

# IL-6: Η νέα βιολογική θεραπεία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Κυριακή Μποκή

Σισμανόγλειο Νοσοκομείο

# PA από την παθογένεια στην κλινική πράξη

## ■ Κυτταροκίνες:

- TNF- α: κλινική πράξη
- IL- 1: κλινική πράξη
- IL- 6: κλινικές μελέτες

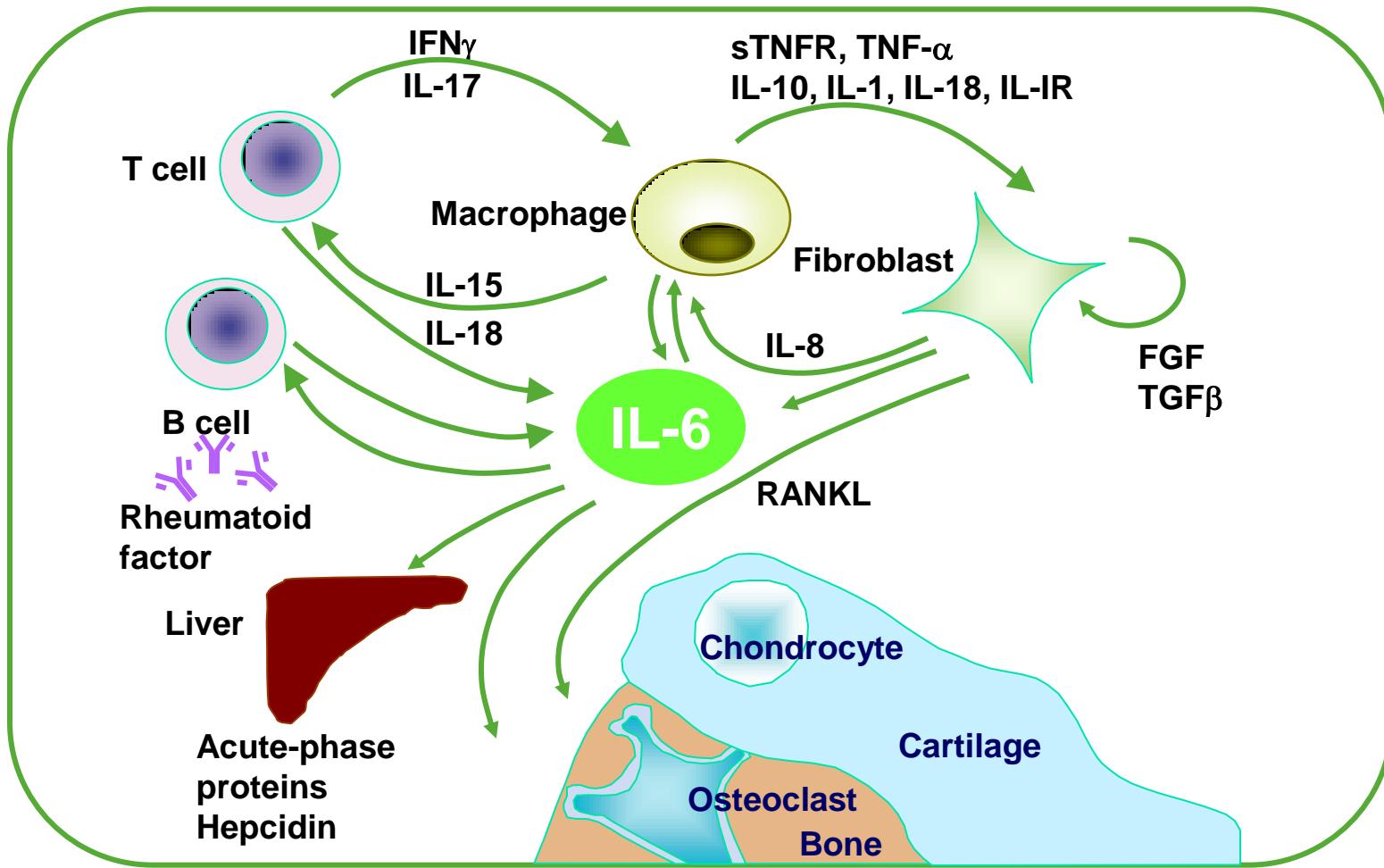
## ■ Β κύτταρα:

- Rituximab: κλινική πράξη

## ■ Τ κύτταρα:

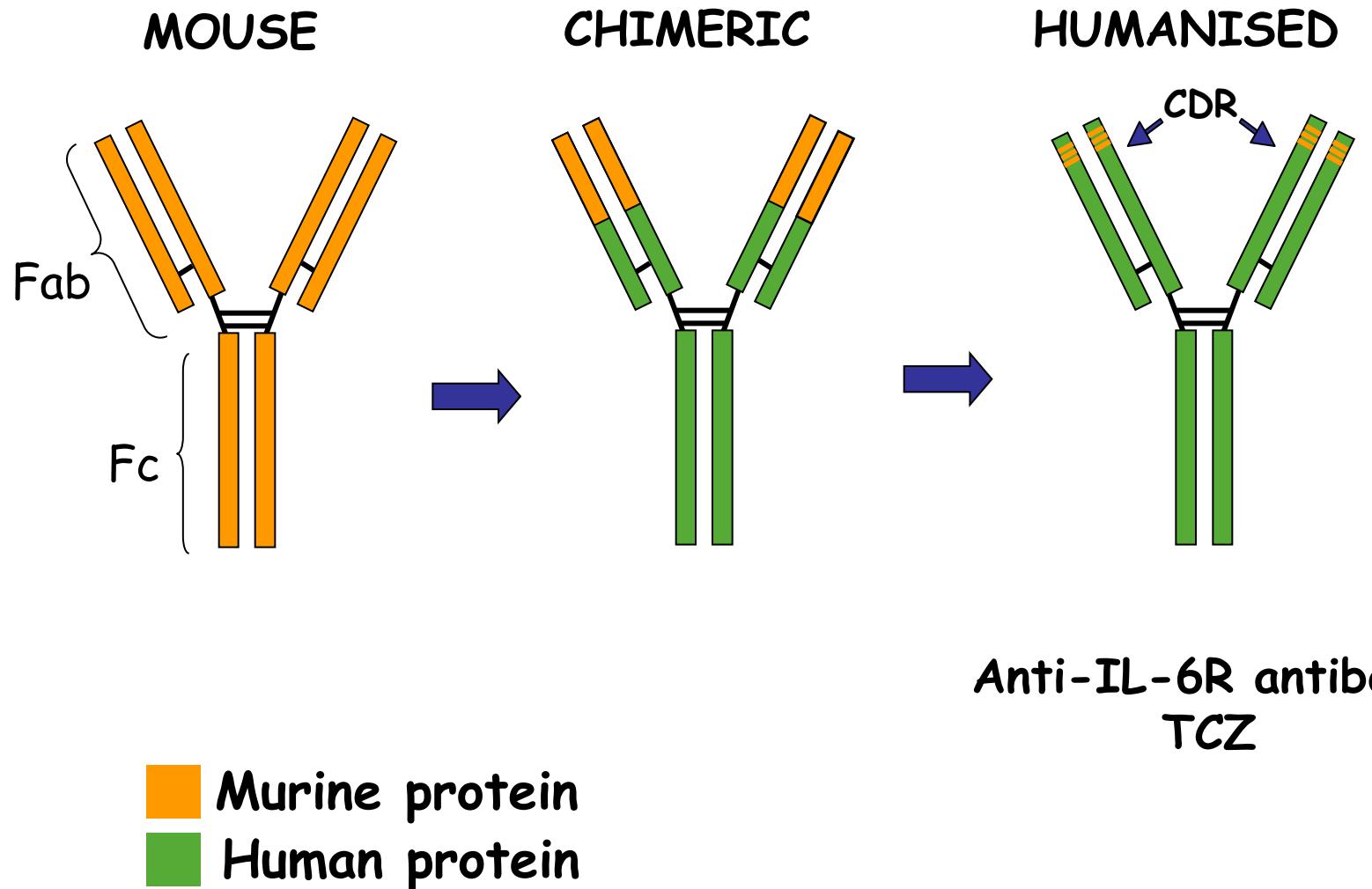
- Λεφλουνομίδη, Κυκλοσπορίνη A
- Abatacept (CTLA4.Ig): κλινική πράξη

