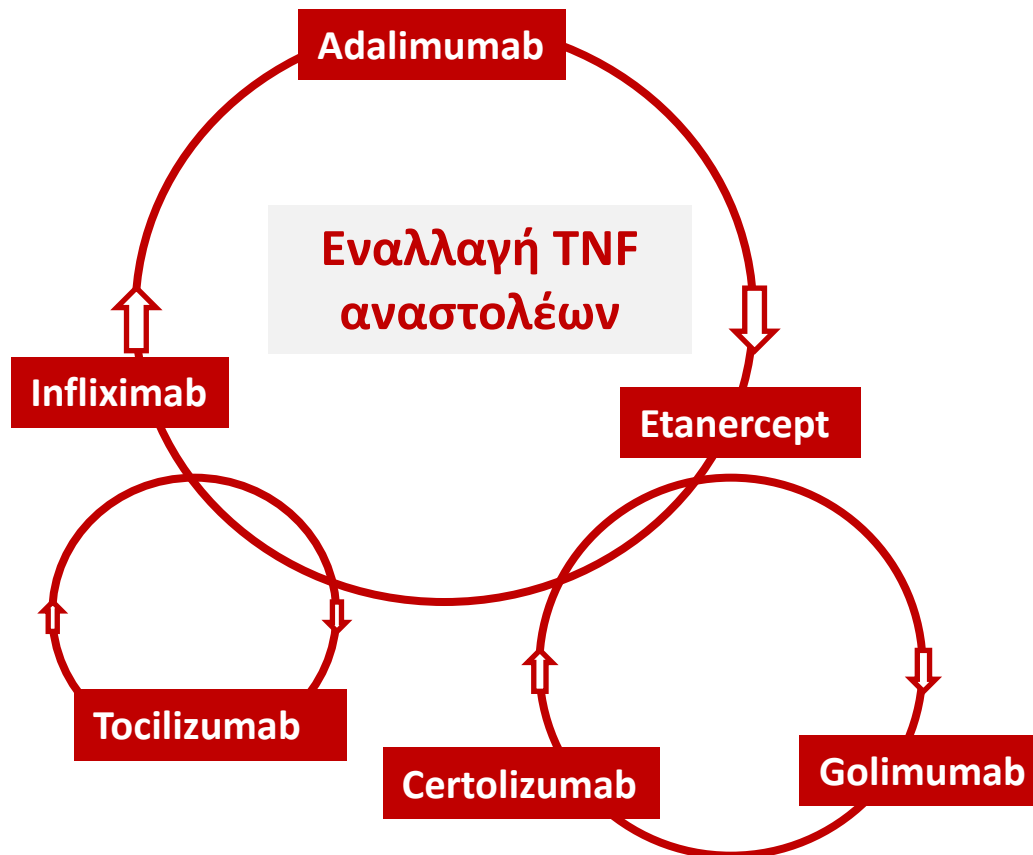


Αλλαγή παράγοντα του ιδίου τύπου βιολογικής θεραπείας

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Θεραπευτικές στρατηγικές μετά την αποτυχία της βιολογικής θεραπείας στη ΡΑ



Επιλογή άλλου τύπου βιολογικής θεραπείας

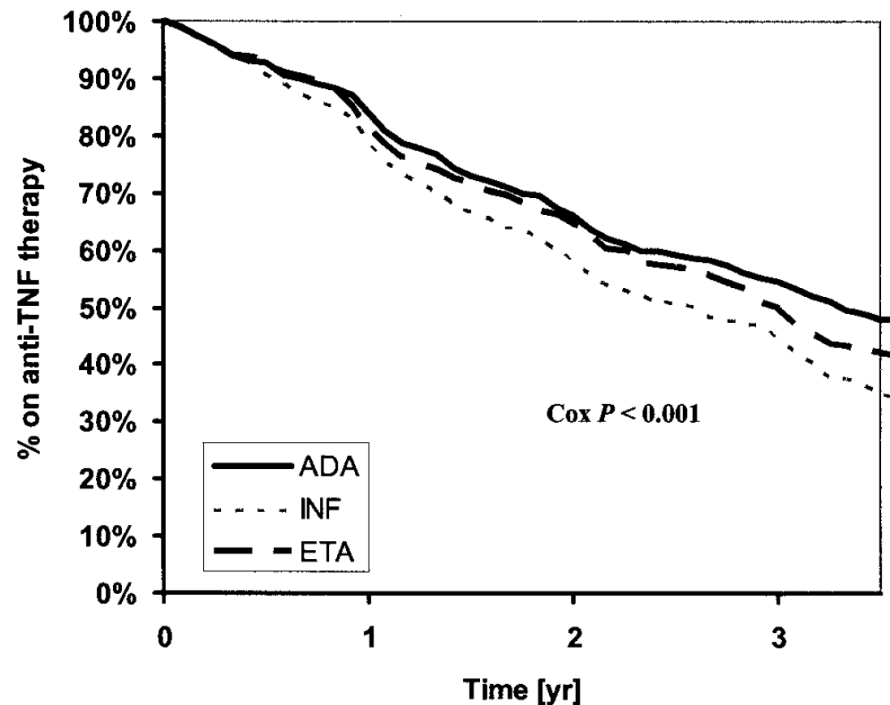
- Rituximab
- Abatacept
- Tocilizumab
- Anakinra

Αίτια διακοπής του αντι-TNF βιολογικού παράγοντα

- Αρχική αναποτελεσματικότητα
- Δευτερογενής αναποτελεσματικότητα
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Αντίδραση έγχυσης
 - Ανάπτυξη TB
 - Εμφάνιση σοβαρής λοίμωξης
 - Εμφάνιση νεοπλασίας
 - Εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων
- Άλλα αίτια (αλλαγή τόπου κατοικίας, επιθυμία ασθενούς, μακροχρόνια ύφεση, επιθυμία εγκυμοσύνης, κ.α.)

Μακροχρόνια επιβίωση της αγωγής με αντι-TNF παράγοντες

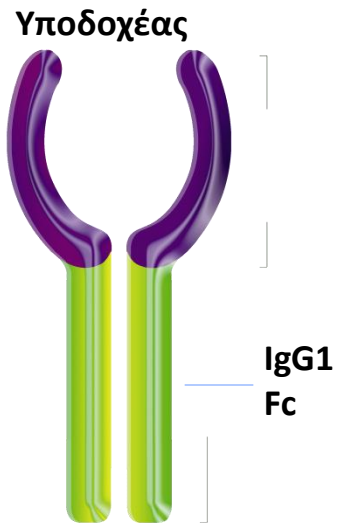
Σε 803 περιπτώσεις
διακόπηκε η αντι-TNF
αγωγή:
309 με etanercept,
249 με infliximab, και
245 με adalimumab



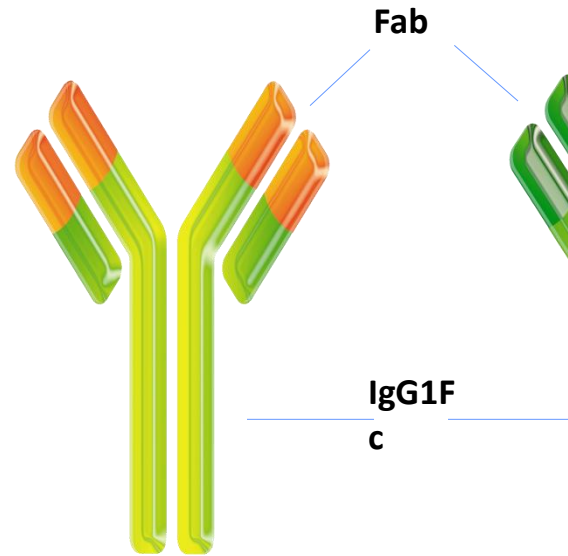
Το μόνο αίτιο διακοπής που διαφοροποιεί τους 3 παράγοντες είναι η αντίδραση έγχυσης ή η αλλεργική αντίδραση στο infliximab (50 ασθενείς, 23.9%, $p < 0.001$)

Οι αντί-TNF παράγοντες

Etanercept



Infliximab



Adalimumab



Χιμαιρικό

Ανθρώπινο

Ανασυνδυασμένη
πρωτεΐνη σύντηξης
υποδοχέα/Fc IgG1

Μονοκλωνικό
αντίσωμα

Διαφορές μεταξύ αντί-TNF παραγόντων

- Αναστολή λεμφοτοξίνης (etanercept μόνο)
- Λύση κυττάρων που εκφράζουν μεμβρανικό TNF (infliximab)
- Χρόνος ημιζωής (μέρες)
 - (etanercept: 4,8 - infliximab: 8-9,5 - adalimumab: 10-15)
- Διαφορετική φαρμακοκινητική:
 - Τρόπος χορήγησης
 - σχετικά σταθερές συγκεντρώσεις (etanercept, adalimumab)
 - αρχικά πολύ ψηλές και μετά χαμηλές συγκεντρώσεις (infliximab)
 - Ισχύς σύνδεσης με τον TNF
- Διαφορά κλινικής αποτελεσματικότητας σε v. Crohn, ραγοειδίτιδα
- Παραγωγή αντισωμάτων κατά:
 - Infliximab 8-50%
 - Etanercept <3%
 - Adalimumab (+MTX) 1%, (-MTX) 12%
 - Golimumab 3%

Τα δεδομένα των μελετών για εναλλαγή αντι-TNF παραγόντων

Μελέτες (τυχαιοποιημένες ή μη) και
όχι registries

Εναλλαγή από Infliximab σε Etanercept

Ανοικτές Μελέτες Παρατήρησης (*observational, open-label studies*)

	<i>n</i>	Λόγος αλλαγής θεραπείας		Ανταπόκριση	
		ΑΕ	Αναποτελεσματικότητα	DAS28 ↓	ACR20 / 50 / 70
Brocq 2002	8	1	6		62,5%
Ang 2003	5	3	2	Η ανταπόκριση στο ένα δεν σχετίζεται με την ανταπόκριση στο άλλο	
v. Vollenhoven 2003 (STURE)	13	11	2	4,1→3,6	ACR-N: Infl=Etan
Sanmari 2004 Gomez-Puerta 2004	14	2	12 (2ο παθής)	5,63→4,3	
Favalli 2004	14	6	8	6,1→4,7	85,7%
Haraoui 2004	25	3	19		64 / 23 / 5
Bingham 2005	129	0	19 (1ο παθής) 110 (2ο παθής)	6,7→4,9	47%
Cantini 2005	15 infl 7 ada	7	15	5,3→2,87	57%
Buch 2007	95	23	34 (1ο παθής) 38 (2ο παθής)	67% 56%	42 / 30 / 15 34 / 21 / 14
ΣΥΝΟΛΟ	325				

