

Θέμα: Μετά την αποτυχία
του 1ου βιολογικού παράγοντα υπάρχουν
ενδεδειγμένες θεραπευτικές επιλογές;

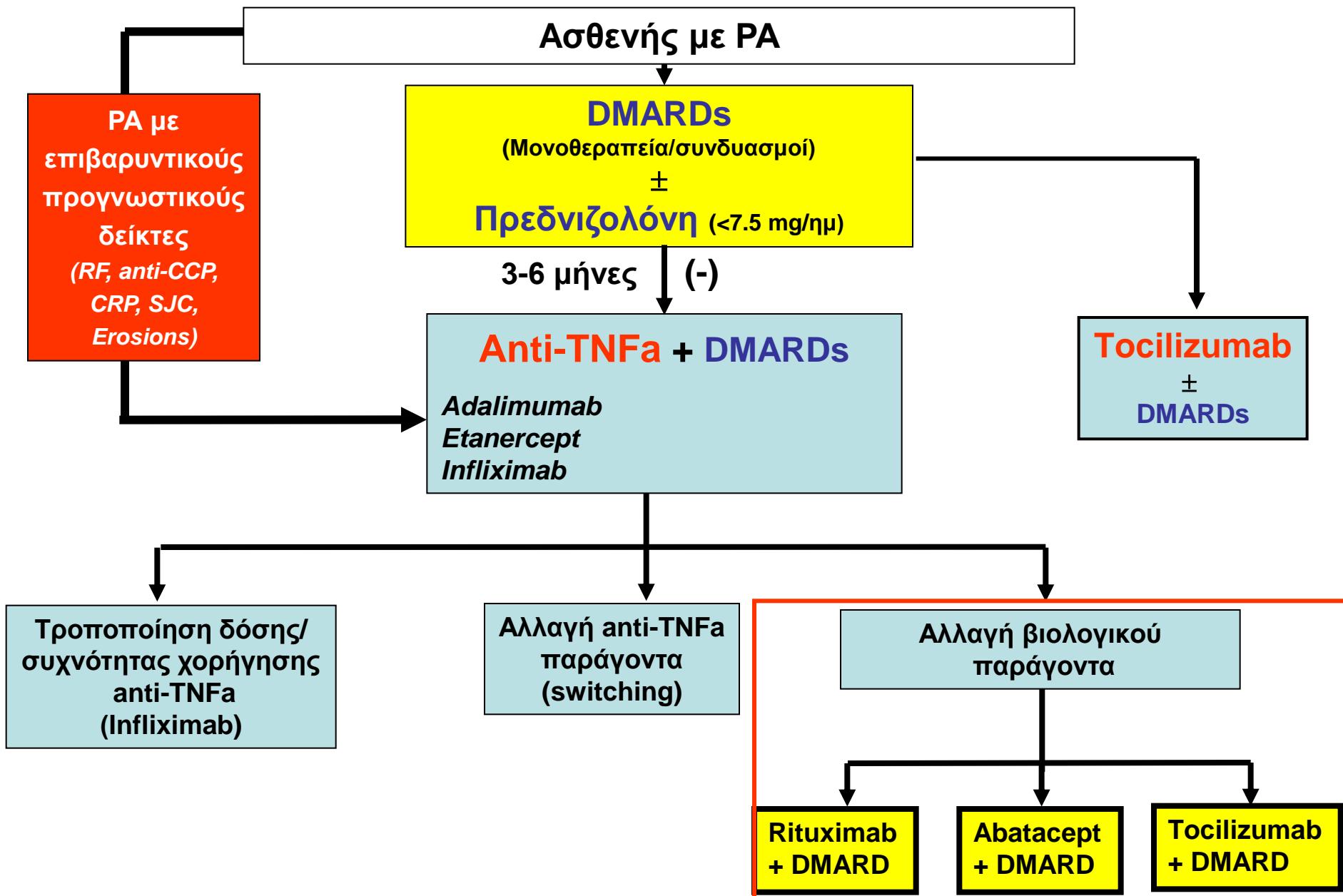


Θεραπευτικές Επιλογές
στις Ρευματικές Παθήσεις

Αντίλογος: Αλλαγή του τύπου της βιολογικής θεραπείας

Δημήτριος Βασιλόπουλος
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

PA 2010: Επιλογές μετά από αποτυχία αντι-TNF



Απαραίτητα δεδομένα για την επιλογή μεταξύ βιολογικών παραγόντων (TNF-IR)