# IL-6 ρυθμιστικός ρόλος στη φλεγμονώδη απάντηση

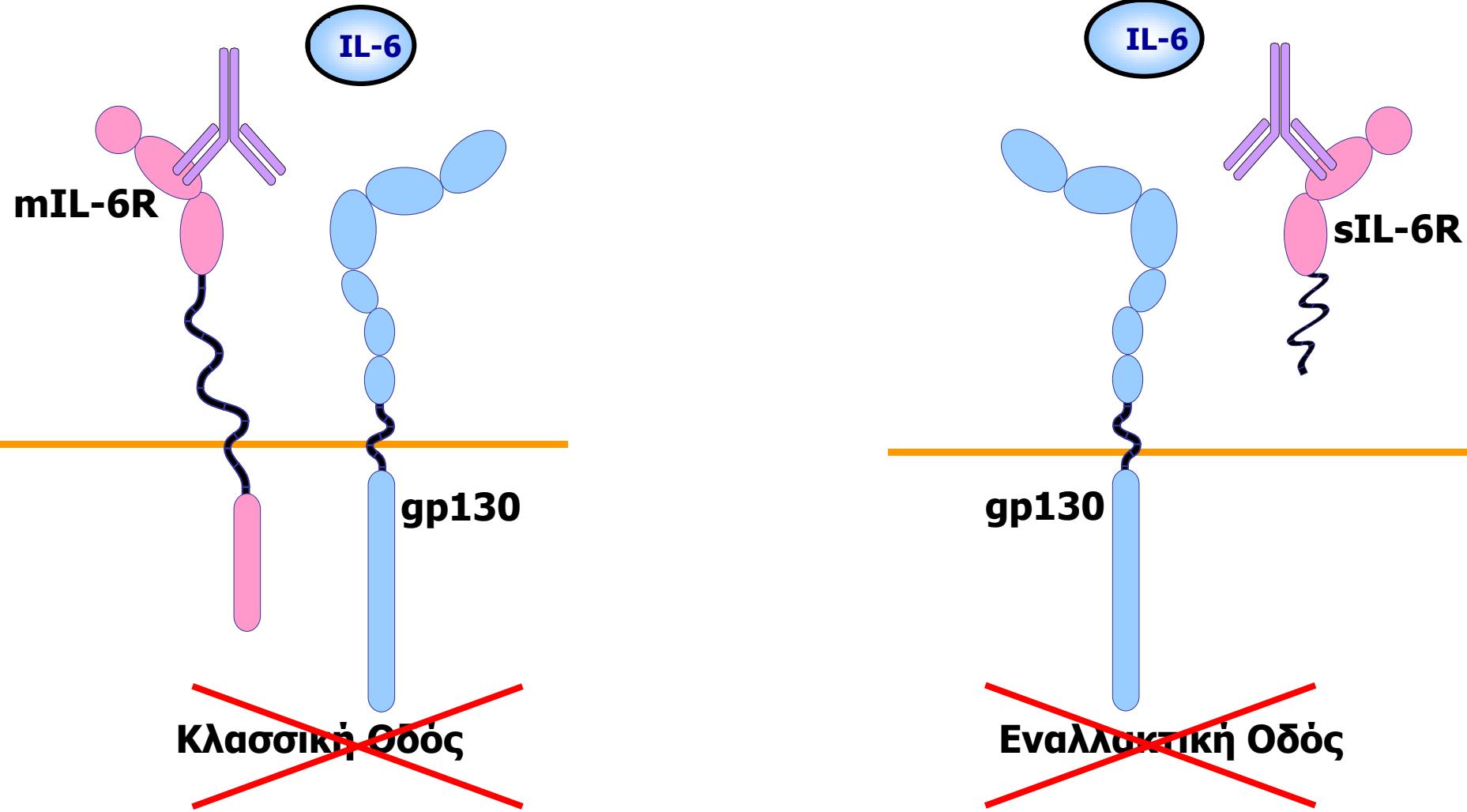


Firestein GS. Nature 2003;423:356-61; Smolen JS and Steiner G. Nat Rev Drug Disc 2003;2:473-88

# Tocilizumab: πλήρως ανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι του IL-6R



# Tocilizumab: Μηχανισμός δράσης



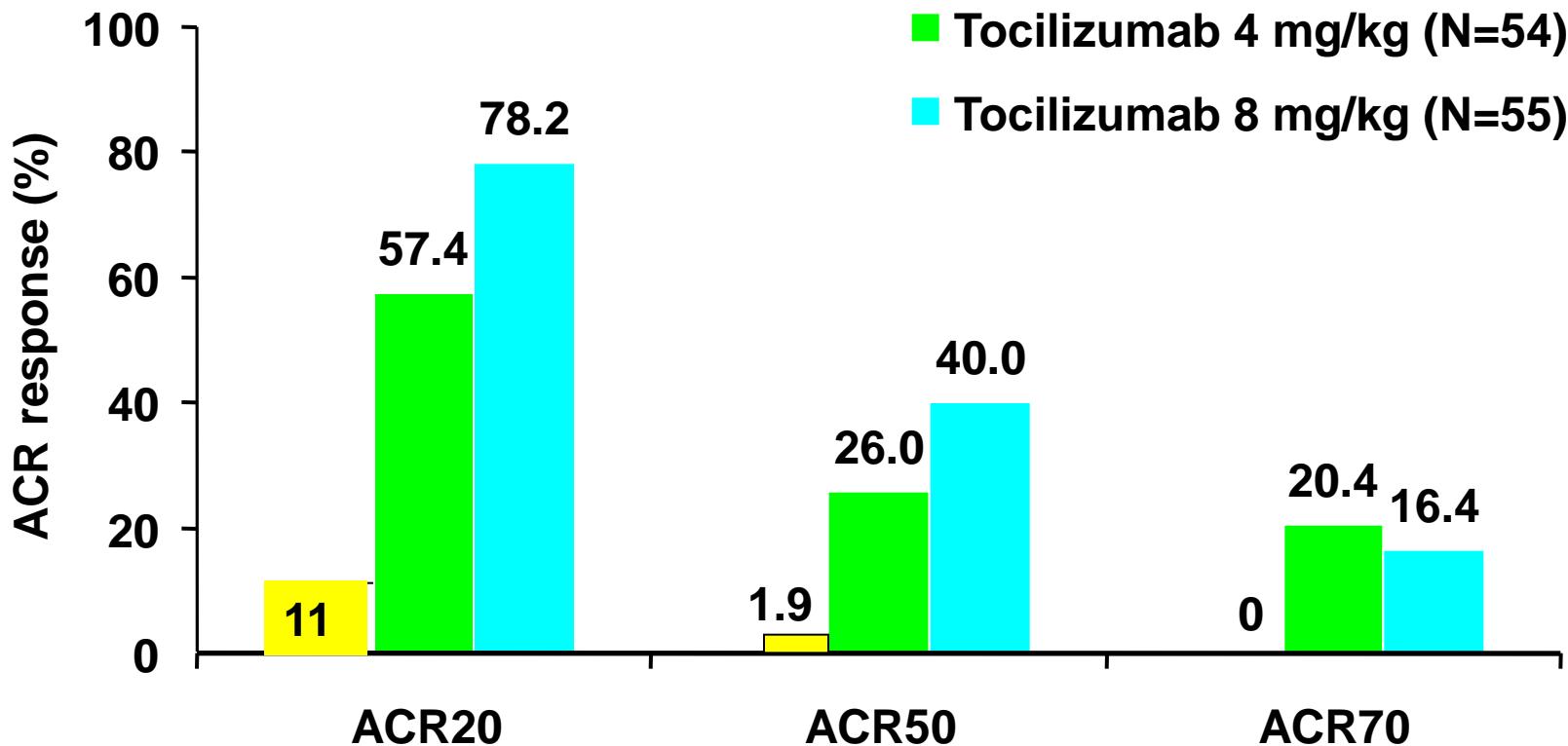
# Θεραπευτική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες Japanese Phase II