Εναλλαγή από Etanercept σε Infliximab

Ανοικτές Μελέτες (*open-label studies*)

	n	Λόγος αλλαγής θεραπείας		Ανταπόκριση	
		ΑΕ	Αναποτελεσματικότητα	DAS28	ACR20
Brocq 2002 ¹	6	2	13 (1ο παθής) 1 (2ο παθής)		50%
Ang 2003 ¹	24	10	12	Η ανταπόκριση στο ένα δεν σχετίζεται με την ανταπόκριση στο άλλο	
v. Vollenhoven 2003 ¹ (STURE)	18	2	14	5,2→3,6	67%
Yazici 2004	21	;	;	Χωρίς αποτέλεσμα	
Favalli 2004 ¹	1		1		100%
Hansen 2004	20	1	17	Etanercept naïves = Etanercept failures	
Furst 2005 ²	13	0	13	Βελτίωση	
ΣΥΝΟΛΟ	103				

¹ Ανοικτή Μελέτη Παρατήρησης (*observational, open-label study*)

² Τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη (*randomized, open-label study*)

Χορήγηση infliximab σε ασθενείς με RA και ανεπαρκή απάντηση στο etanercept

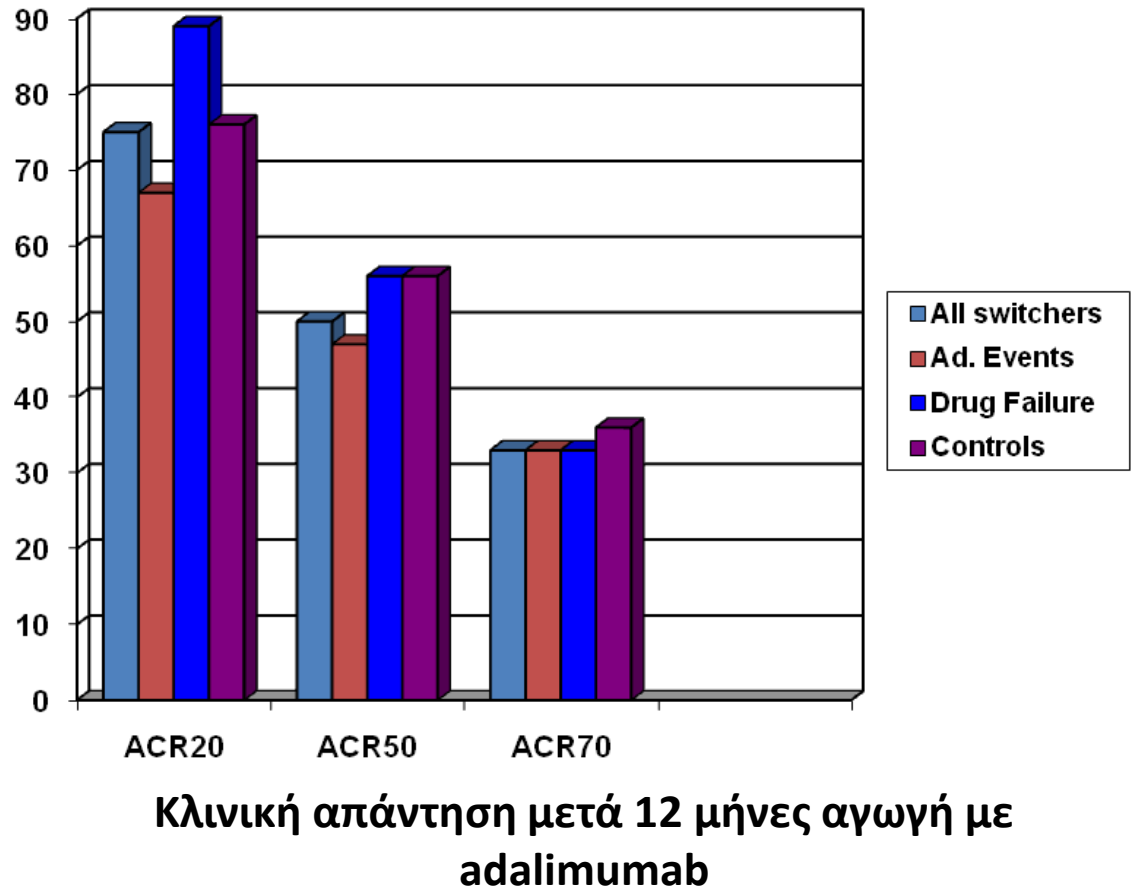
- 28 ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στο etanercept, έλαβαν infliximab σε δόση 3 mg/kg ή συνέχισαν etanercept
- Σε 4 μήνες 62% των ασθενών που άλλαξαν σε infliximab πέτυχαν ACR 20 απάντηση σε σύγκριση με 29% που παρέμειναν στο etanercept
- Μείωση 30.8% στο DAS28 παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν infliximab, σε σύγκριση με 16.0% στους ασθενείς με etanercept
- 38% των ασθενών που άλλαξαν σε infliximab πέτυχαν μείωση του HAQ-score (>0.4), σε σύγκριση με 0% που παρέμειναν στο etanercept

Εναλλαγή από Etanercept ή Infliximab σε Adalimumab Ανοικτές Μελέτες Παρατήρησης

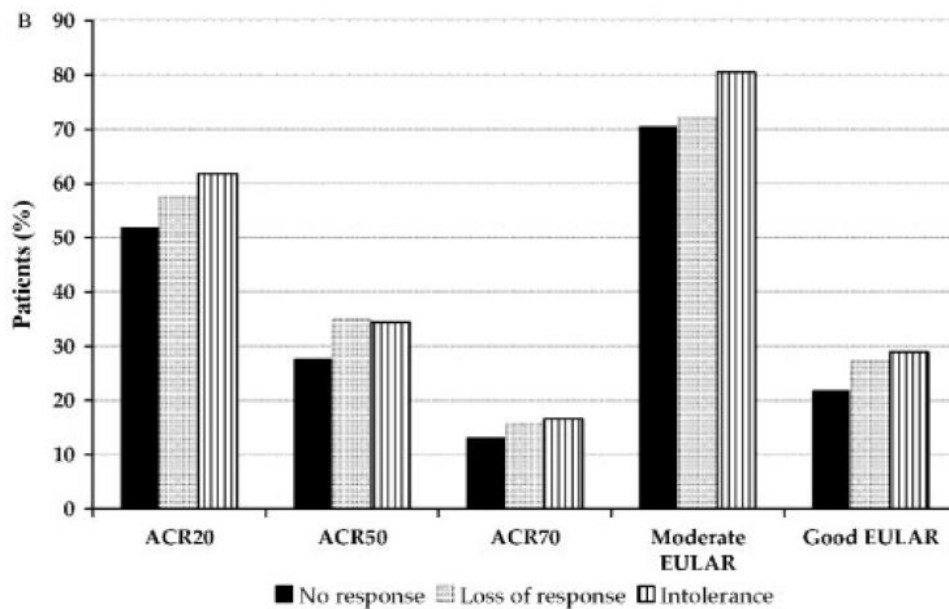
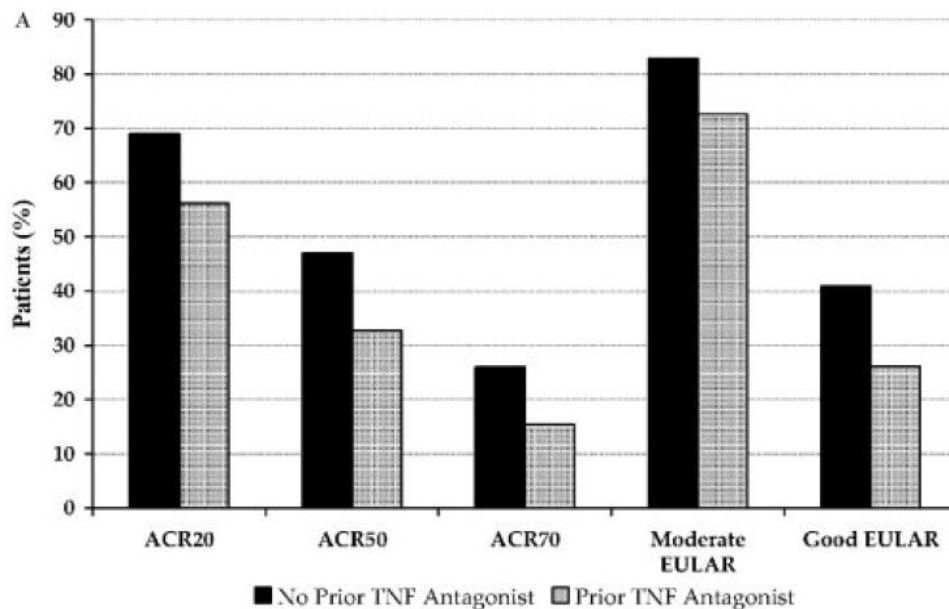
	<i>n</i>	Λόγος αλλαγής θεραπείας		Ανταπόκριση	
		ΑΕ	Αναποτελεσματικότητα	DAS28	ACR20
Wick 2005 (STURE)	36	0	36 (2ο παθής)	5,2-5,7→3,5-4,2	62,5%
Van der Bijl 2005	37	5	13 (1ο παθής) 19 (2ο παθής)	-1,6	49%
Nikas 2006	24	16	9	5,6→3,2	75%
Bombardieri 2007 (ReAct)	899	160	171 (1ο παθής) 260 (2ο παθής) 228 (αδιευκρίνιστος)	6,3→4,4	60%
ΣΥΝΟΛΟ	916				

Αλλαγή από Infliximab σε Adalimumab

- 24 ασθενείς με RA που διέκοψαν το infliximab
- Αγωγή με adalimumab 12 μήνες
- Αποτελέσματα σύγκρισης με ομάδα ελέγχου 25 άλλων ασθενών με RA που έλαβαν adalimumab χωρίς προηγηθείσα αντι- TNF αγωγή



Τα δεδομένα της REACT



Χορήγηση adalimumab σε ασθενείς με RA με προηγούμενη ή μη αποτυχία αντι-TNF αγωγής

