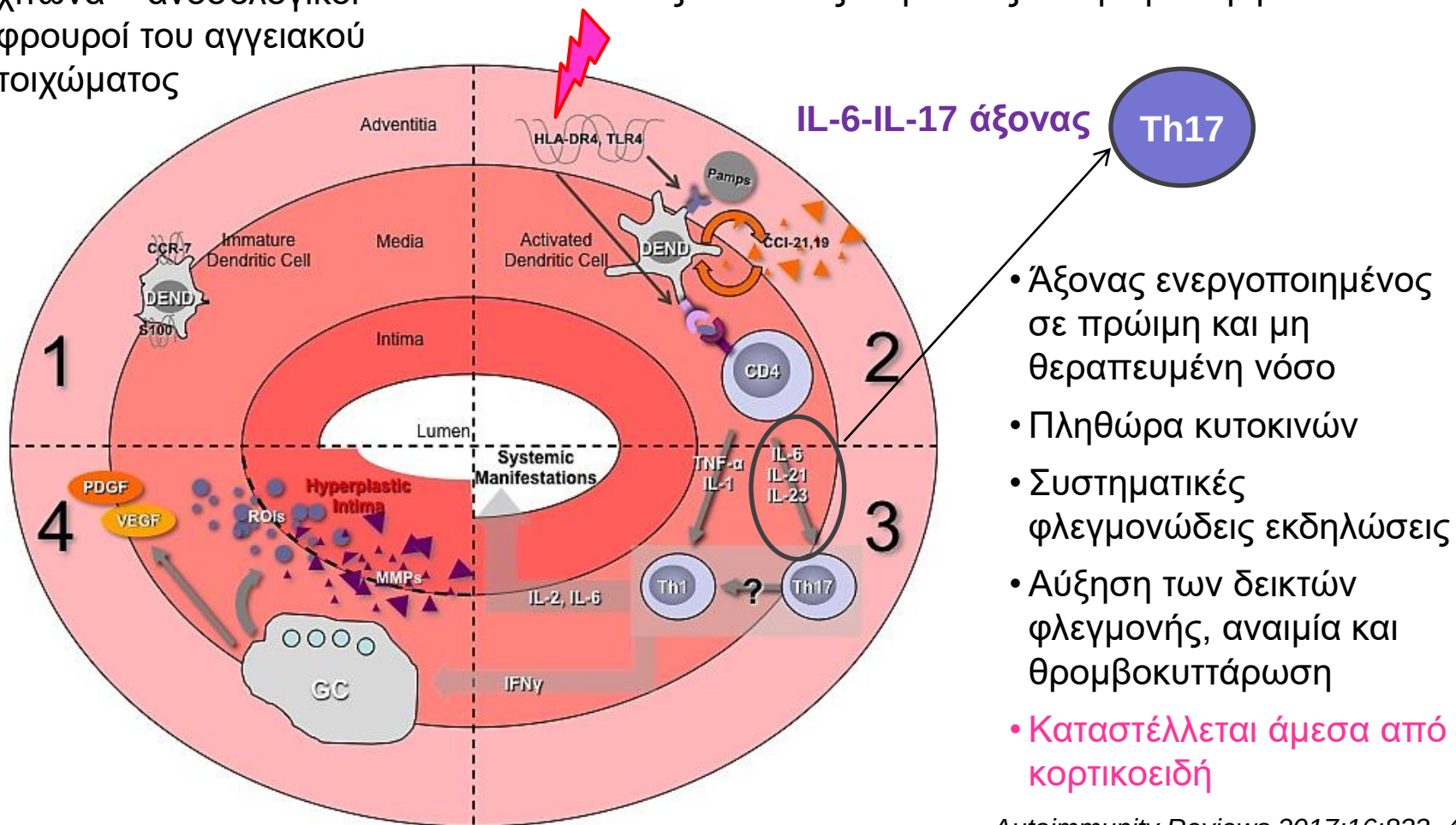
Παθοφυσιολογία

Φυσιολογική αρτηρία:

άωρα DCs του εξώ-μέσου χιτώνα = ανοσολογικοί φρουροί του αγγειακού τοιχώματος

ΓΚΑ:

CD4+ T λεμφοκύτταρα μέσου χιτώνα, ανάλογα με τις κυτοκίνες παρούσες στο μικροπεριβάλλον:



- Άξονας ενεργοποιημένος σε πρώιμη και μη θεραπευμένη νόσο
- Πληθώρα κυτοκινών
- Συστηματικές φλεγμονώδεις εκδηλώσεις
- Αύξηση των δεικτών φλεγμονής, αναιμία και θρομβοκυττάρωση
- Καταστέλλεται άμεσα από κορτικοειδή

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

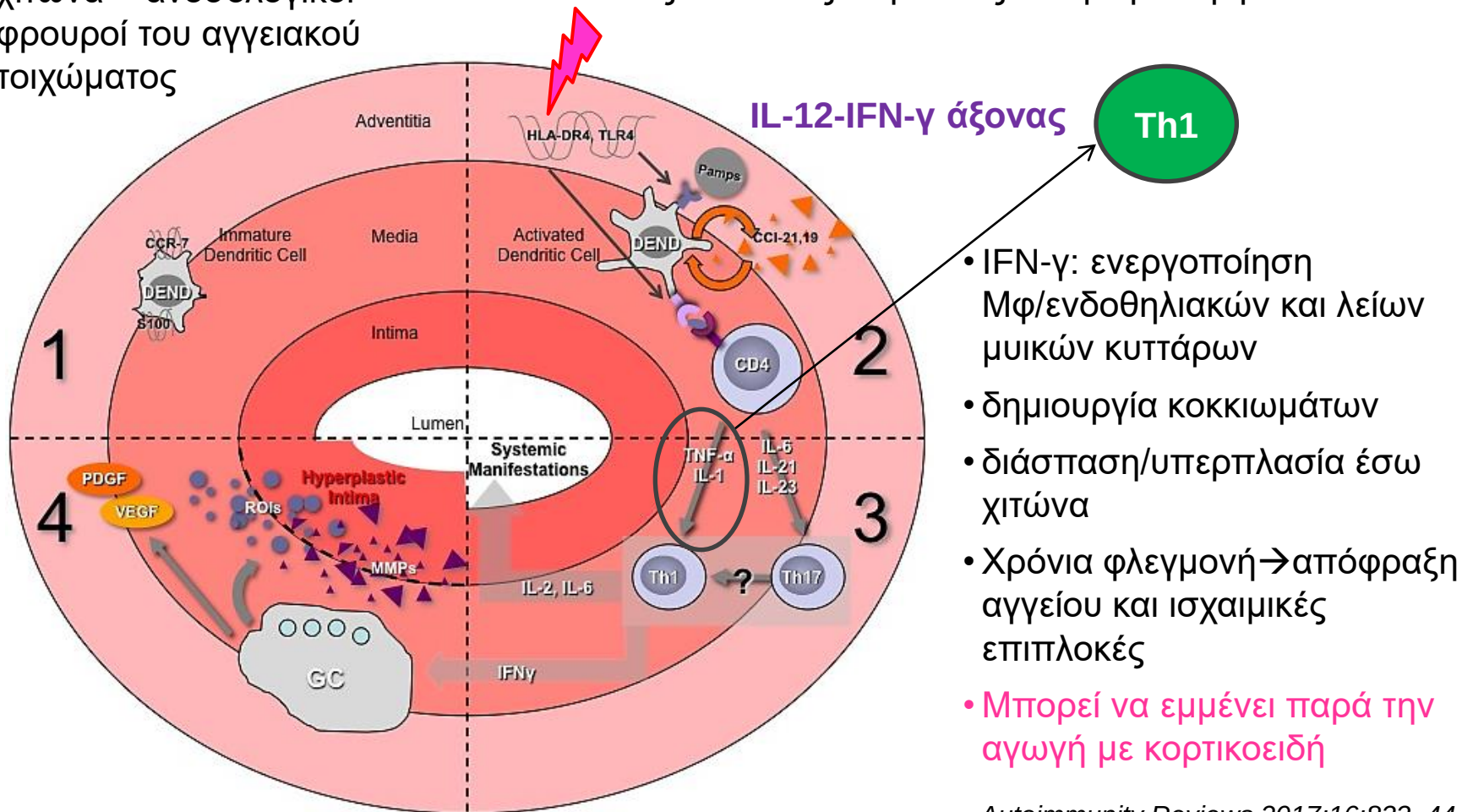
Παθοφυσιολογία

Φυσιολογική αρτηρία:

άωρα DCs του εξώ-μέσου χιτώνα = ανοσολογικοί φρουροί του αγγειακού τοιχώματος

ΓΚΑ:

CD4+ T λεμφοκύτταρα μέσου χιτώνα, ανάλογα με τις κυτοκίνες παρούσες στο μικροπεριβάλλον:



Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Παθοφυσιολογία - ο ρόλος της IL-6

- ↑ IL-6 σε ιστούς από βιοψίες κροταφικών αρτηριών ασθενών με ΓΚΑ
- ↑ IL-6 στον ορό ασθενών με ΓΚΑ
- Επίπεδα IL-6 ορού ασθενών με ΓΚΑ συσχετίζονται γραμμικά με τους δείκτες φλεγμονής και την ενεργότητα της νόσου
- ↑ IL-6 → ανισορροπία μεταξύ Th17/Treg με αύξηση των Th17 σε ιστούς και ορό ασθενών με ΓΚΑ και μείωση των Treg
- Κορτικοειδή: μειώνουν τα Th17 αλλά δεν αποκαθιστούν τα Treg
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα: απενεργοποίηση του μονοπατιού της IL-6 → διόρθωση της ανισορροπίας Th17/Treg με μείωση των Th17 και αύξηση των Treg

Arthritis Rheum 2012;64:3788–98
Arthritis Rheum 2012;64:2499–503
Ann Rheum Dis 2017;76:898-905

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές; Tocilizumab

Μεμονωμένα περιστατικά και μικρές σειρές ασθενών με ΓΚΑ :

Tocilizumab (IL-6Ra αναστολέας) φαίνεται να ↓ της απαιτούμενες δόσεις κορτικοειδών και να διατηρεί την ύφεση σε ασθενείς με ΓΚΑ

1. Seitz M, et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade: a case series. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13156;
2. Unizony S, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1720-9.
3. Oliveira F, et al. Tocilizumab, an effective treatment for relapsing giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: Suppl 82: S76-S78.
4. Loricera J, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 717-23.
5. Evans J, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open* 2016; 2(1):e000137.
6. Vinicki JP, et al. Sustained remission after long-term biological therapy in patients with large vessel vasculitis: an analysis of ten cases. *Reumatol Clin* 2017 ;13:210-213
7. Regent A et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: a multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol* 2016; 43: 1547-52.
8. Koster MJ, et al. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 211-7.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές; Tocilizumab



Villiger PM et al. Lancet. 2016;387:1921-7

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές; Tocilizumab

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 27, 2017

VOL. 377 NO. 4

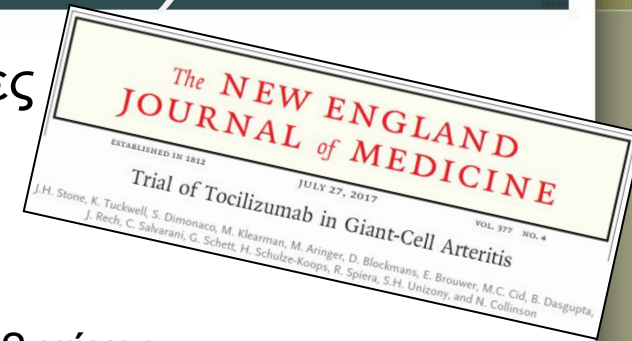
Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M.C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S.H. Unizony, and N. Collinson

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

Κεντρική υπόθεση: TCZ μειώνει τις απαιτούμενες δόσεις κορτικοειδών (steroid-sparing effect) για διατήρηση της ύφεσης



- 251 ασθενείς > 50 ετών με ΓΚΑ (ACR 1990) μέσα σε 22 μήνες
- 75% γυναίκες, **1:1 νέα διάγνωση:υποτροπιάζουσα ΓΚΑ**

Eligibility Criteria: Modified 1990 ACR Classification Criteria

https://www.rocherheumatology.com/1/212/GiACTAOral_Stone

- Age at onset >50 years
- ESR >50 mm/h (or CRP ≥ 2.45 mg/dL)
- Unequivocal cranial symptoms of GCA and/or
- Unequivocal symptoms of PMR
- Temporal artery biopsy and/or
- Imaging evidence of large-vessel vasculitis

ACR, American College of Rheumatology; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GCA, giant cell arteritis; PMR, polymyalgia rheumatica.