N=164 ασθενείς

■ Placebo (N=53)

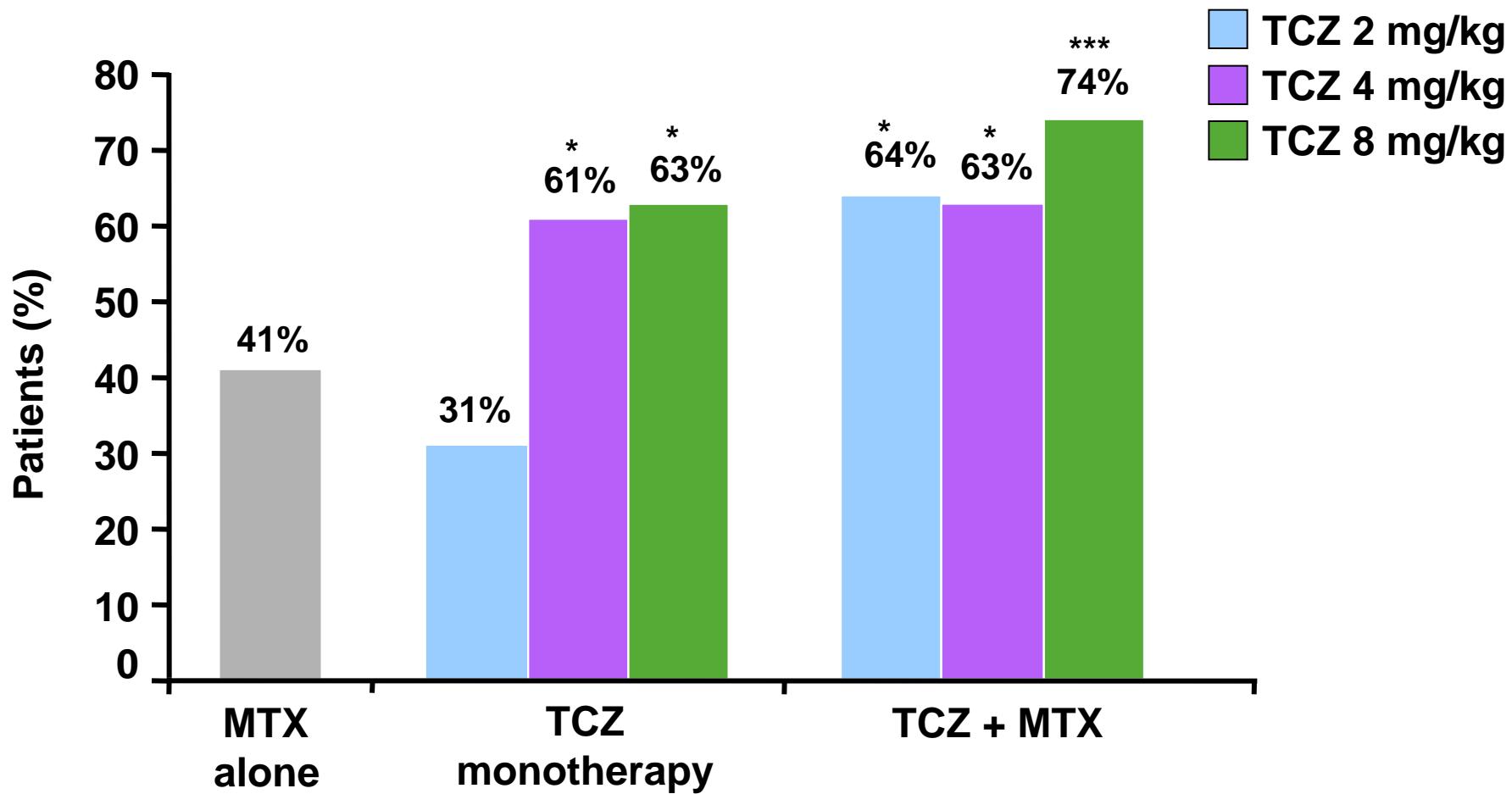
■ Tocilizumab 4 mg/kg (N=54)

■ Tocilizumab 8 mg/kg (N=55)