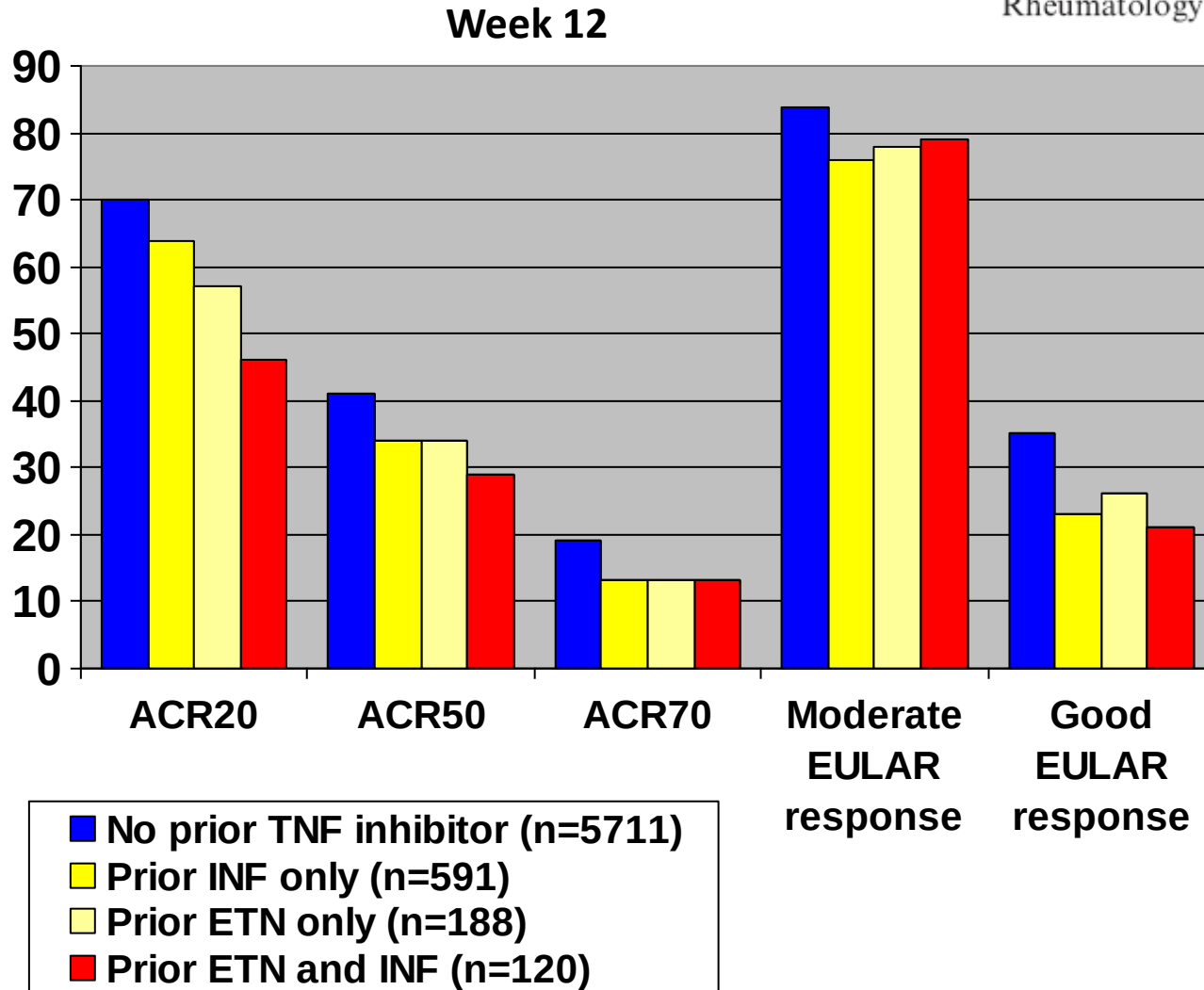
899 ασθενείς με RA που είχαν λάβει αντι-TNF αγωγή τέθηκαν σε αγωγή με adalimumab:

- 60% είχαν ACR20 απάντηση
- 76% είχαν μέτρια ή καλή απάντηση κατά EULAR
- δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση των λοιμώξεων σε σύγκριση με τους αντι-TNF παρθένους ασθενείς

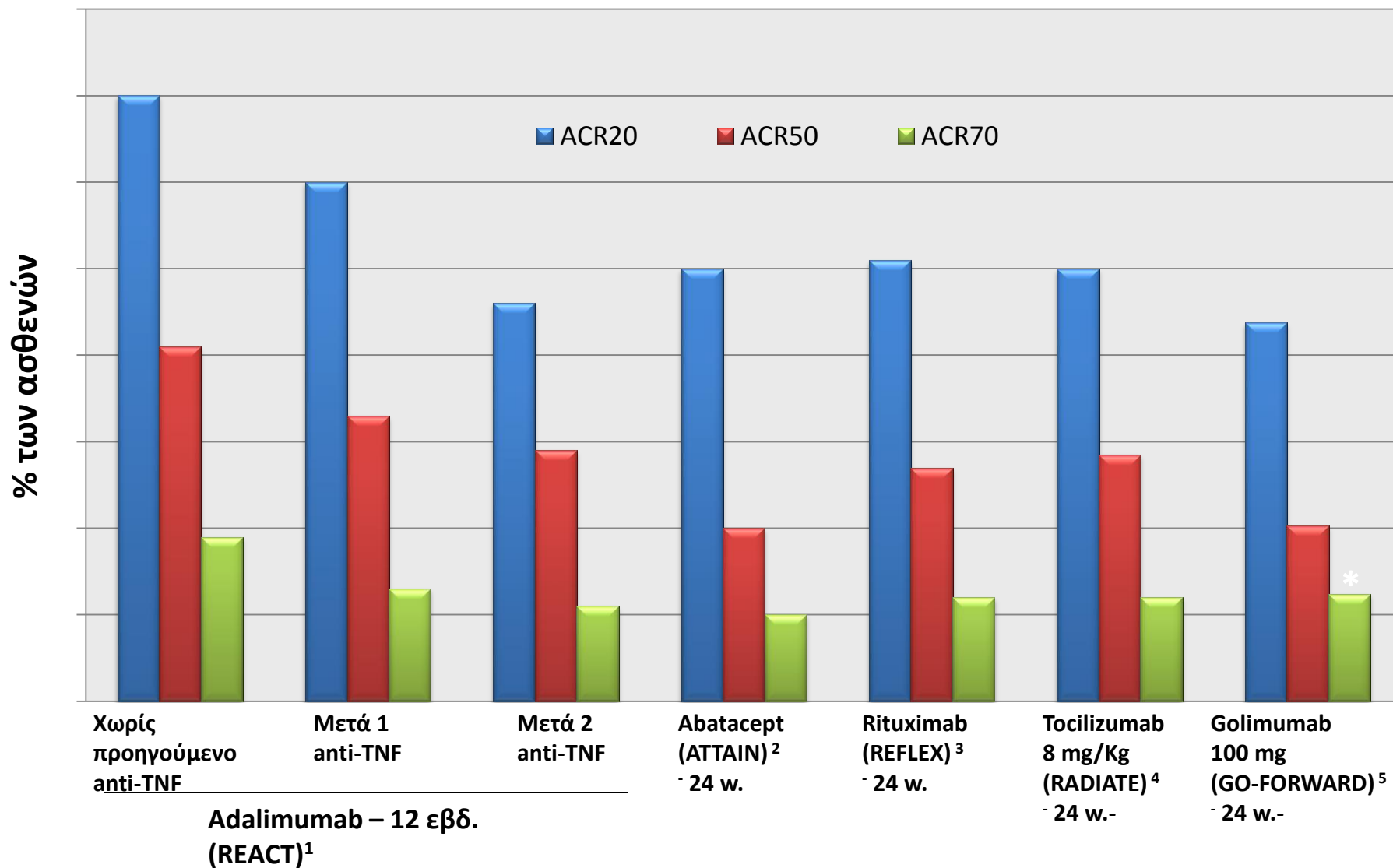
Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice

S. Bombardieri, A. A. Ruiz¹, P. Fardellone², P. Geusens³, F. McKenna⁴, K. Unnebrink⁵, U. Oezer⁵, S. Kary⁵, H. Kupper⁵ and G. R. Burmester⁶ on behalf of the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) Study Group

Rheumatology 2007;46;1191–1199



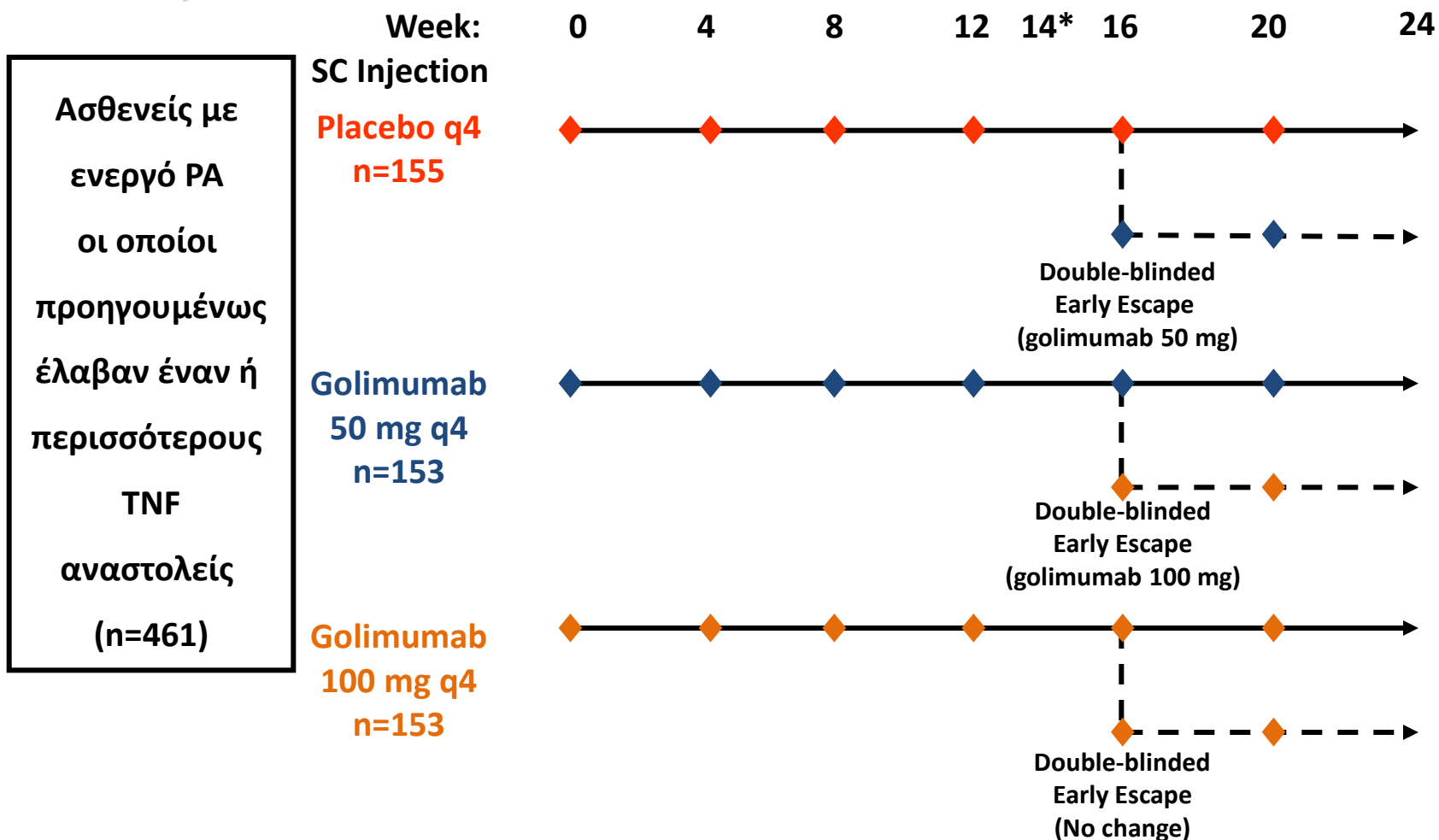
Σύγκριση της απάντησης κατά ACR 20/50/70