5

N Engl J Med. 2017;377:317-328

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

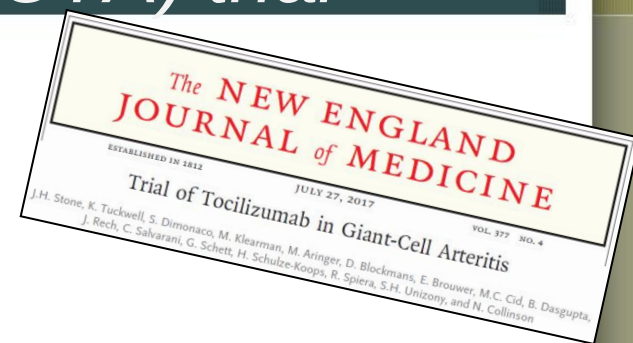
Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

Baseline Characteristics

Feature	All patients N = 251	Newly diagnosed GCA n = 119	Relapsing GCA n = 132
Time since diagnosis, months, mean (SD)	9.1 (16.8)	0.5 (0.5)	16.9 (20.3)
History of ESR > 50 mm/h, n (%)	241 (96.0)	114 (95.8)	127 (96.2)
Cranial GCA symptoms at diagnosis, n (%)			
New-onset headache	169 (67.3)	85 (71.4)	84 (63.6)
Scalp tenderness	90 (35.9)	43 (36.1)	47 (35.6)
TA tenderness	72 (28.7)	28 (23.5)	44 (33.3)
TA decreased pulsation	29 (11.6)	12 (10.1)	17 (12.9)
Ischemia-related vision loss	25 (10.0)	7 (5.9)	18 (13.6)
Mouth pain/jaw claudication	85 (33.9)	39 (32.8)	46 (34.9)
PMR symptoms alone	51 (20.3)	27 (22.7)	24 (18.2)
Cranial GCA and PMR symptoms	104 (41.4)	51 (42.9)	53 (40.2)
TAB performed, n (%)	172 (68.5)	80 (67.2)	92 (69.7)
Positive TAB, n (% of N)	156 (62.2)	74 (62.2)	82 (62.1)
Negative TAB, n (% of N)	16 (6.4%)	6 (5.0)	10 (7.6)
Imaging performed, n (%)	138 (55.0)	68 (57.1)	70 (53.0)
Positive imaging	119 (47.4)	60 (50.4)	59 (44.7)
MRA	8 (3.2)	4 (3.4)	4 (3.0)
CTA	13 (5.2)	6 (5.0)	7 (5.3)
PET/CT	97 (38.7)	55 (46.2)	42 (31.8)

Feature	All patients N = 251	Newly diagnosed GCA n = 119	Relapsing GCA n = 132
+ve TAB and +ve imaging	25 (10.0)	15 (12.6)	10 (7.6)
+ve TAB but imaging -ve	19 (7.6)	8 (6.7)	11 (8.3)
+ve TAB but imaging not done	112 (44.6)	51 (42.9)	61 (46.2)
+ve imaging but TAB -ve	16 (6.4)	6 (5.0)	10 (7.6)
+ve imaging but TAB not done	78 (31.1)	39 (32.8)	39 (29.5)

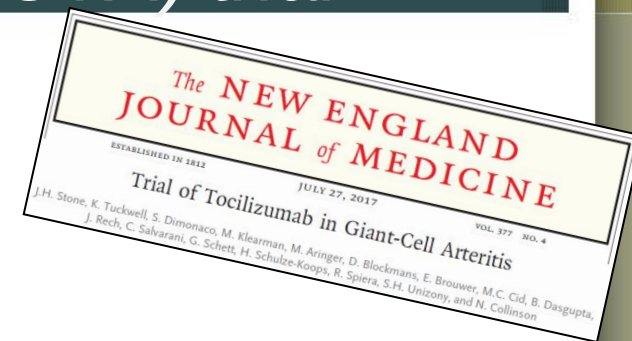
Διάγνωση είτε με βιοψία κροταφικής ή με απεικονιστικές μεθόδους (MRA, MRI, CTA, PET/CT): παρόμοια σε όλες τις ομάδες



N Engl J Med. 2017;377:317-328

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial



Patients Who Underwent Diagnostic Procedure, n (%)	All patients n=251	PBO+26 n = 50	PBO+52 n = 51	TCZ-QW n = 100	TCZ-Q2W n = 50
TAB performed	172 (68.5)	38 (76.0)	33 (64.7)	64 (64.0)	37 (74.0)
Positive	156 (62.2)	36 (94.7)	29 (87.9)	57 (89.1)	34 (91.9)
Negative	16 (6.4)	2 (5.3)	4 (12.1)	7 (10.9)	3 (8.1)
Imaging performed*	139 (55.4)	27 (54.0)	27 (52.9)	58 (58.0)	27 (54.0)
Positive for LVV	115 (45.8)	19 (38.0)	23 (45.1)	50 (50.0)	23 (46.0)