- Αποτελεσματικότητα
 - Σημεία/συμπτώματα νόσου (ACR/EULAR criteria)
 - Λειτουργικότητα (HAQ)
 - Ακτινολογικά δεδομένα
- Ασφάλεια
- Φαρμακοοικονομικά δεδομένα

Βιβλιογραφικά δεδομένα μετά από αποτυχία αντι-TNF (TNF-IR)

● Τυχαιοποιημένες μελέτες (δεδομένα 6-12 μηνών)

Abatacept: ATTAIN - Genovese MC, NEJM 2005

Rituximab: REFLEX - Cohen SB A&R 2006, Keystone E Ann Rheum Dis 2009

Tocilizumab: RADIATE - Emery P Ann Rheum Dis 2008

ACT-SURE (ανοιχτή μελέτη) - Bykerk V EULAR 2010

Συστηματικές ανασκοπήσεις δεδομένων/Οδηγίες EULAR: *Ann Rheum Dis June 2010*

● Επέκταση τυχαιοποιημένων μελετών (δεδομένα 2-5 ετών)

Abatacept: Genovese MC Ann Rheum Dis 2008, Genovese MC ACR 2009

Rituximab: Keystone EC ACR 2009, van Vollenhoven RF EULAR 2010

Tocilizumab: Smolen JS EULAR 2010, van Vollenhoven RF EULAR 2010

Οδηγίες EULAR για θεραπευτική επιλογή μετά από αποτυχία αντι-TNF

Recommendations

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Maxime Dougados,⁵ Paul Emery,⁶ Cecile Gaujoux-Viala,^{5,7} Simone Gorter,³ Rachel Knevel,⁴ Jackie Nam,⁶ Monika Schoels,² Daniel Aletaha,¹ Maya Buch,⁶ Laure Gossec,⁵ Tom Huizinga,⁴ Johannes W J W Bijlsma,⁸ Gerd Burmester,⁹ Bernard Combe,¹⁰ Maurizio Cutolo,¹¹ Cem Gabay,¹² Juan Gomez-Reino,¹³ Marios Kouloumas,¹⁴ Tore K Kvien,¹⁵ Emilio Martin-Mola,¹⁶ Iain McInnes,¹⁷ Karel Pavelka,¹⁸ Piet van Riel,¹⁹ Marieke Scholte,¹⁴ David L Scott,²⁰ Tuulikki Sokka,²¹ Guido Valesini,²² Ronald van Vollenhoven,²³ Kevin L Winthrop,²⁴ John Wong,²⁵ Angela Zink,²⁶ Désirée van der Heijde⁴

*Ann Rheum Dis 2010
(online 5/5/2010)*

9

Patients with RA for whom a first TNF inhibitor has failed, should receive another TNF inhibitor, abatacept, rituximab or tocilizumab