1.- Bombardieri S, et al. Rheumatology (Oxford). 2007 ;46(7):1191-9. 2.- Genovese MC, et al. N Engl J Med. 2005 ;353(11):1114-23. 3.-Cohen SB, et al. Arthritis Rheum. 2006 ;54(9):2793-806. 4.- Emery P, et al. Ann Rheum Dis. 2008 ;67(11):1516-23. 5.- Smolen J, et al. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl II):50. *- Datos a 16 semanas: Kay J, et al. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):964-75.

Η μελέτη GO-AFTER: Σχεδιασμός

Μελέτη φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, με 3 σκέλη



*Primary Endpoint - ACR20 Response at Week 14

Προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία

Ασθενείς %

Προηγούμενος αντι- TNF παράγοντας

Adalimumab	48
------------	----

Etanercept	48
------------	----

Infliximab	47
------------	----

Αριθμός προηγούμενων αντι- TNF

1	66
---	----

2	25
---	----

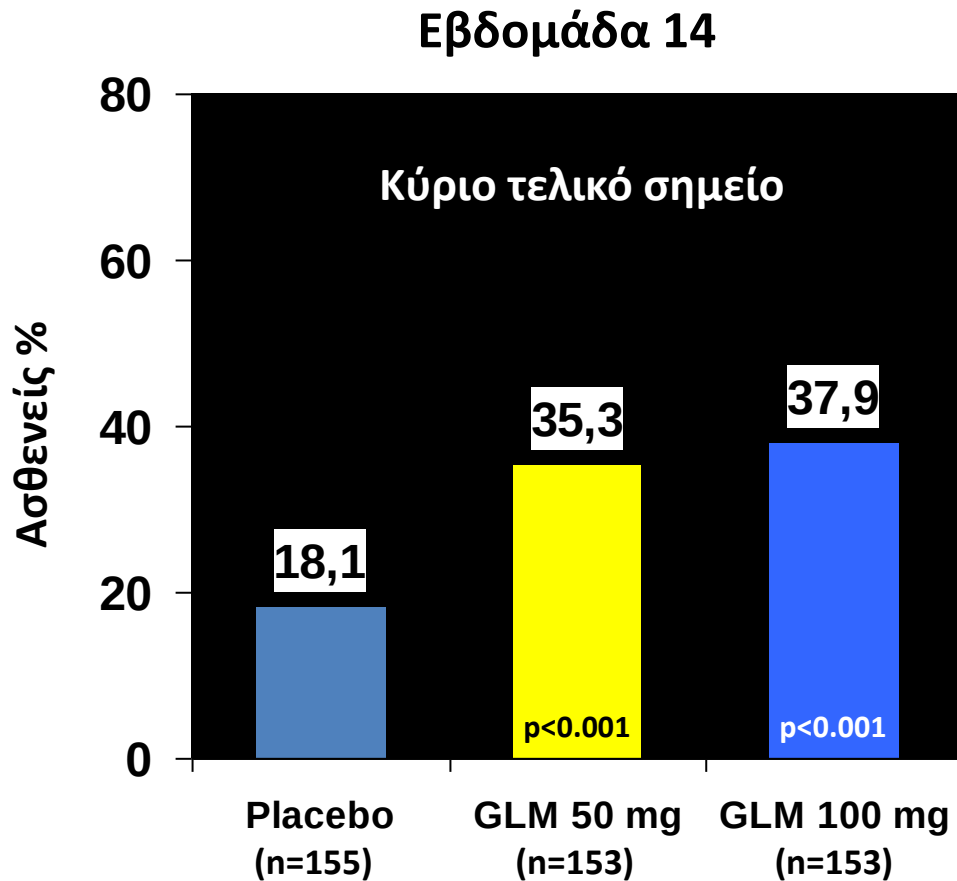
3	9
---	---

Λόγος διακοπής προηγούμενου αντι-TNF

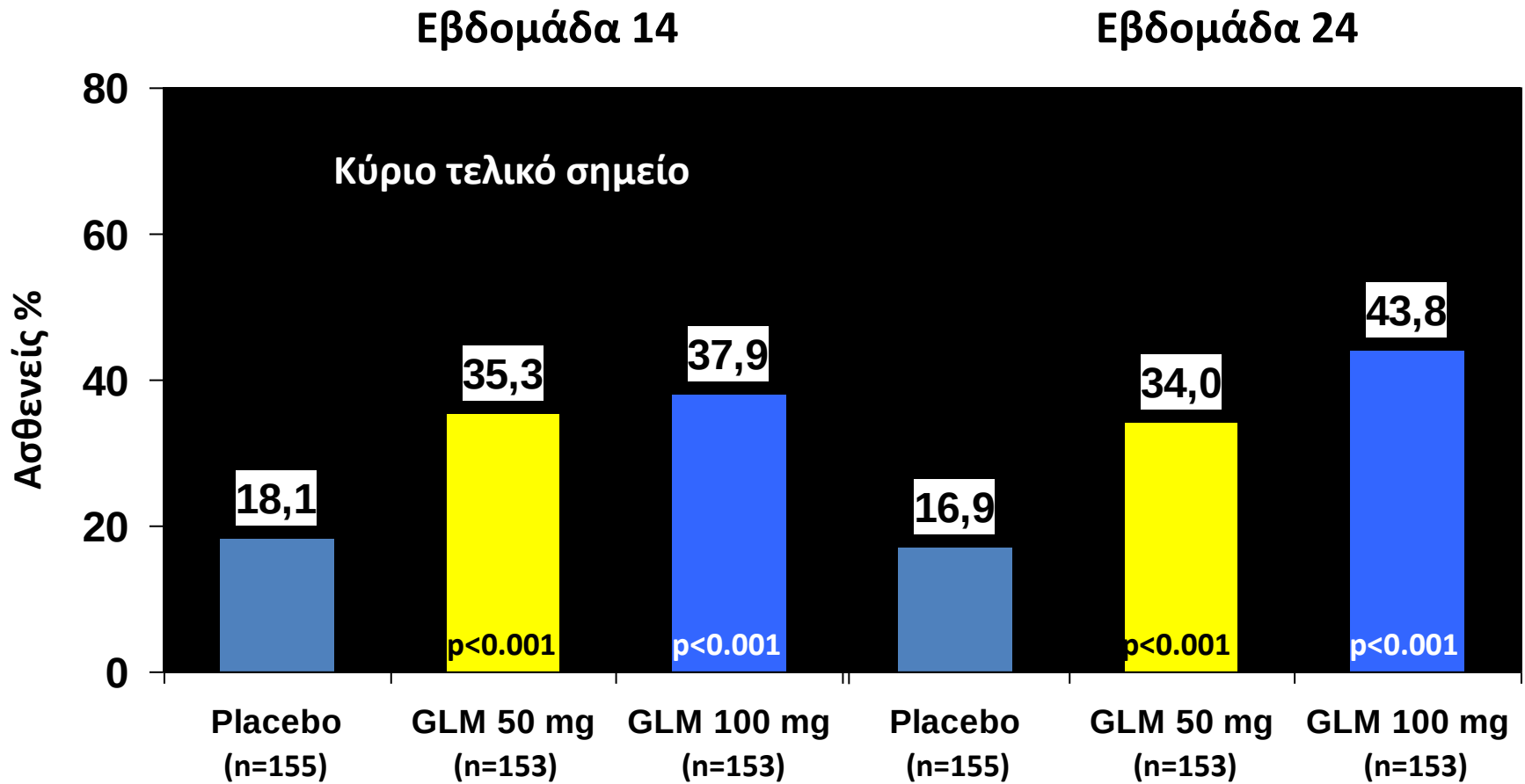
Απώλεια αποτελεσματικότητας	58
-----------------------------	----