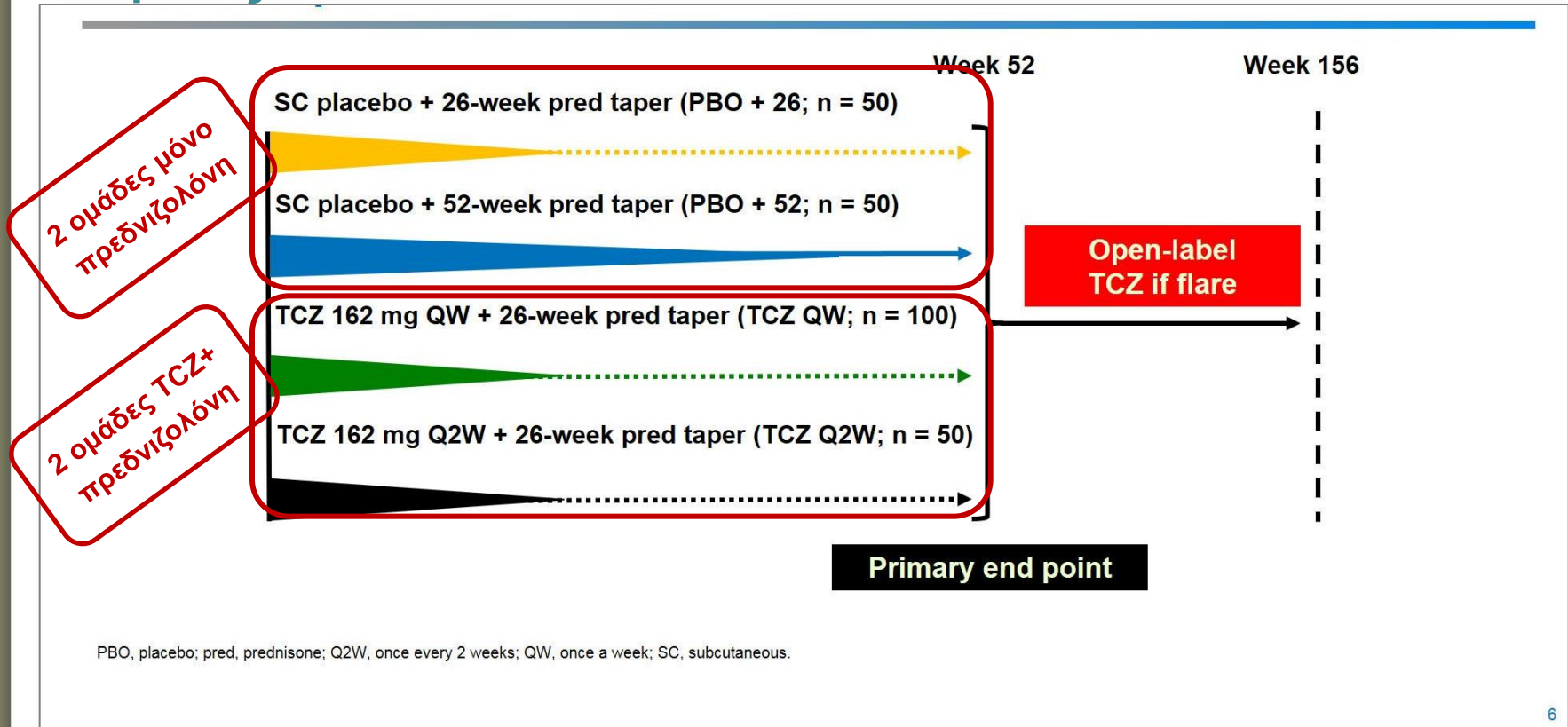
*Imaging methods included CTA, MRA, MRI, and PET-CT.