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement
9	1b	A	9.5±0.9

Αλλαγή βιολογικού παράγοντα μετά από αποτυχία αντι-TNF: Τυχαιοποιημένες μελέτες

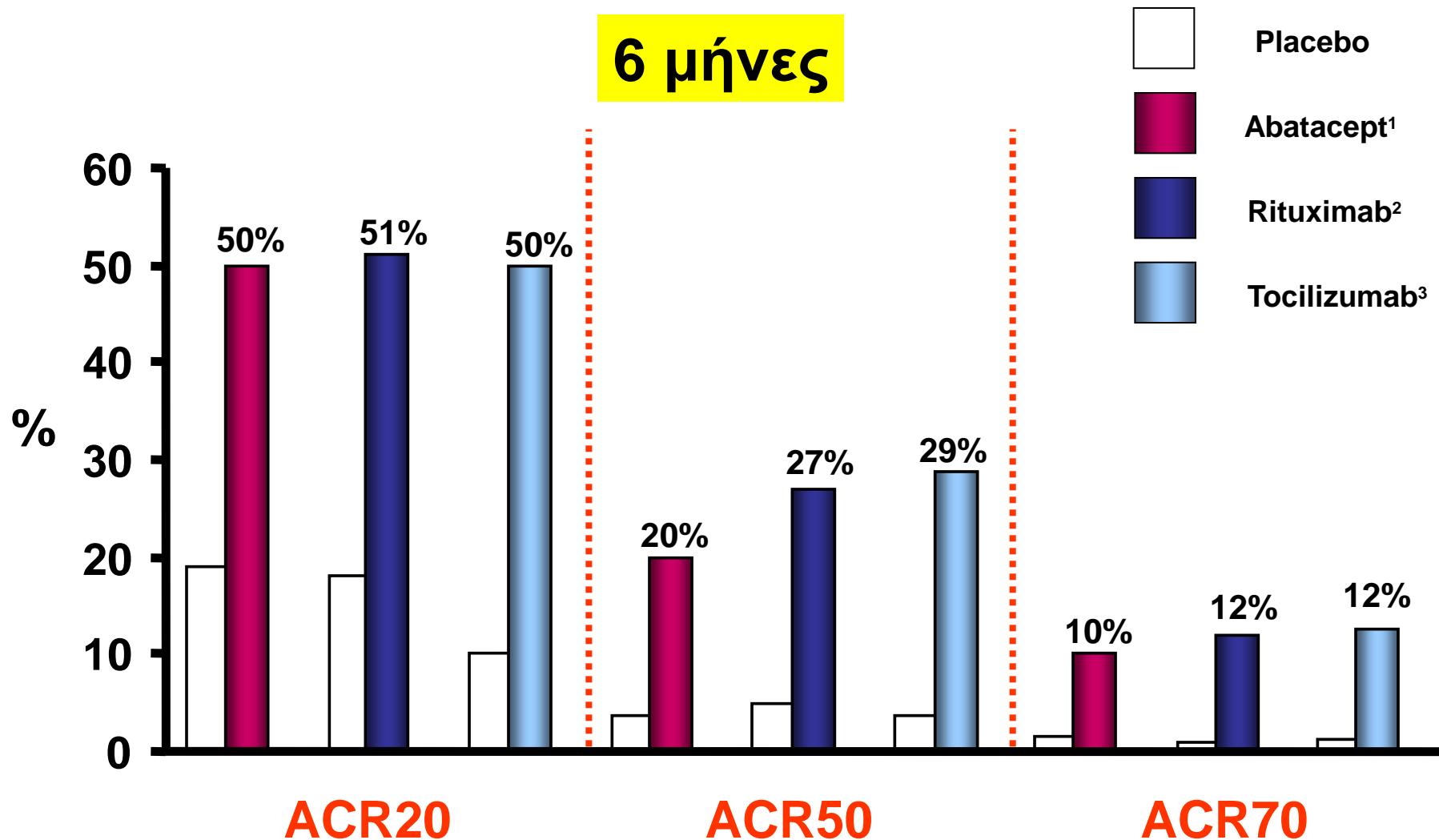
Trial	ATTAIN ¹	REFLEX ²	RADIATE ³
Διάρκεια νόσου (έτη)	12.2 (mean)	12.1 (mean)	12.6 (mean)
Placebo	DMARDs <i>n</i> =133	DMARDs <i>n</i> =201	MTX <i>n</i> =158
Biologic + Placebo	Abatacept <i>n</i> =258	Rituximab <i>n</i> =298	Tocilizumab <i>n</i> =170
DAS-28	6.5 ± 0.9	6.9 ± 1	6.8 ± 0.9
TJC	31 ± 13	33 ± 16	32 ± 15
SJC	22 ± 10	23 ± 13	19 ± 11
RF (+)	73%	79%	79%
End point	ACR20 wk 24	ACR20 wk 24	ACR20 wk 24

¹ Genovese MC, NEJM 2005

² Cohen SB, A&R 2006

³ Emery P, Ann Rheum Dis 2008

Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά αποτυχία αντι - TNF: ACR απόκριση