Άλλη αιτία	56
------------	----

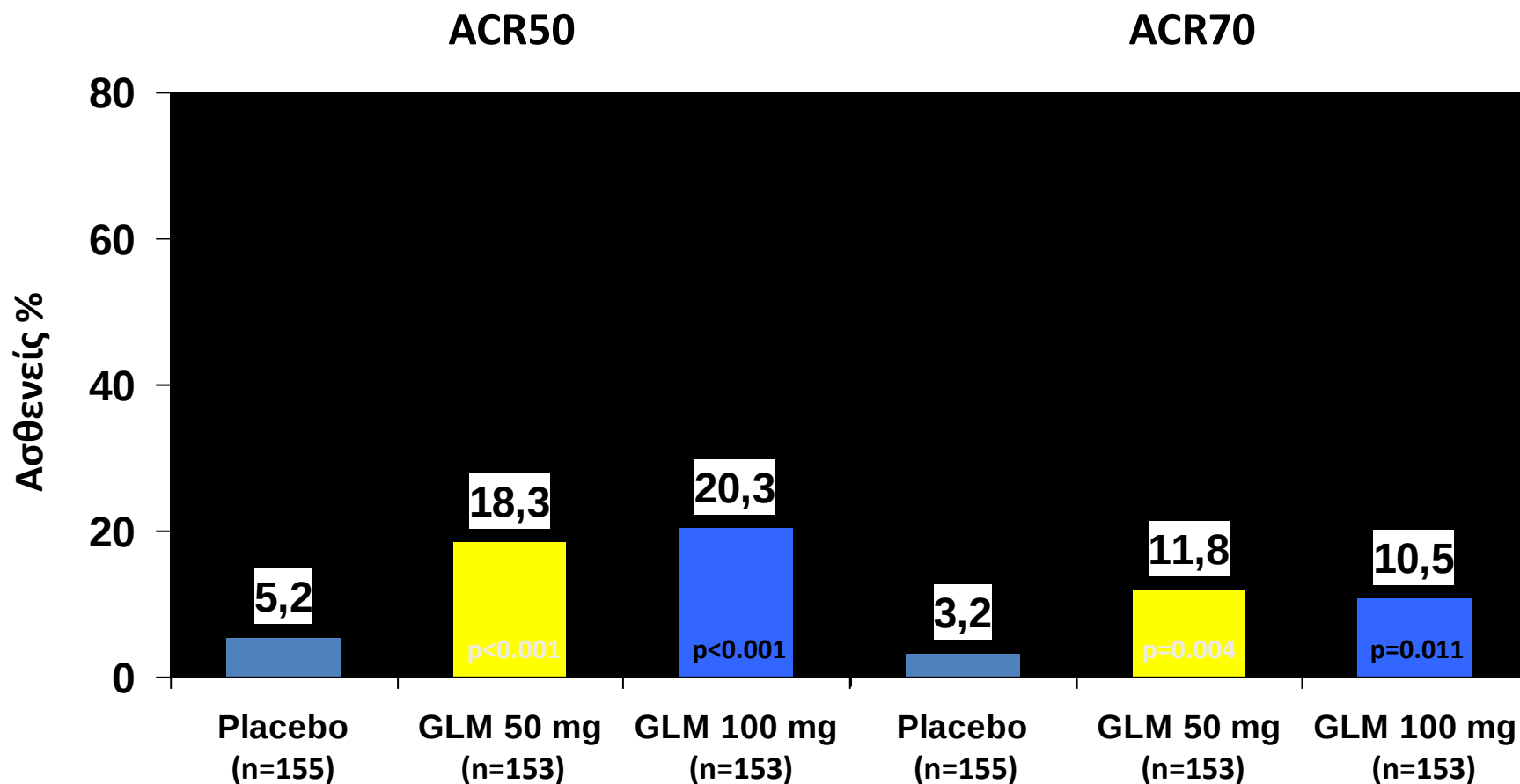
ACR20 την εβδομάδα 14 και 24



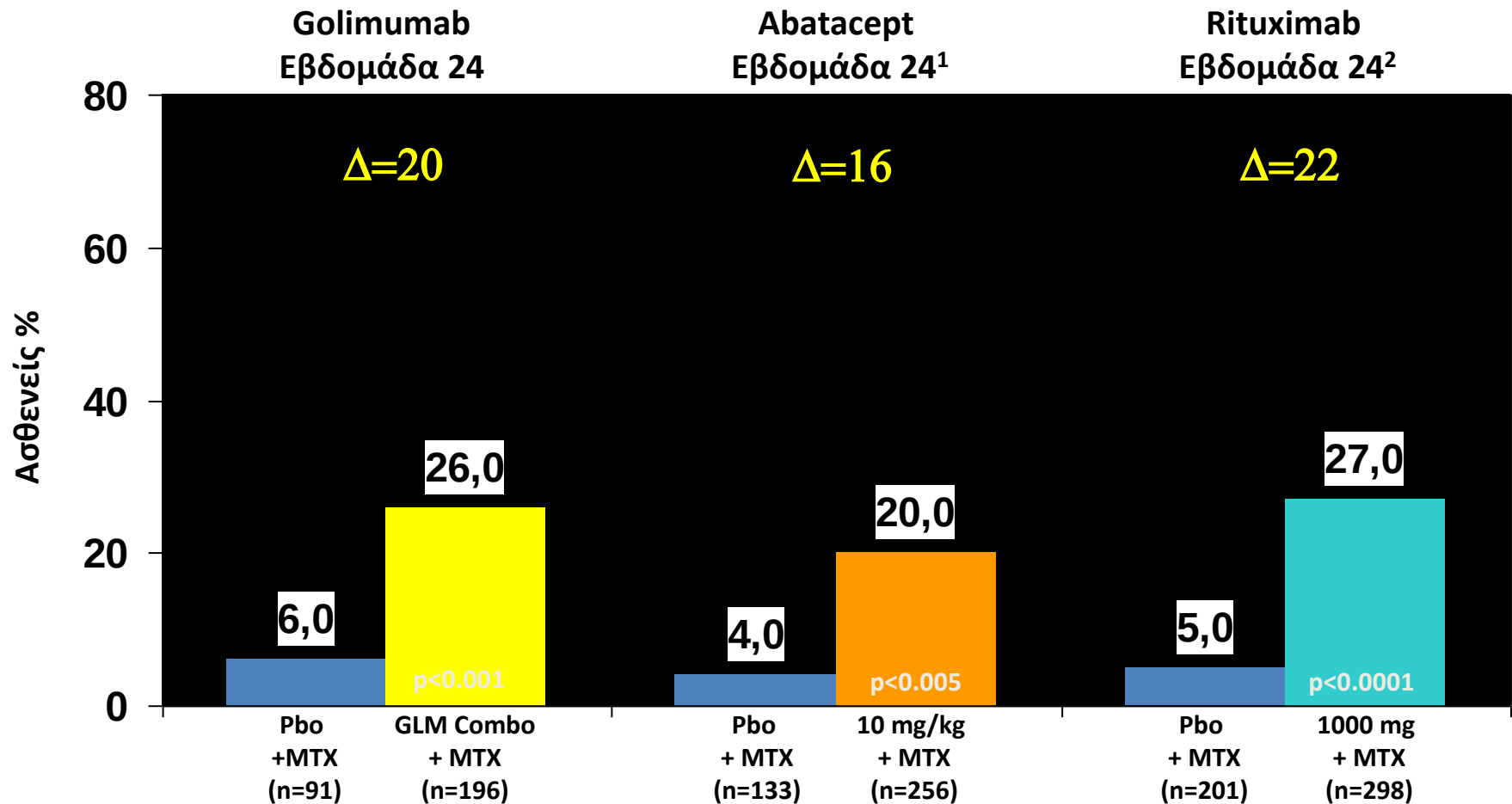
ACR20 την εβδομάδα 14 και 24



ACR50 και ACR70 απάντηση την εβδομάδα 24



ACR50 απάντηση την εβδομάδα 24 συγκρινόμενη με άλλους βιολογικούς + MTX



¹Genovese MC, et al. ACR 2005. Abstract 277.

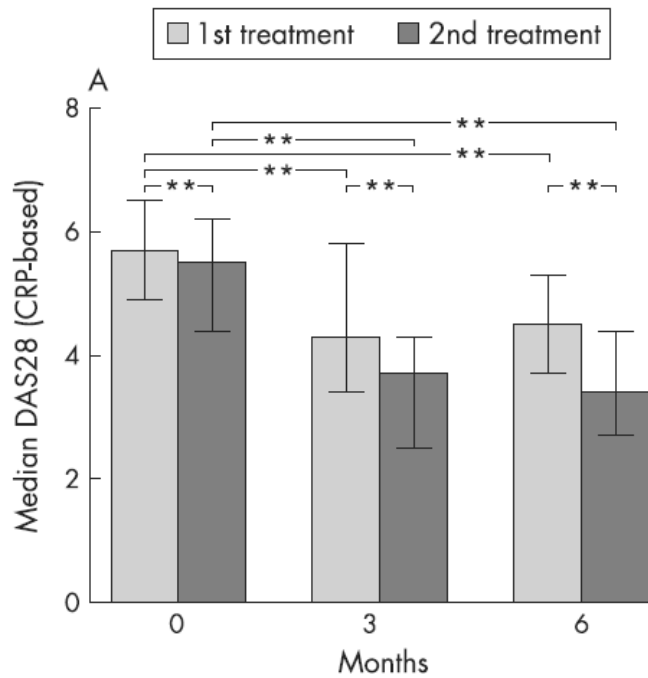
²Cohen SB, et al. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-2806. (92% of patients had inadequate efficacy of anti-TNF).