# Θεραπευτική ανταπόκριση ACR20 Tocilizumab ± MTX

N=359 ασθενείς

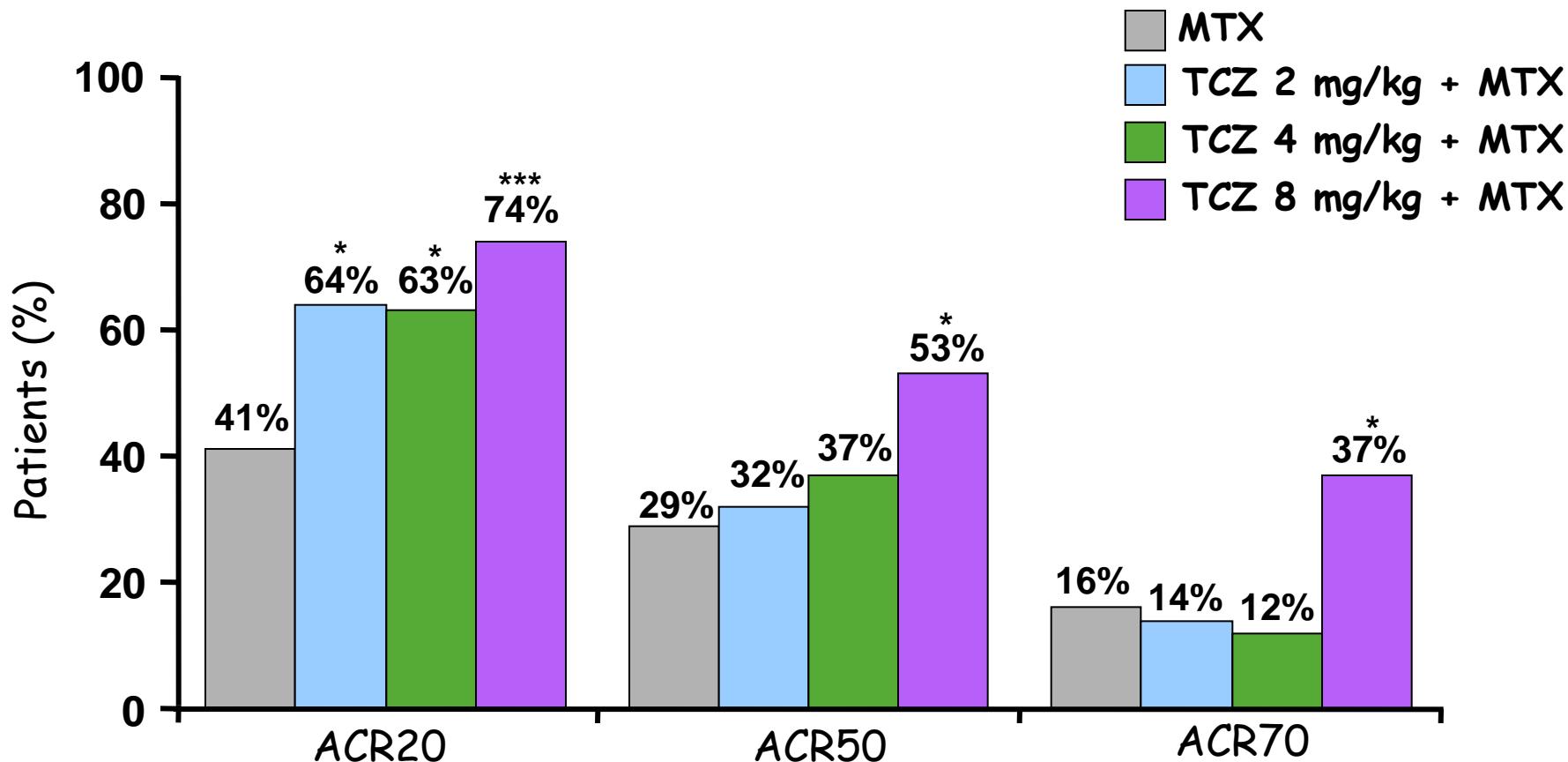


\*p<0.05, \*\*\*p=0.001 vs MTX

# Θεραπευτική ανταπόκριση σε 16 εβδομάδες

## European Phase II

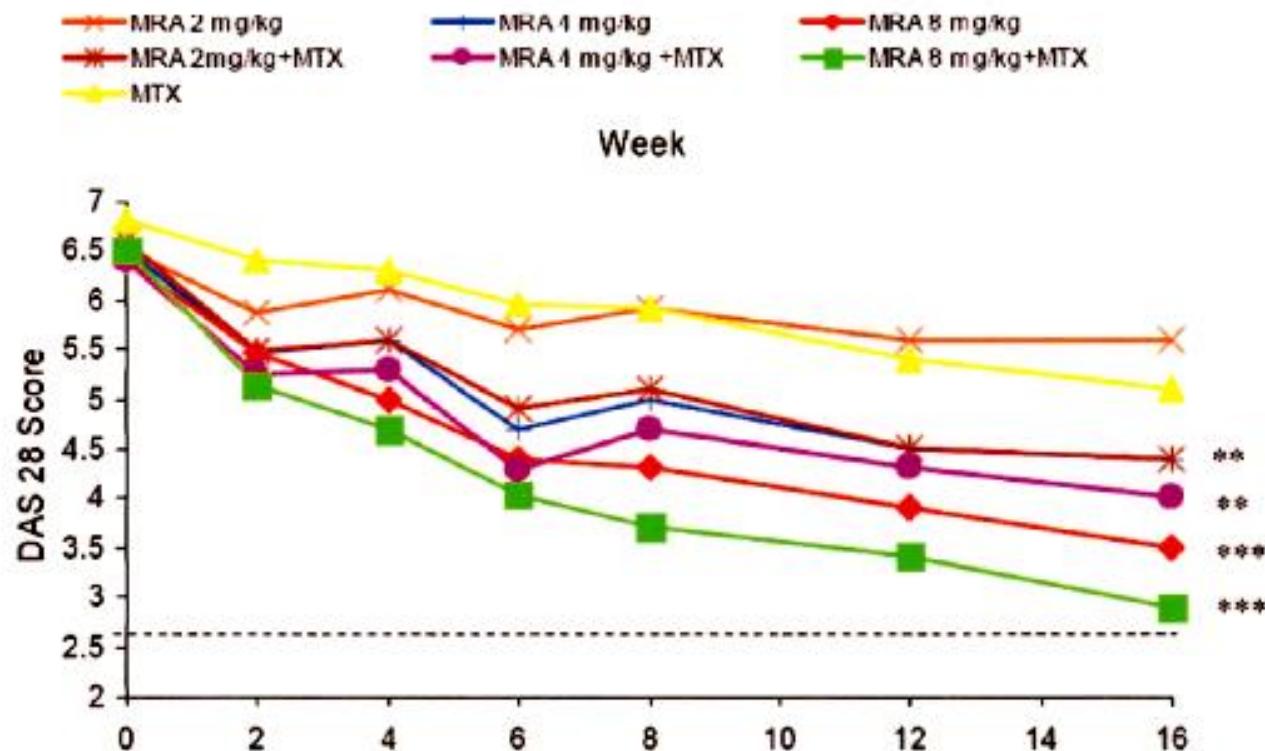
N=359 ασθενείς



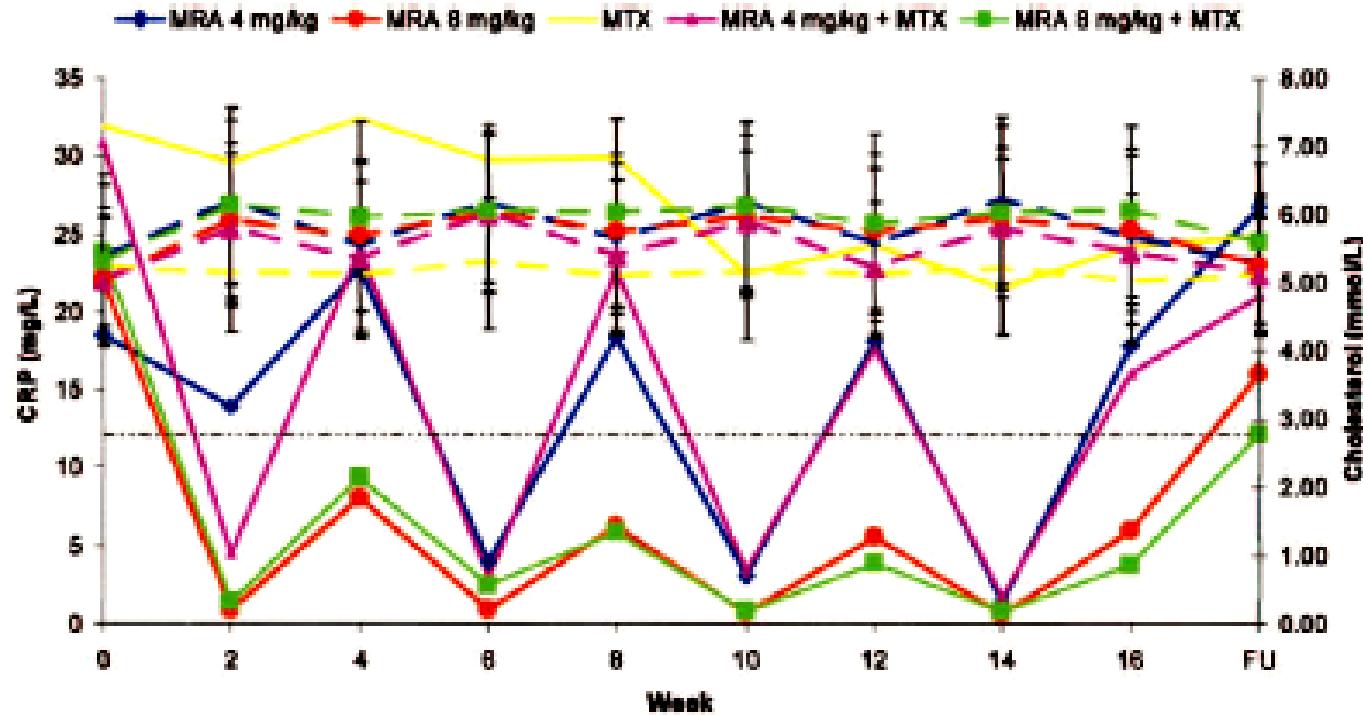
\*p<0.05, \*\*\*p=0.001 vs MTX

Maini RN, et al. Arthritis Rheum 2006; 54:2817-29

# Σημαντικές μεταβολές DAS28 κατά τη διάρκεια της Θεραπείας

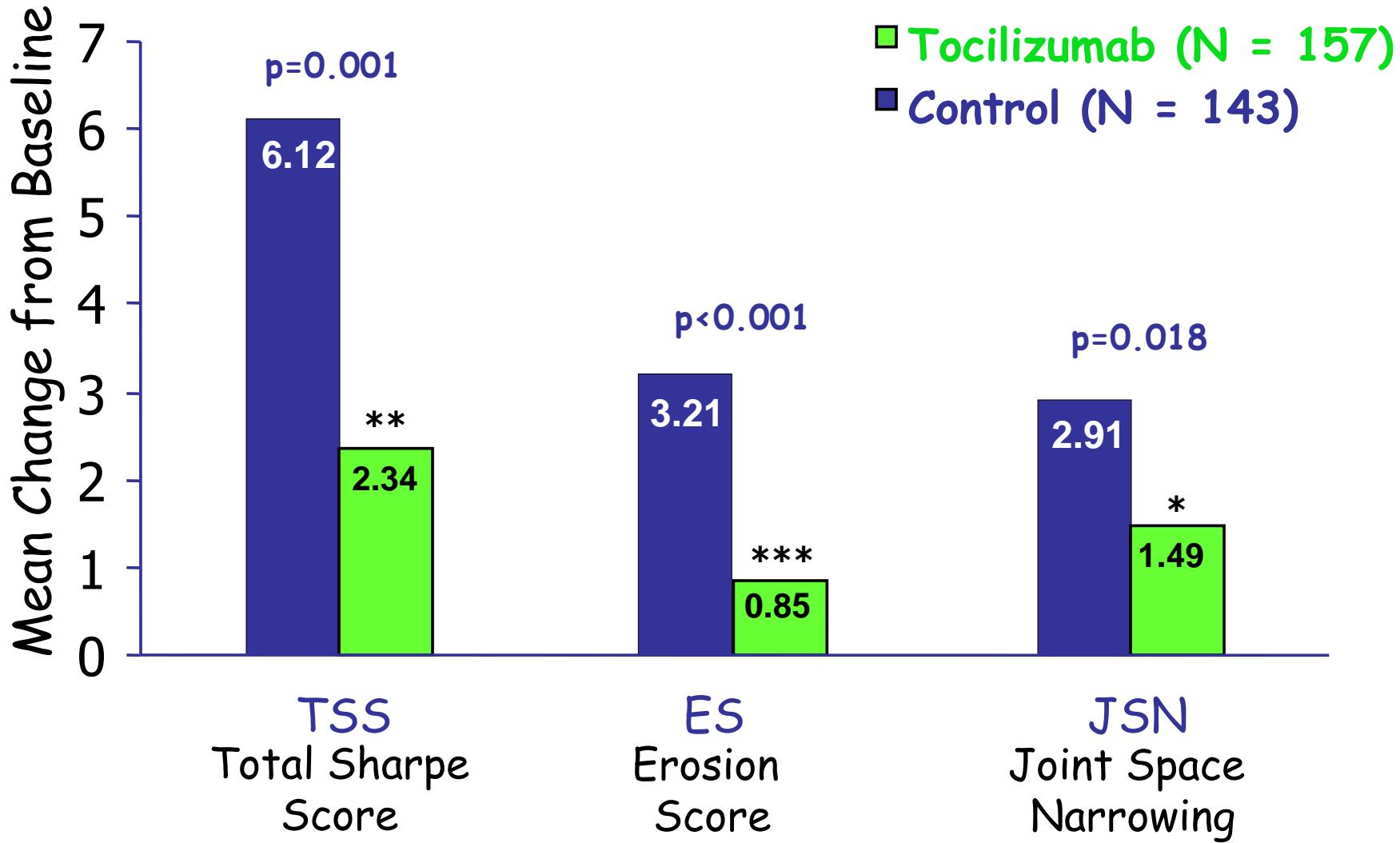


# Μεταβολές CRP και χοληστερόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας



Maini RN, et al. Arthritis Rheum 2006; 54:2817–29  
Sattar N et al. Circulation 2003; 108:2957-63  
Dursunoglu D et al. Rheumatol Int 2005; 25:241-5

# Μεταβολή ακτινολογικών δεικτών



# Tocilizumab: Κλινικές μελέτες φάσης III



MTX μη-ανταποκριθέντες, μέτρια σοβαρή PA