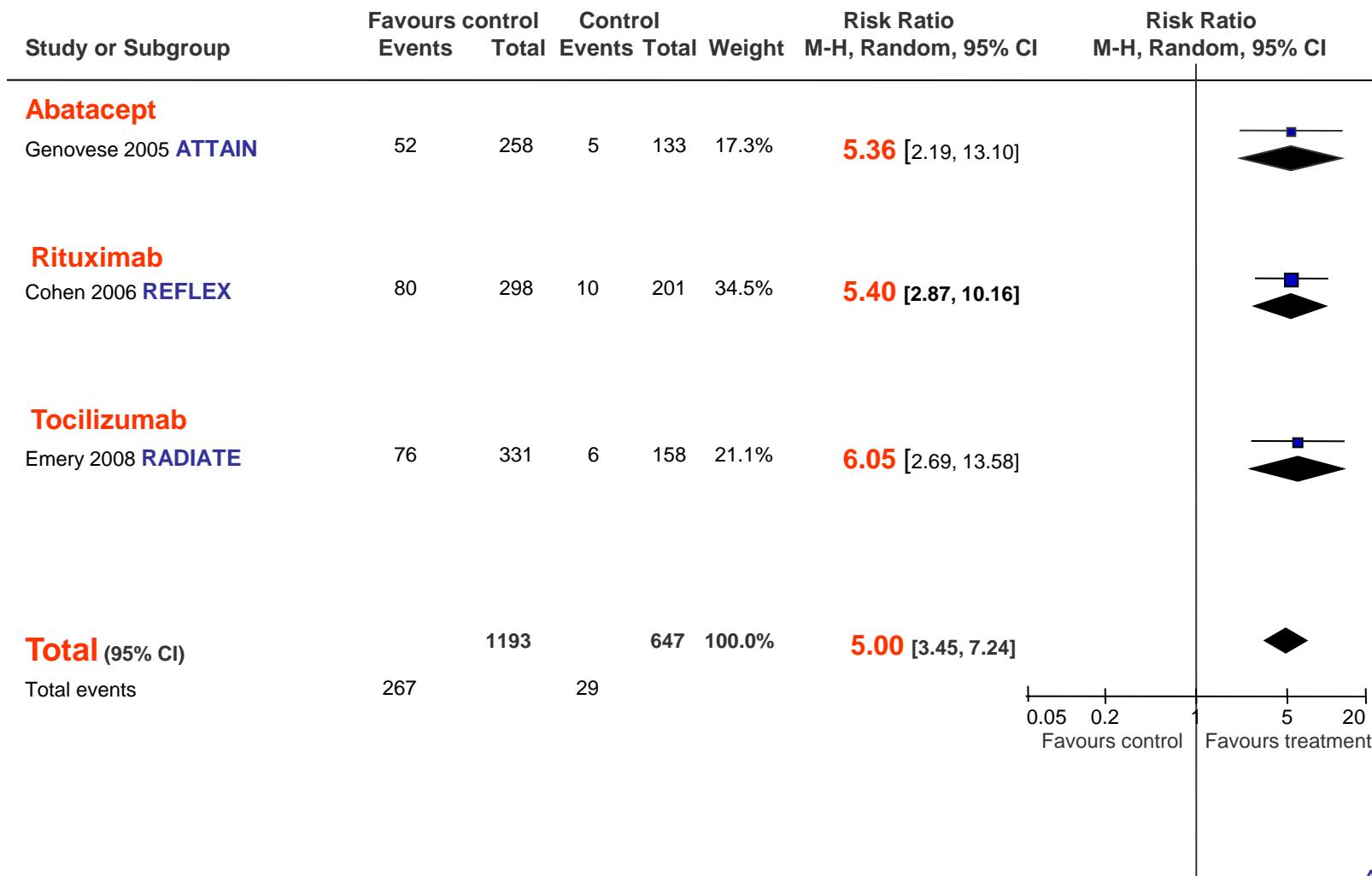
¹ Genovese MC, NEJM 2005

² Cohen SB, A&R 2006

³ Emery P, Ann Rheum Dis 2008