Μελέτη RESTART: έναρξη IFL σε ασθενείς με RA μετά αποτυχία άλλου αναστολέα του TNF

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την έναρξη	Όλοι οι ασθενείς n=197
Ηλικία (διάμεση τιμή)	54±12.2
Διάρκεια νόσου	6.8 ±6.6
Διογκωμένες/ ευαίσθητες αρθρώσεις	17.4±10.5/30.2±16.9
DAS28 (ΤΚΕ)	6.2±1.0
Ανταπόκριση την εβδομάδα 10	
EULAR (PEP)	50.3%
Μείωση του DAS28	1.1
Βελτίωση του HAQ	0.17

Υπάρχει διαφοροποίηση στην αποτελεσματικότητα του δεύτερου ανάλογα με το αίτιο διακοπής του πρώτου αντι-TNF παράγοντα;

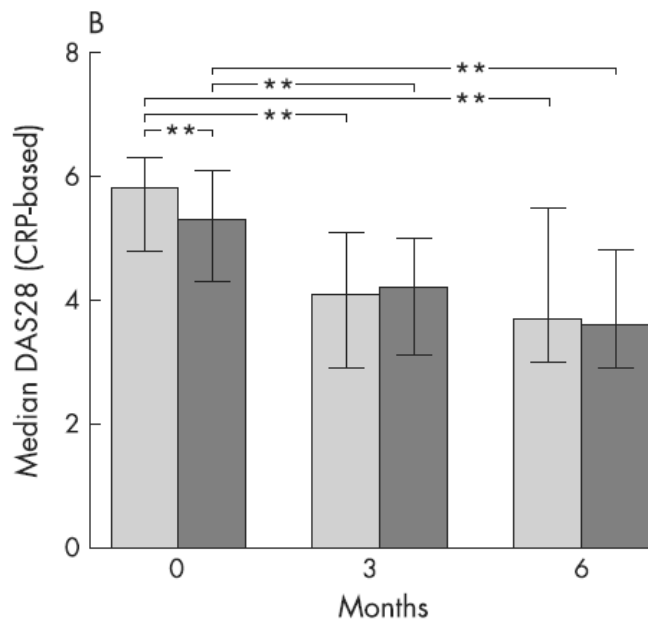
Αλλαγή infliximab με άλλο αντι-TNF παράγοντα σε ασθενείς με ΡΑ



(A) Αλλαγή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (n = 109)

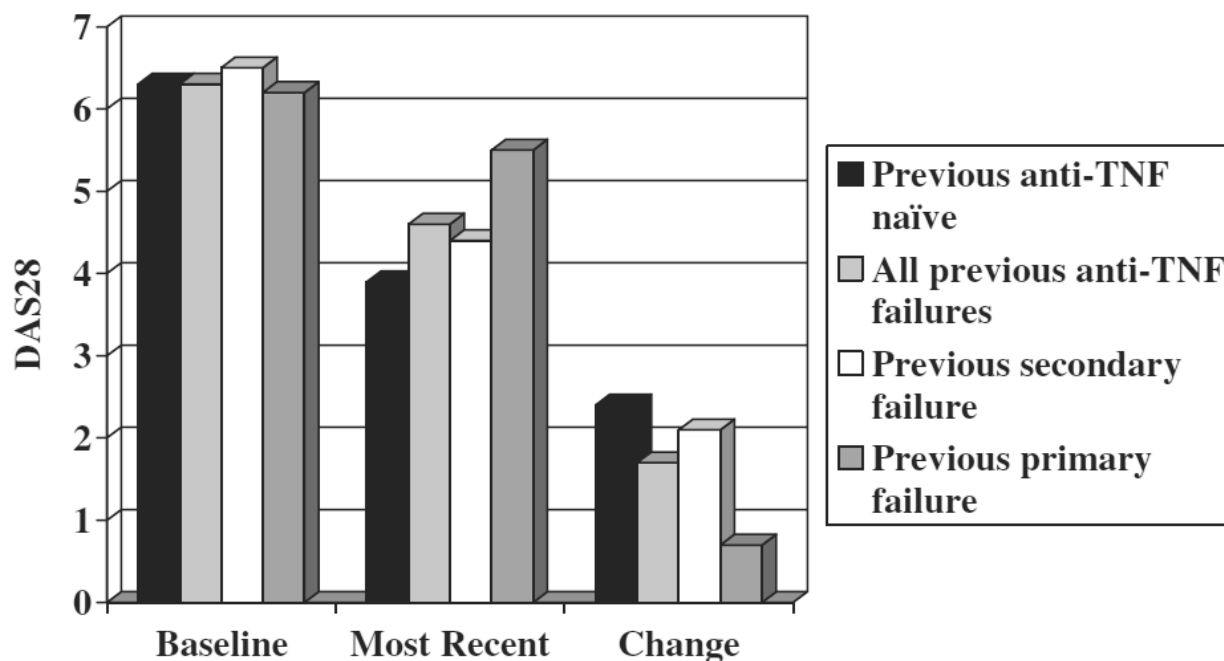
(B) Αλλαγή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας στον 1° βιολογικό παράγοντα (n = 72)

**p , 0.01



Η αλλαγή σε 2° αντι-TNF παράγοντα είναι ωφέλιμη, και περισσότερο σε ασθενείς με αίτιο διακοπής την έλλειψη αποτελεσματικότητας

Χορήγηση adalimumab σε ασθενείς με RA με προηγθείσα ή μη αποτυχία αντι-TNF αγωγής

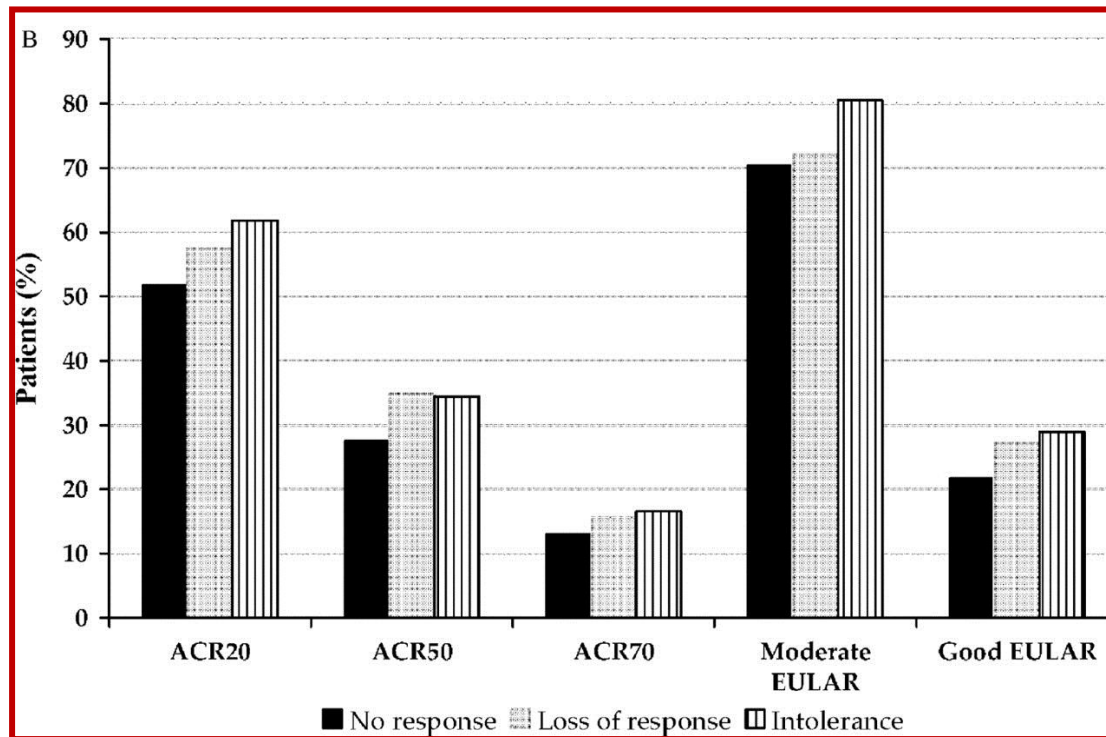


- 65% από τους 29 ασθενείς με προηγθείσα αντι-TNF αγωγή παρουσίασαν θεραπευτική απάντηση κατά EULAR
- Οι ασθενείς με δευτερογενή αναποτελεσματικότητα σε λήψη infliximab παρουσίασαν καλύτερη απάντηση στο adalimumab (77%)

Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice

S. Bombardieri, A. A. Ruiz¹, P. Fardellone², P. Geusens³, F. McKenna⁴, K. Unnebrink⁵, U. Oezer⁵, S. Kary⁵, H. Kupper⁵ and G. R. Burmester⁶ on behalf of the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) Study Group