DMARDs μη-ανταποκριθέντες, μέτρια σοβαρή PA



Αντι-TNF μη-ανταποκριθέντες, μέτρια σοβαρή PA



MTX ανταποκριθέντες, μέτρια σοβαρή PA

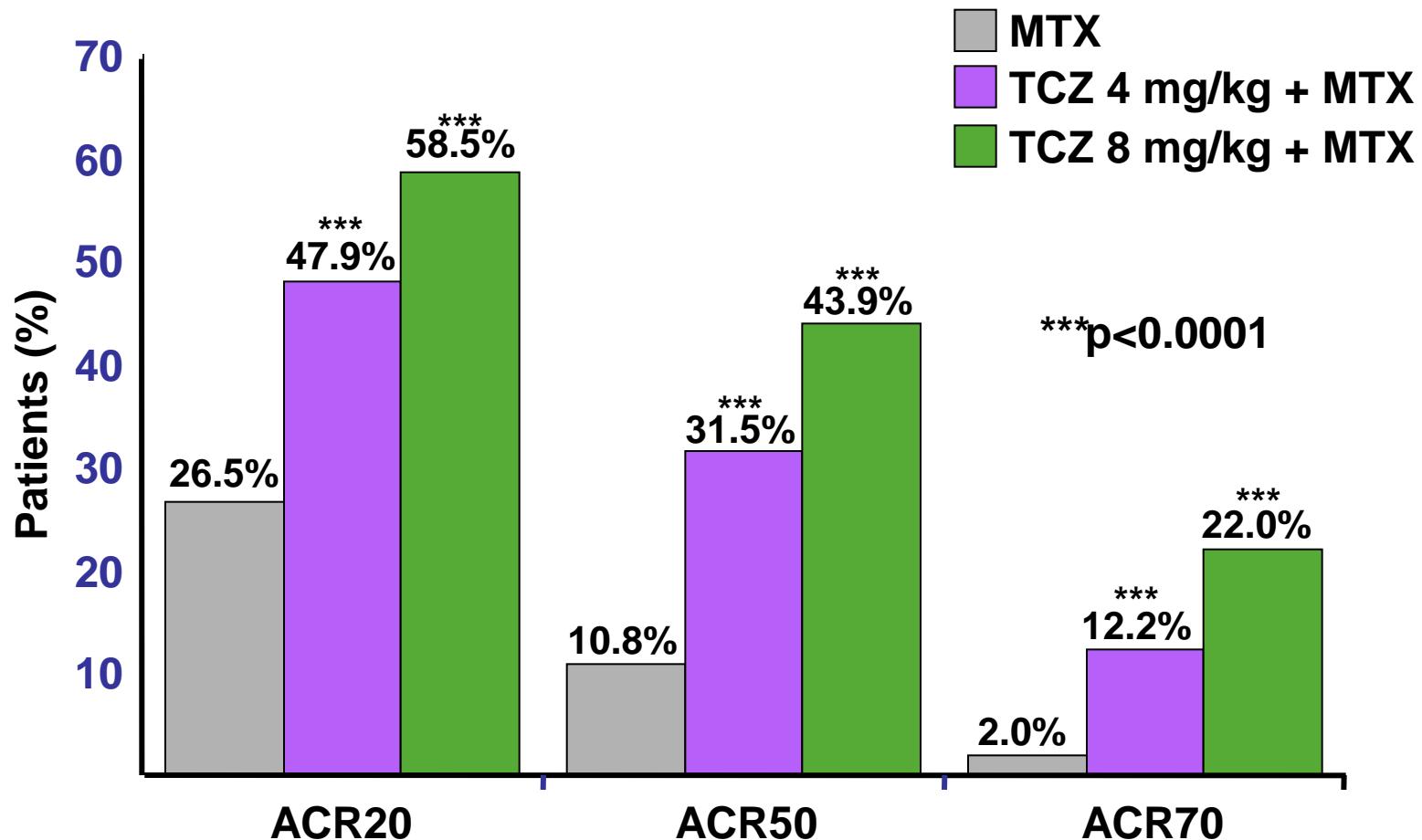


MTX μη-ανταποκριθέντες, μέτρια σοβαρή PA

# ΜΕΛΕΤΗ OPTION: tocilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate ResponDers

- Ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ενεργό RA, με ανεπαρκή απάντηση στη MTX
  - Οι ασθενείς μπορεί να είχαν πάρει αντι-TNF-α ανταγωνιστές, αλλά να μην είχαν διακόψει λόγω αποτυχίας
  - Διακοπή όλων των DMARDs πλην MTX
- Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη
  - TCZ + MTX vs PBO + MTX
- **Κύριος τελικός στόχος:** απάντηση ACR20 την εβδομάδα 24
- Δευτερεύοντες στόχοι
  - ACR50, ACR70
  - Αλλαγές στον DAS28 και ποσοστό DAS28 υφέσεων
  - Άλλα (HAQ, CRP, ...)
- Ασφάλεια
  - Ανεπιθύμητες ενέργειες
  - Εργαστηριακές παράμετροι