N Engl J Med. 2017;377:317-328

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

4 ομάδες ασθενών

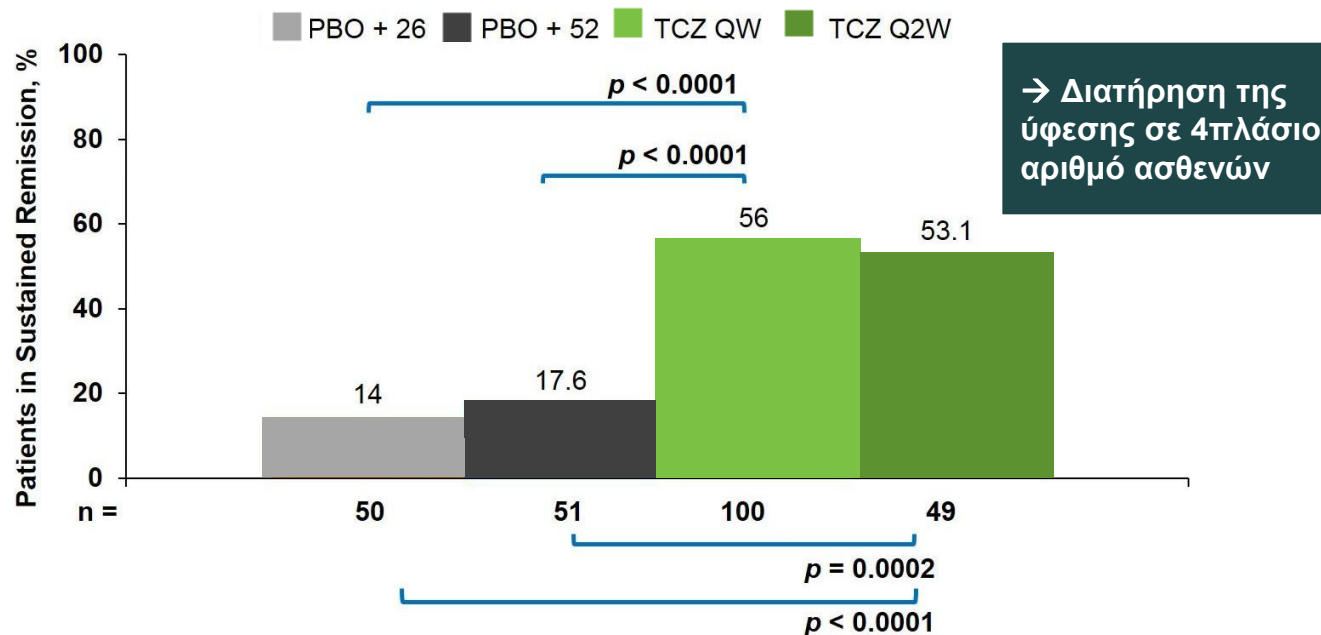


Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

Διατήρηση της ύφεσης στο έτος

Sustained remission: absence of flare following induction of remission within 12 weeks of BL and maintained up to week 52



Primary end point: TCZ + 26-week prednisone versus 26-week prednisone only: sustained remission from week 12 to week 52 **AND adherence to the protocol-defined prednisone taper**

Key secondary end point: TCZ + 26-week prednisone versus 52-week prednisone: sustained remission from week 12 to week 52 **AND adherence to the protocol-defined prednisone taper**