Rheumatology 2007;46;1191–1199

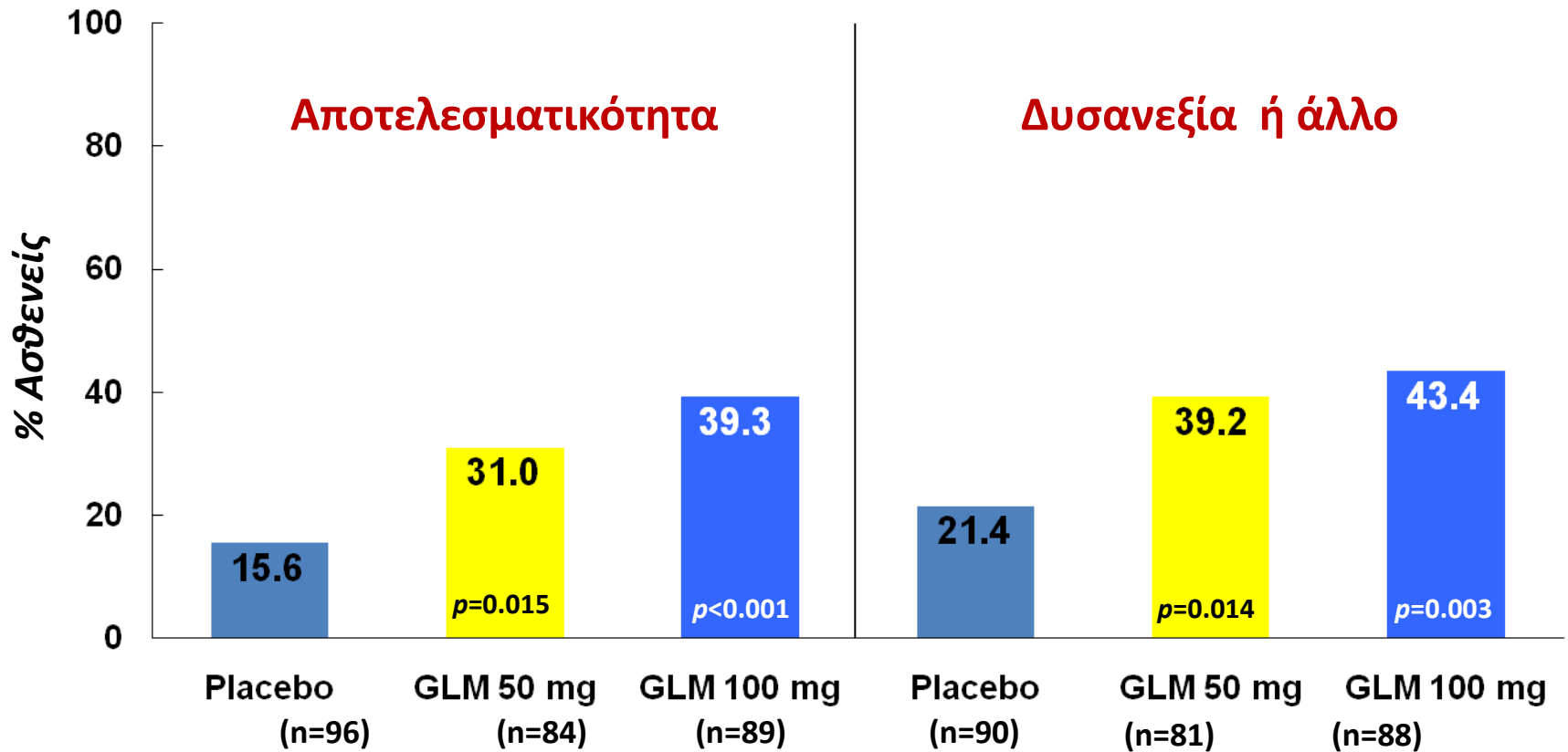


Απάντηση των ασθενών που διέκοψαν τον προηγούμενο αντι-TNF λόγω

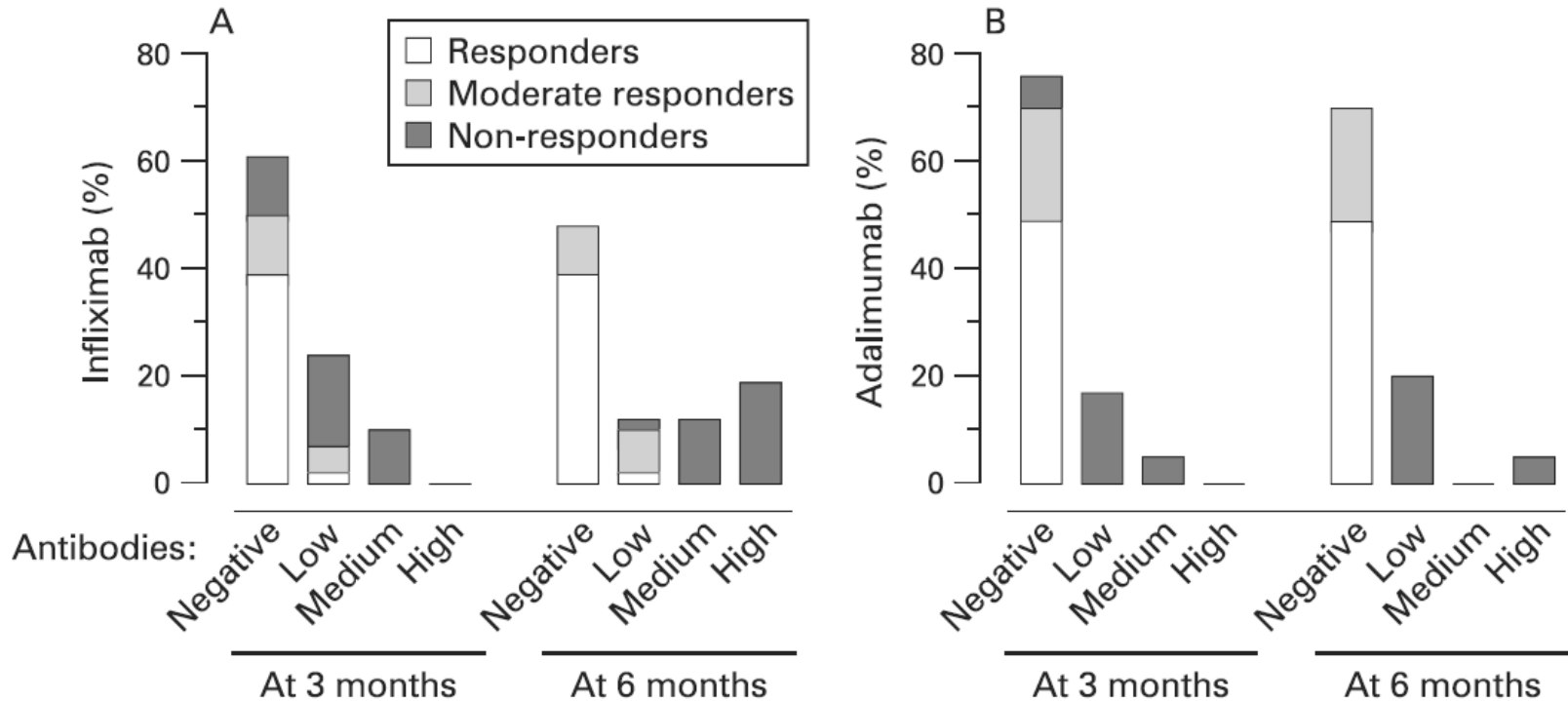
- μη απάντησης (n=195),
- απώλειας αποτελεσματικότητας (n=327),
- μη ανοχής (n=190)

Αποτελεσματικότητα του Golimumab ανάλογα με το αίτιο διακοπής του προηγούμενου αντι-TNF

ACR20 Απάντηση την εβδομάδα 24

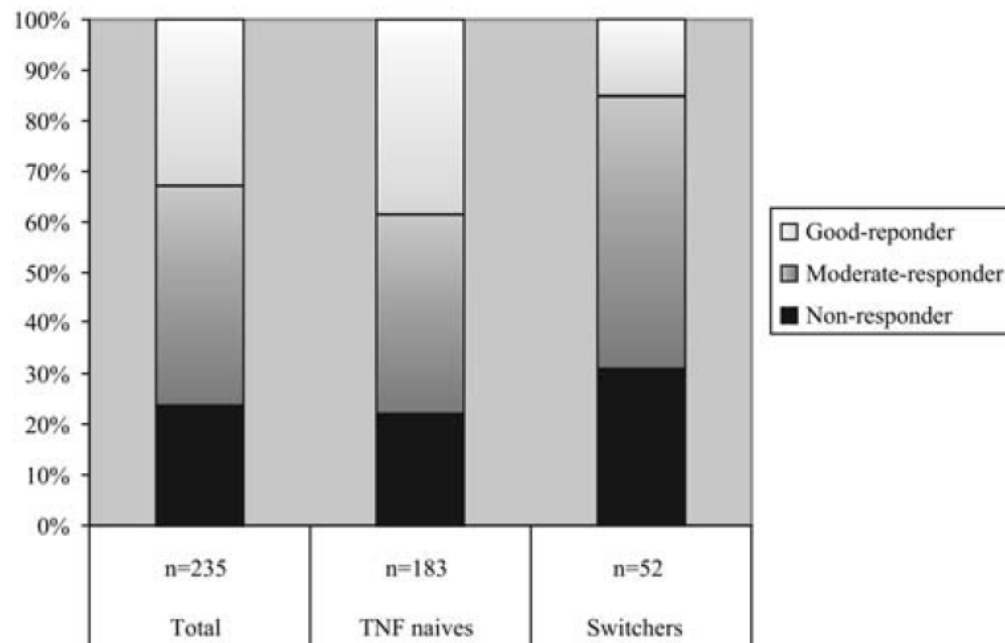


Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων συσχετίζεται με την κλινική απάντηση στο infliximab και adalimumab στη PA



Αντι-infliximab και αντι-adalimumab αντισώματα και θεραπευτική απάντηση στην εναλλαγή των αντι-TNF παραγόντων

33 από τους 52(63%) που άλλαξαν είχαν αντισώματα στο infliximab. Αυτοί ανέπτυξαν πιο συχνά αντι-adalimumab αντισώματα από τους αντι-TNF παρθένους ασθενείς (33% έναντι 18%).



- Η διαφορά ΔDAS28 ήταν μεγαλύτερη για τους αντι-TNF παρθένους ασθενείς (1.7 ± 1.5) από αυτούς που άλλαξαν χωρίς αντι-infliximab αντισώματα ($\Delta\text{DAS28} = 0.9 \pm 1.4$, $p = 0.009$).
- Η διαφορά ΔDAS28 σε αυτούς που άλλαξαν με αντι-infliximab αντισώματα ήταν 1.2 ± 1.3 και δεν διέφερε σημαντικά από τους αντι-TNF παρθένους ασθενείς

Χορήγηση αντι-TNF παραγόντων μετά αποτυχία του tocilizumab

Το tocilizumab ανήκει στους βιολογικούς παράγοντες πρώτης γραμμής

- Χορήγηση αντι-TNF παράγοντα μετά αποτυχία του tocilizumab σε 5 ασθενείς με αναφερόμενο καλό αποτέλεσμα σε 4 από τους 5