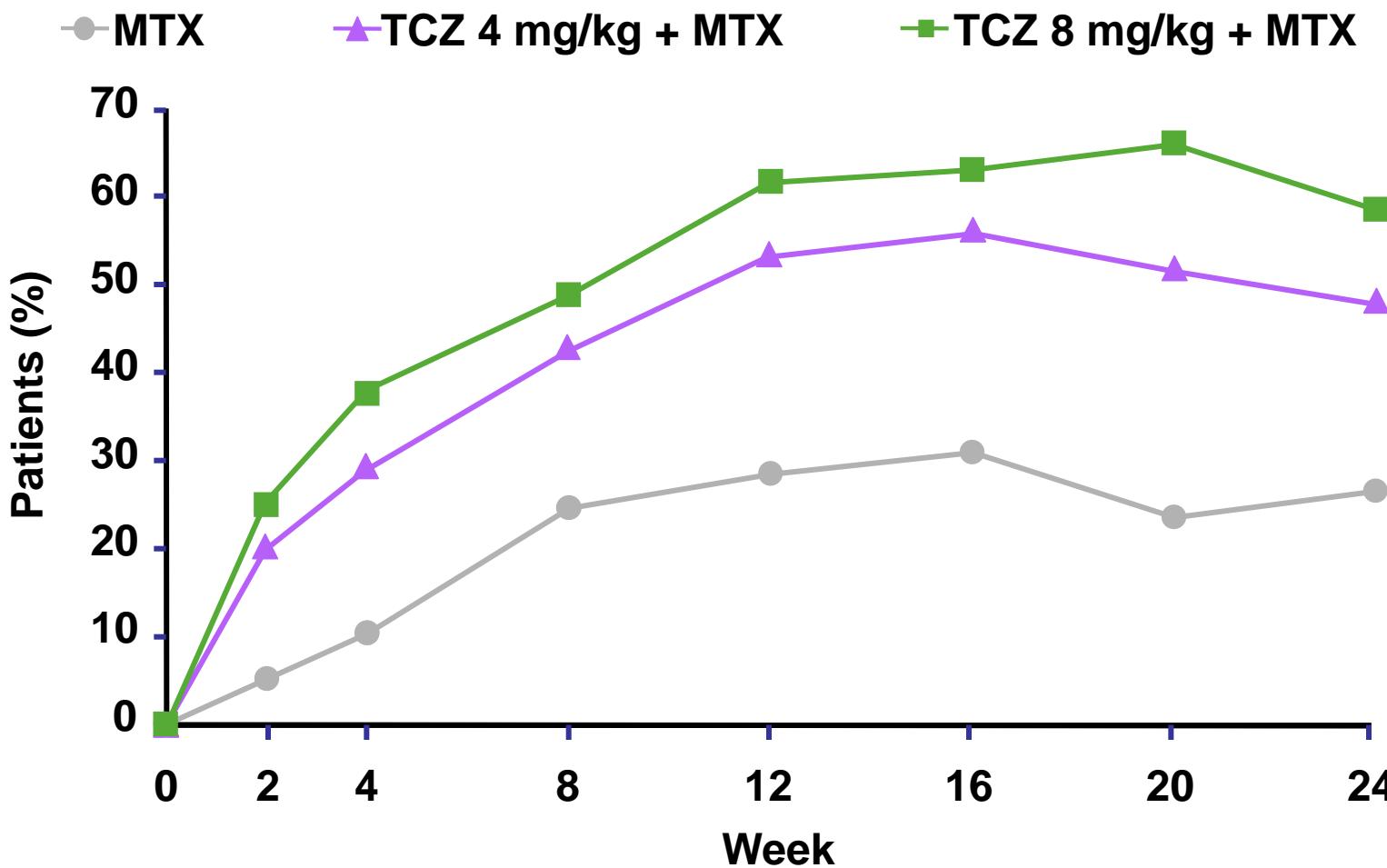
# Θεραπευτική ανταπόκριση



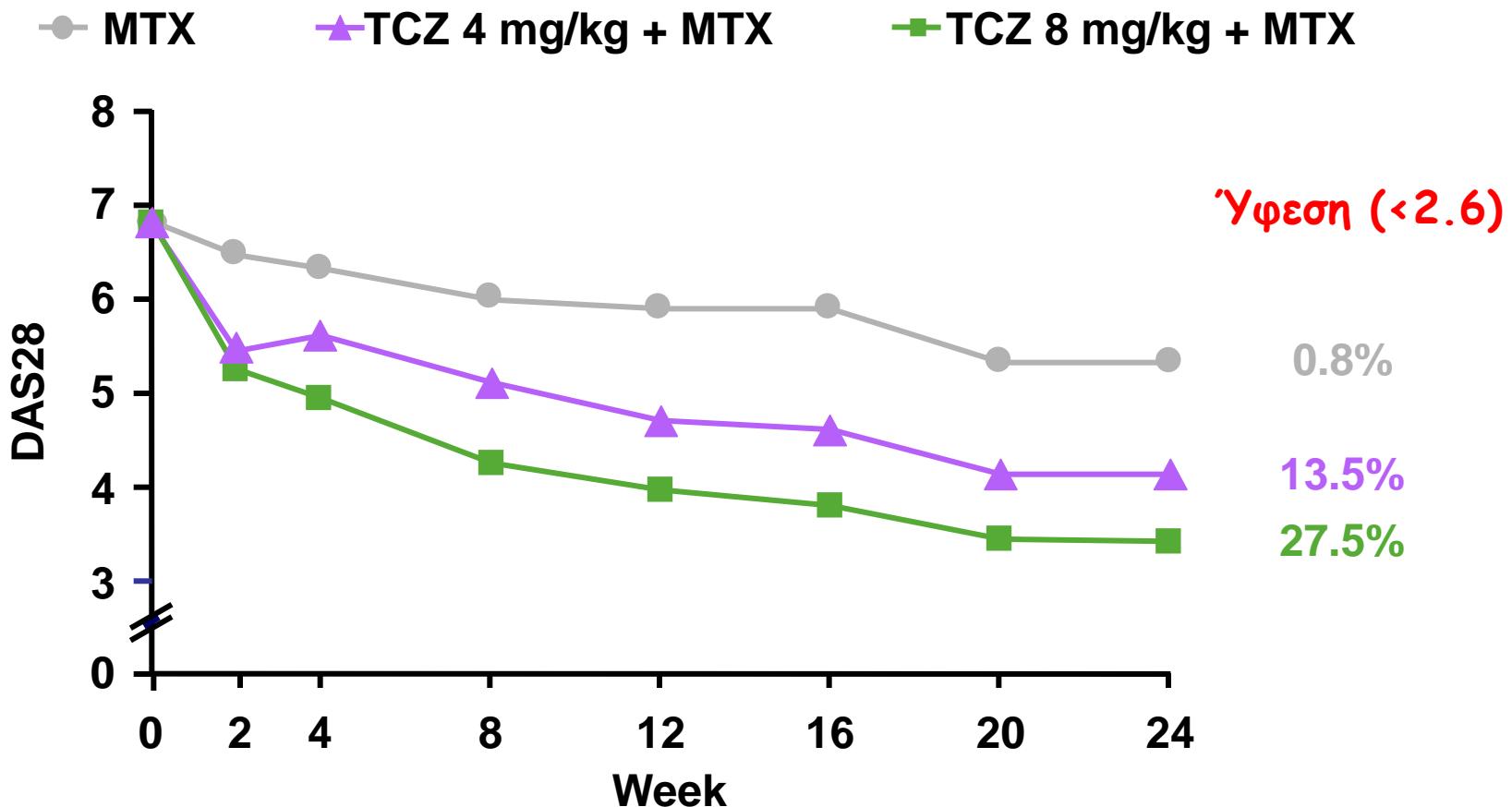
Cochran-Mantel-Haenszel analysis was used to calculate p-values  
All comparisons are to placebo + MTX