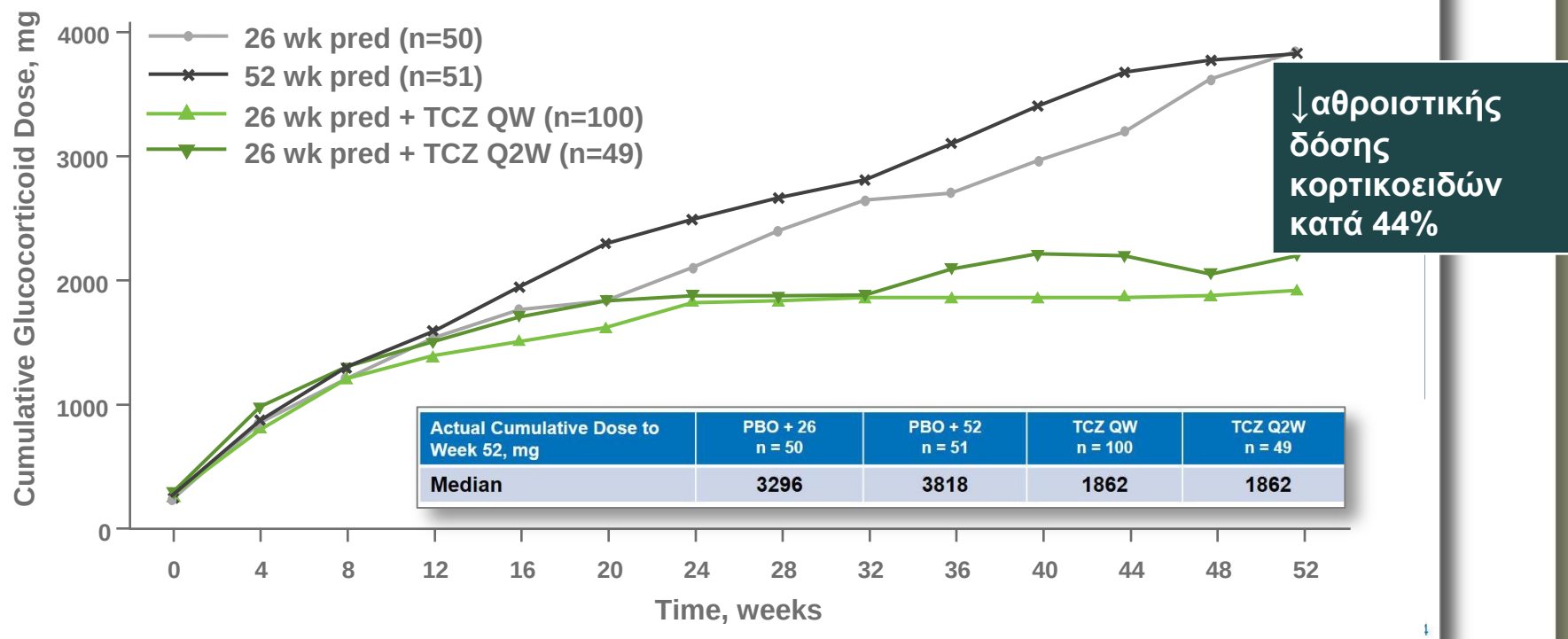
N Engl J Med. 2017;377:317-328

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

Μείωση της απαιτούμενης αθροιστικής δόσης των κορτικοειδών για διατήρηση της ύφεσης στο έτος

TCZ Had a Significant Steroid-Sparing Effect



N Engl J Med. 2017;377:317-328

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Giant-Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

https://www.rocherheumatology.com/1/212/GIACTAOral_Stone

Safety Overview

- **AEs balanced across groups**
- **No new safety signals/laboratory abnormalities observed**
- **No deaths**
- **No bowel perforations**
- **2 malignancies (both in prednisone-only groups)**

	PBO + 26 n = 50	PBO + 52 n = 51	TCZ QW n = 100	TCZ Q2W n = 49
Pts with ≥1 AE, %	96.0	92.2	98.0	95.9
Total AEs, n	470	486	810	432
Pts with ≥1 SAE, %	22.0	25.5	15.0	14.3
Pts with ≥1 SI, %	4.0	11.8	7.0	4.1

AE, adverse event; pts, patients; SAE, serious adverse event; SI, serious infection.

16

N Engl J Med. 2017;377:317-328

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Tocilizumab

Media Release

Basel, 22 September 2017

Roche receives European approval for Actemra /RoActemra in giant cell arteritis

- ◆ **Actemra/RoActemra is the first therapy approved for the treatment of giant cell arteritis (GCA) in Europe**
- ◆ **GCA can lead to blindness, aortic aneurysm or stroke if left untreated**
- ◆ **The approval was based on the outcome of the phase III GiACTA study**

The European approval was based on the outcome of the phase III GiACTA study, which showed that a weekly dose of Actemra/RoActemra, initially combined with a six-month steroid taper, significantly increased the proportion of patients achieving sustained remission at one year (56%; $p < 0.0001$) compared to a six-month steroid taper given alone (14%). The results of the phase III GiACTA study were recently published in the *New England Journal of Medicine* in July 2017.¹

In May 2017 Actemra/RoActemra was approved for the treatment of GCA by the US Food and Drug Administration (FDA) and New Zealand's Medsafe.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα *Tocilizumab*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη σύριγγα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ) σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Το RoActemra μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών. Η μονοθεραπεία με Roactemra δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. 4.4).

Βάσει της χρόνιας φύσης της ΓΚΑ, η θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων θα πρέπει να καθοδηγείται από την ενεργότητα της νόσου, τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και την επιλογή του ασθενούς.