Uda H, abstract FRI0255, ACR 2009

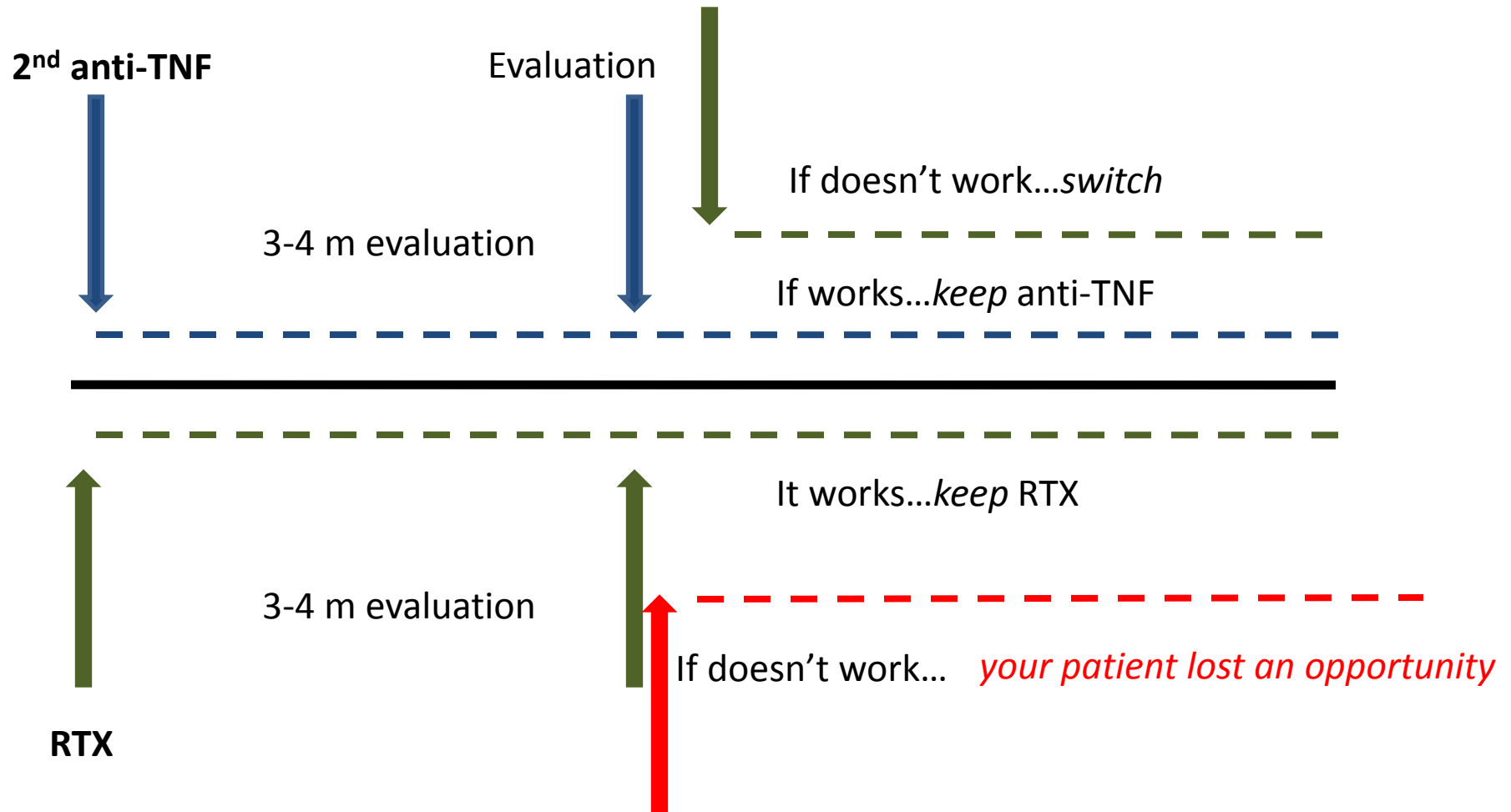
Συμπεράσματα

- ✓ Η εναλλαγή μεταξύ των αντι-TNF παραγόντων σε ασθενείς με RA προφέρει υψηλή κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ανεξάρτητα από το αίτιο διακοπής της προηγούμενης αντι-TNF αγωγής
- ✓ Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η αλλαγή σε άλλου τύπου βιολογική θεραπεία υπερτερεί της εναλλαγής μεταξύ των αντι-TNF παραγόντων

Συμπεράσματα



With a second anti-TNF your patient has more opportunities...



Proportion of ACR20 responders at Week 14 by sub-groups

Odds Ratio and 95% CI
Golimumab Combined vs. Placebo

Proportion of ACR20 Responders
at Week 14

No. of prior TNF inhibitors

1

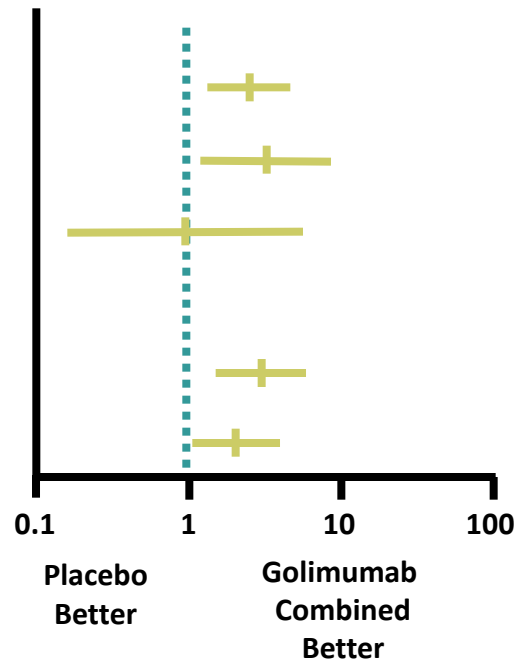
2

3

Reason for discontinuation
of prior TNF inhibitor

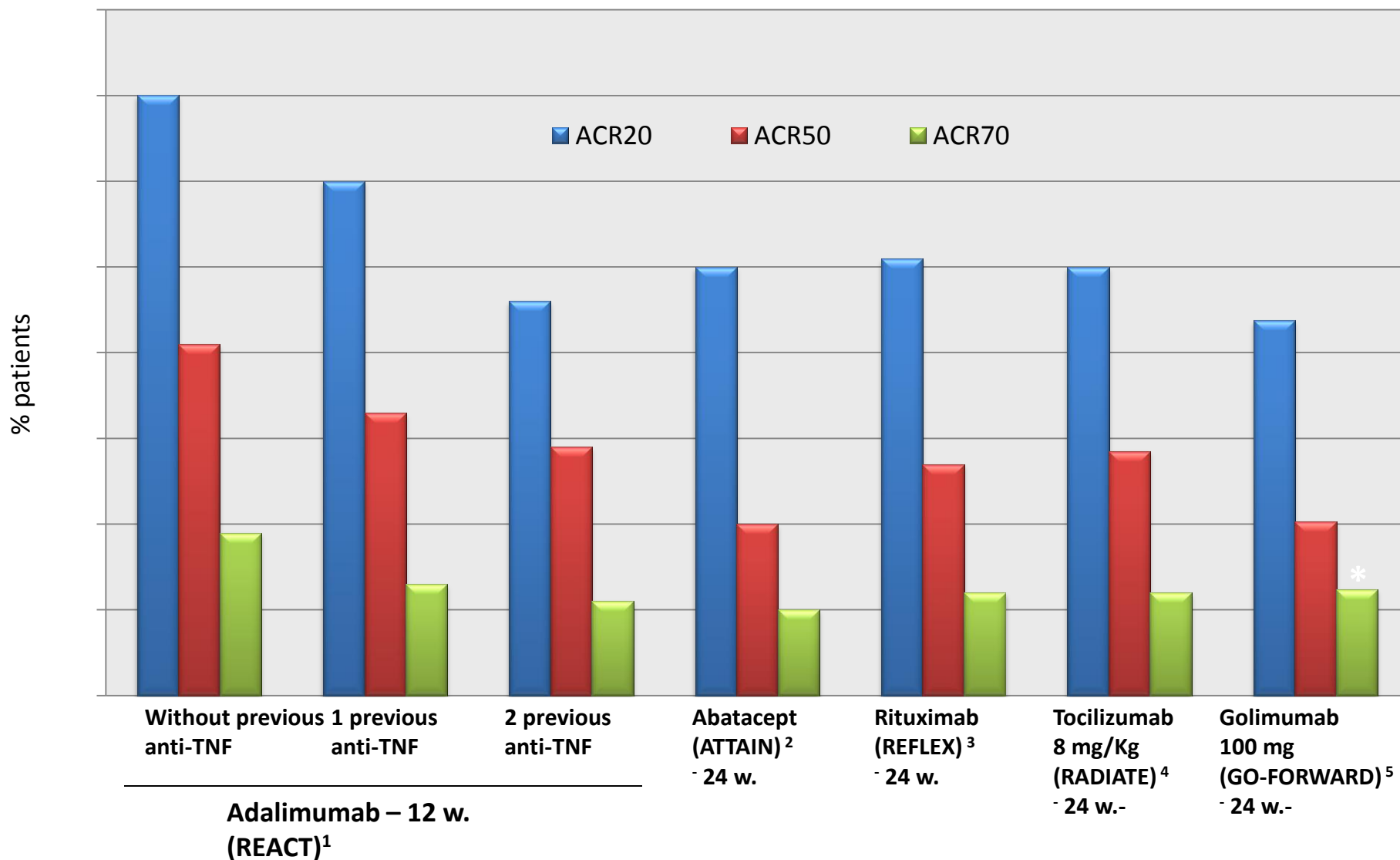
Lack of efficacy

Non-efficacy related reasons



Placebo		Golimumab Combined		Odds Ratio	(95% CI)	p-value
n	%	n	%			
90	-20	213	-38.5	2.5	(1.4,4.5)	0.0021
44	-15.9	71	-38	3.2	(1.3,8.3)	0.0141
21	-14.3	22	-13.6	0.9	(0.2,5.3)	0.951
96	17.7	173	39.3	3	(1.6,5.5)	0.0004
84	20.2	162	34	2	(1.1,3.8)	0.0265

Comparison of ACR 20/50/70 responses



1.- Bombardieri S, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 ;46(7):1191-9. 2.- Genovese MC, et al. *N Engl J Med*. 2005 ;353(11):1114-23. 3.-Cohen SB, et al. *Arthritis Rheum*. 2006 ;54(9):2793-806. 4.- Emery P, et al. *Ann Rheum Dis*. 2008 ;67(11):1516-23. 5.- Smolen J, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):50. *- Datos a 16 semanas: Kay J, et al. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75.

Why promoting the change to a second anti-TNF?

- **A second anti-TNF (*golimumab*) is effective**
 - Even after 2 previous anti-TNF failures
 - Irrespective of the cause of withdrawal, i.e., *inefficacy* and *AE*
- **Works in all populations (RF and CCP positive & negative)**
- **Response to TNF antagonists is faster (∼ 1-3 months) than with RTX**
 - If doesn't work there is time enough to switch to RTX

If the switching with RTX *fails...*

- **We have:**

- An active patient with no B cells

and...

- **One question**

- What's next?

Βελτίωση κατά EULAR

Ορισμοί

- ✓ **Μέτρια:** DAS28 <5.1 και βελτίωση από 0.6 έως 1.2
- ✓ **Καλή:** DAS28 <3.2 και βελτίωση >1.2
- ✓ **Χαμηλή ενεργότητα νόσου:** DAS28 ≤3.2
- ✓ **Υφεση:** DAS28 <2.6

Κριτήρια Βελτίωσης ACR 20

- **Βελτίωση κατά 20% στον αριθμό:**
 - Επώδυνων αρθρώσεων και
 - Διογκωμένων αρθρώσεων
- **Βελτίωση κατά 20% σε 3 από τα 5 παρακάτω:**
 - Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς
 - Εκτίμηση άλγους ασθενούς
 - Σφαιρική εκτίμηση ιατρού
 - Ανικανότητα (HAQ)
 - ΤΚΕ ή CRP

Κλινικές μελέτες βιολογικών παραγόντων μετά από αποτυχία των αντι-TNF

Βιολογικός	Μελέτη	Placebo-controlled	Ακτινογραφίες
Adalimumab	<i>ReAct</i>	Όχι	Όχι
Abatacept	<i>ATTAIN</i>	Ναι	Όχι
Rituximab	<i>REFLEX</i>	Ναι	Ναι
Golimumab	<i>Go-After</i>	Ναι	Όχι
Tocilizumab	<i>RADIATE</i>	Ναι	Όχι