Smolen J, et al. Lancet 2008; 371: 987-97

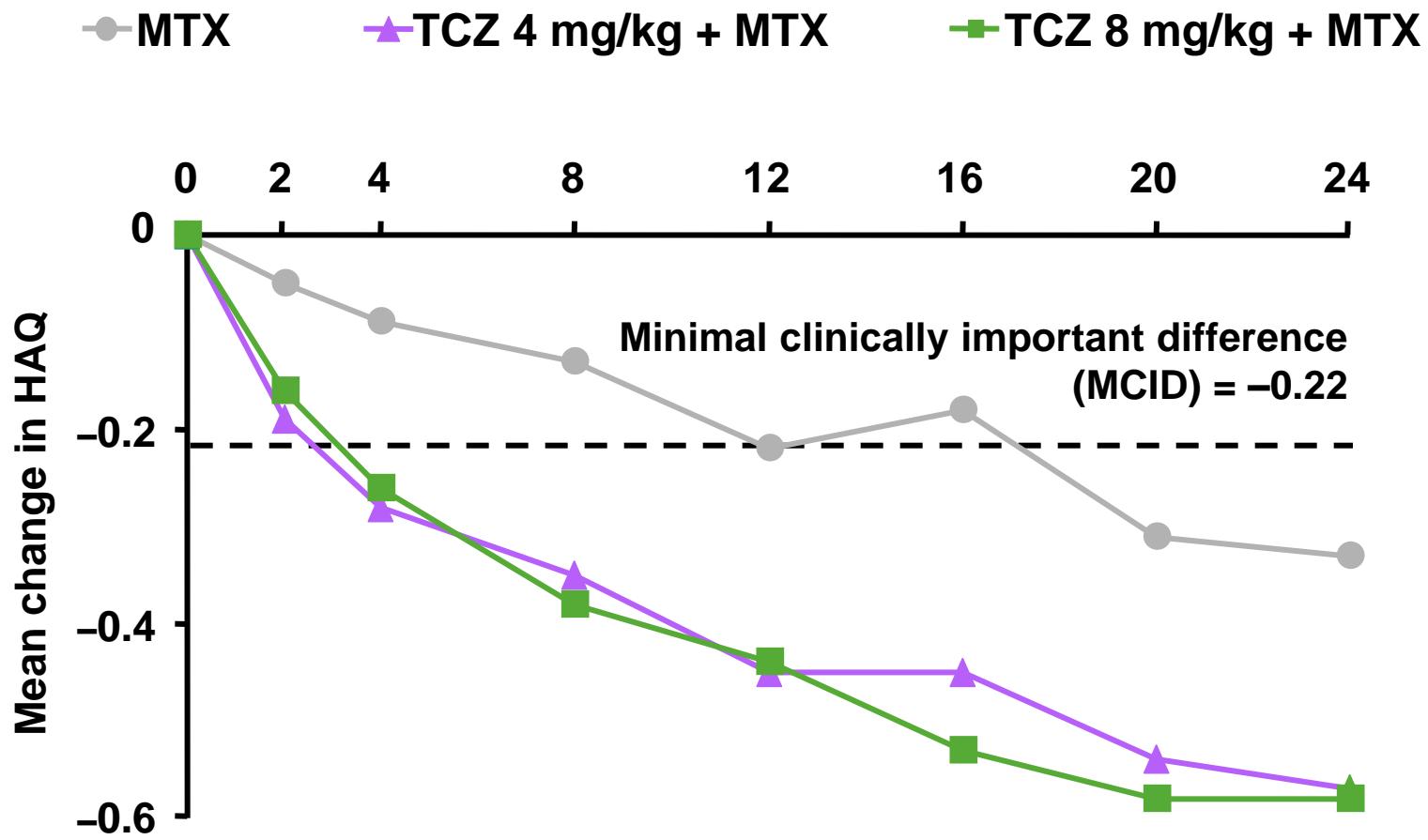
# Ταχεία απάντηση και διατήρηση αποτελεσματικότητας (ACR20)



# Βελτίωση ενεργότητας της νόσου



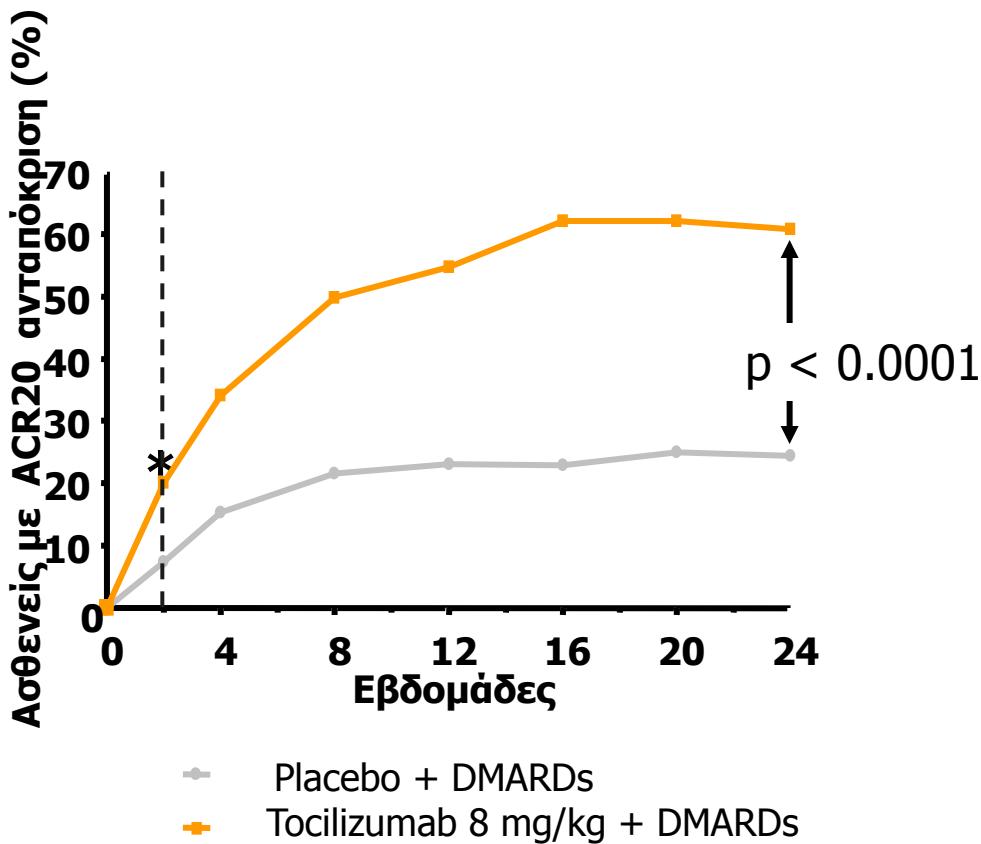
# Βελτίωση ποιότητας ζωής



# ΜΕΛΕΤΗ TOWARD: TOcilizumab in combination With traditional DMARD therapy

- Ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ενεργό RA, με ανεπαρκή απάντηση σε θεραπεία DMARDs
- Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με PBO
  - TCZ + DMARDs vs PBO + DMARDs
- Κύριος τελικός στόχος: απάντηση ACR20 την εβδομάδα 24
- Δευτερεύοντες στόχοι
  - ACR50, ACR70
  - Αλλαγές στον DAS28 και ποσοστό DAS28 υφέσεων
  - Άλλα (HAQ, καταβολή, ...)
- Ασφάλεια
  - Ανεπιθύμητες ενέργειες
  - Εργαστηριακές παράμετροι

## Ταχεία απάντηση και διατήρηση αποτελεσματικότητας (ACR20)



# ΜΕΛΕΤΗ RADIATE: Research on Actemra Determining effIcacy after Anti-TNF failurEs

- Ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ενεργό RA, με ανεπαρκή απάντηση σε έναν ή περισσότερους αντι-TNF
  - Διακοπή ανταγωνιστών TNF 2 εβδομάδες (etanercept) ή 8 εβδομάδες (infliximab, adalimumab) πριν την έναρξη της θεραπείας
  - Διακοπή όλων των DMARDs πλην MTX
- Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη
  - TCZ + MTX vs PBO + MTX
- **Κύριος τελικός στόχος:** απάντηση ACR20 την εβδομάδα 24
- Δευτερεύοντες στόχοι
  - ACR50, ACR70
  - Αλλαγές στον DAS28 και ποσοστό DAS28 υφέσεων
- Ασφάλεια
  - Ανεπιθύμητες ενέργειες, λοιμώξεις, αντιδράσεις κατά την έγχυση.