ΓΚΑ: περιστατικό 1

Γυναίκα 73 ετών με ΓΚΑ και συμμετοχή άλλων μεγάλων αγγείων

- μετά 2 έτη αγωγής με κορτικοειδή υποτροπή νόσου σε δόσεις πρεδνιζολόνης $\leq 15\text{mg}/\text{ημέρα}$ & αποτυχία μεθοτρεξάτης



RoActemra sc 162mg qw & έναρξη tapering πρεδνιζολόνης



6 μήνες μετά διατήρηση ύφεσης & πρεδνιζολόνη 2.5mg qd



ΓΚΑ: περιστατικό 2

Γυναίκα 80 ετών με ΓΚΑ/οφθαλμική προσβολή, σακχαροδιαβητική και πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες από υψηλές δόσεις κορτικοειδών

Απορρύθμιση ΣΔ-II
ανάγκη ινσουλινοθεραπείας

Οστοπορωτικά κατάγματα
σπονδύλων

Απορρύθμιση ΑΥ

Κατάθλιψη



ΓΚΑ: περιστατικό 2

Γυναίκα 80 ετών με ΓΚΑ, σακχαροδιαβητική και πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες από υψηλές δόσεις κορτικοειδών



RoActemra sc 162mg qw & έναρξη tapering μεθυλπρεδνιζολόνης

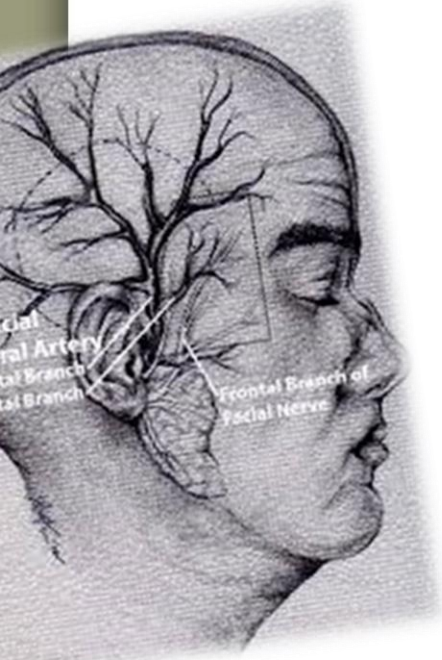


3 μήνες μετά διατήρηση ύφεσης με μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg qd



Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

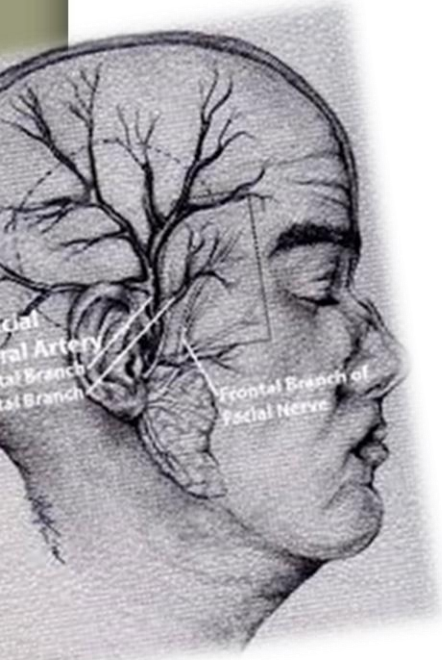
Συμπερασματικά



- Τα κορτικοειδή αποτελούσαν για >50 χρόνια τη μοναδική αποτελεσματική θεραπείας της ΓΚΑ
- Η διάρκεια θεραπείας με προοδευτική μείωση των κορτικοειδών μπορεί να διαρκέσει έως και 3 έτη και ~ το 50% των ασθενών θα εμφανίσει υποτροπή νόσου κατά τη μείωση των κορτικοειδών
- Το 80% των ασθενών θα εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια από τα κορτικοειδή κατά τη διάρκεια της νόσου

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Συμπερασματικά



- TCZ στην ΓΚΑ: γρηγορότερη απόσυρση κορτικοειδών & μείωση της αθροιστικής δόσης αυτών (steroid-sparing effect)
- Προσθήκη TCZ και προοδευτική μείωση κορτικοειδών σε νεοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα ΓΚΑ: καλύτερη διατήρηση όψεως μετά 1 έτος συγκριτικά με μονοθεραπεία με κορτικοειδή
- Ίδιο προφίλ ασφάλειας/ ανεπιθύμητων ενεργειών
- Η αποτελεσματικότητα του TCZ επιβεβαιώνει τον παθογενετικό ρόλο της IL-6 στη ΓΚΑ
- Υπάρχει πλέον εναλλακτική θεραπεία στη ΓΚΑ επιπλέον των κορτικοειδών