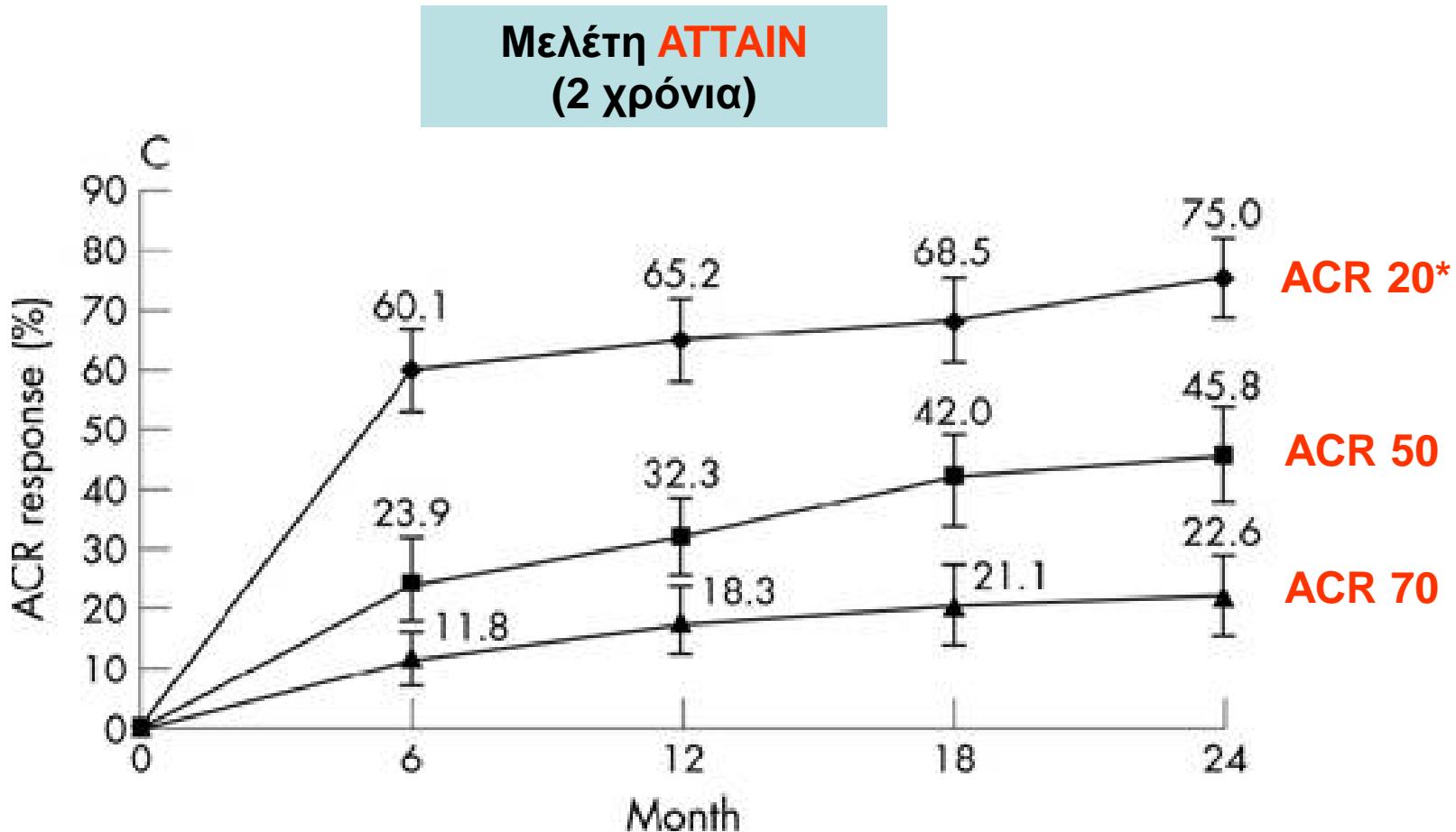
Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά αποτυχία αντι - TNF: ACR απόκριση