# ΜΕΛΕΤΗ AMBITION: Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy

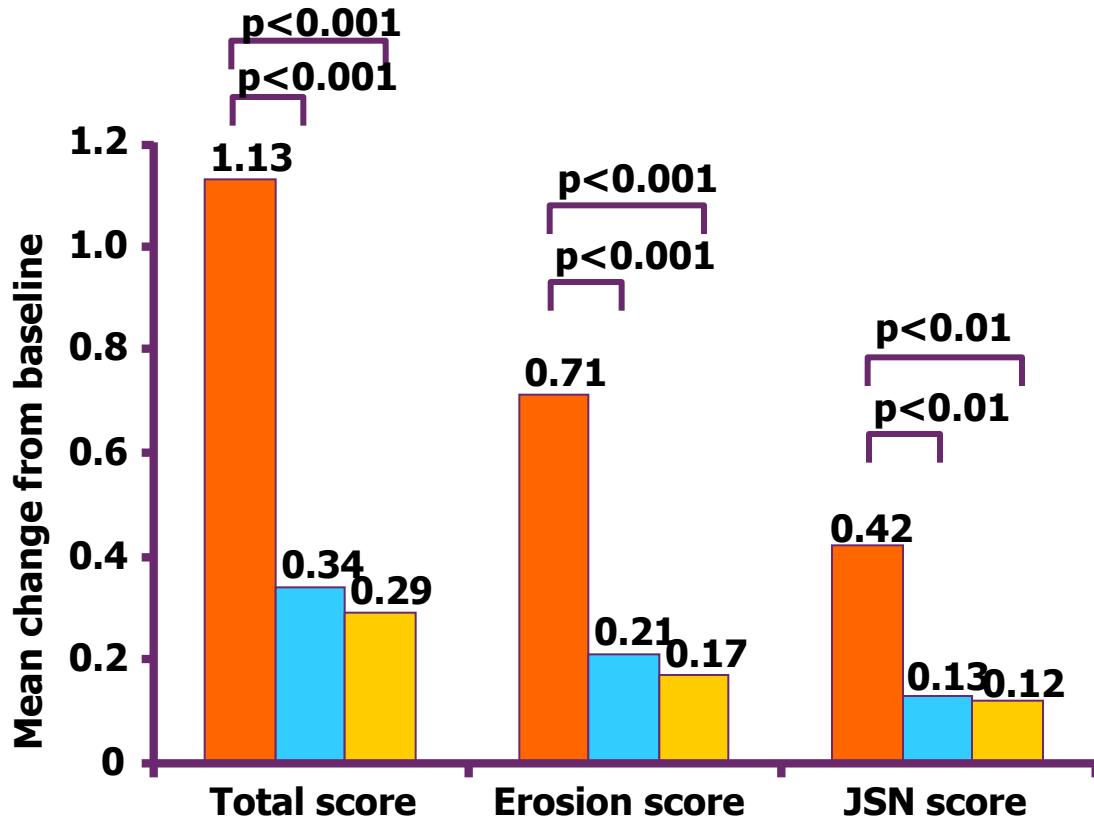
- Ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ενεργό PA
  - Ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει MTX ή δεν έχουν λάβει MTX  $\geq 6$  μήνες.
  - Δεν συμπεριλαμβάνει ασθενείς που έχουν αποτύχει σε θεραπεία DMARDs ή αντί-TNF
- Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη
  - TCZ + PBO vs PBO + MTX
- **Κύριος τελικός στόχος:** υπεροχή του TCZ (ACR20) έναντι της MTX την εβδομάδα 24
- Δευτερεύοντες στόχοι
  - ACR50, ACR70
  - Αλλαγές στον DAS28 και ποσοστό DAS28 υφέσεων, ανταποκρίσεις EULAR
  - HAQ, FACIT-Fatigue και SF-36
- Ασφάλεια
  - Ανεπιθύμητες ενέργειες, εργαστηριακές παράμετροι

# ΜΕΛΕΤΗ LITHE: Tocilizumab Safety and THE Prevention of Structural Joint Damage

- Ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ενεργό PA, με ανεπαρκή απάντηση στη MTX
  - Οι ασθενείς μπορεί να είχαν πάρει αντι-TNF-α ανταγωνιστές, αλλά να μην είχαν διακόψει λόγω αποτυχίας
  - Διακοπή όλων των DMARDs πλην MTX
- Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη
  - TCZ + MTX vs PBO + MTX
- Κύριοι στόχοι
  - Να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με tocilizumab έναντι placebo, σε συνδυασμό με MTX
    - Περιορισμός σημείων και συμπτωμάτων σε διάστημα 6 μηνών
    - Πρόληψη δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε διάστημα 12 μηνών (με επιβεβαίωση στους 24 μήνες)
    - Βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας σε διάστημα 12 μηνών (με επιβεβαίωση στους 24 μήνες)
  - Να εκτιμηθεί η ασφάλεια του tocilizumab έναντι του placebo, σε συνδυασμό με MTX

# Αναστολή της ακτινολογικής βλάβης την εβδομάδα 52

■ Placebo + MTX ■ TCZ 4 mg/kg + MTX ■ TCZ 8 mg/kg + MTX



# Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ανεπιθύμητες ενέργειες ~50% ασθενών (ήπιες ή μέτριας βαρύτητας)
  - Δεν είναι δοσοεξαρτώμενες
- Αντιδράσεις κατά την έγχυση ήπιες και παροδικές
- Μικρό ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας παρατηρήθηκαν μόνο σε μικρές δόσεις και σε μονοθεραπεία

*Nishimoto N et al. Arthritis Rheum 2004;50:1761–9  
Maini RN et al. Arthritis Rheum 2006; 54:2817–29  
Nishimoto N et al. Ann Rheum Dis 2007;66:1162-7*

## Σοβαρές λοιμώξεις

Infections and infestations	Control	TCZ
Total patients n (%)	6 (4.1)	12 (7.6)
Pneumonia	2 (1.4)	3 (1.9)
Upper respiratory tract infection	1 (0.7)	2 (1.3)
Cellulitis	–	2 (1.3)
Gastroenteritis	3 (2.1)	1 (0.6)
Herpes zoster	1 (0.7)	1 (0.6)
Herpes simplex	–	1 (0.6)
Perianal abscess	–	1 (0.6)
Sepsis	1 (0.7)	–
Unidentified infection	–	1 (0.6)

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Παροδική αύξηση ηπατικών ενζύμων (ALT) 10%
- Αύξηση λιπιδίων 20-40% (χοληστερόλη, HDL, τριγλυκερίδια)
- Παροδική ουδετεροπενία
- Anti-tocilizumab αντισώματα < 2%

Nishimoto N et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761–9  
Maini RN et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2817–29  
Nishimoto N et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7

# Μεταβολές στη χοληστερόλη

End of treatment LDL-cholesterol level