**ACR 50
(6 μήνες)**



Αποτελεσματικότητα Abatacept

μετά από αποτυχία αντί - TNF: ACR απόκριση

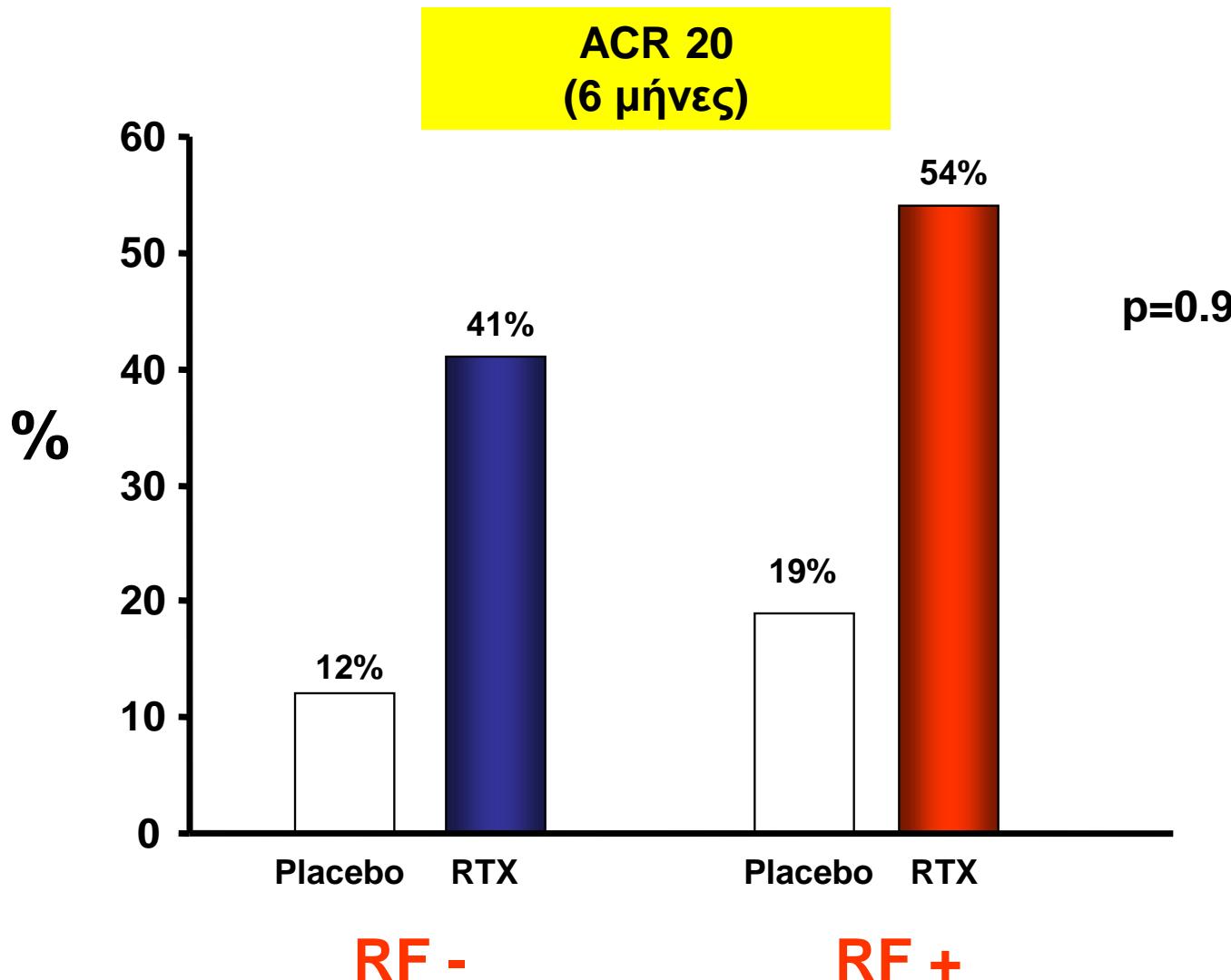


*

Post-hoc as-observed analysis of patients originally randomised to abatacept

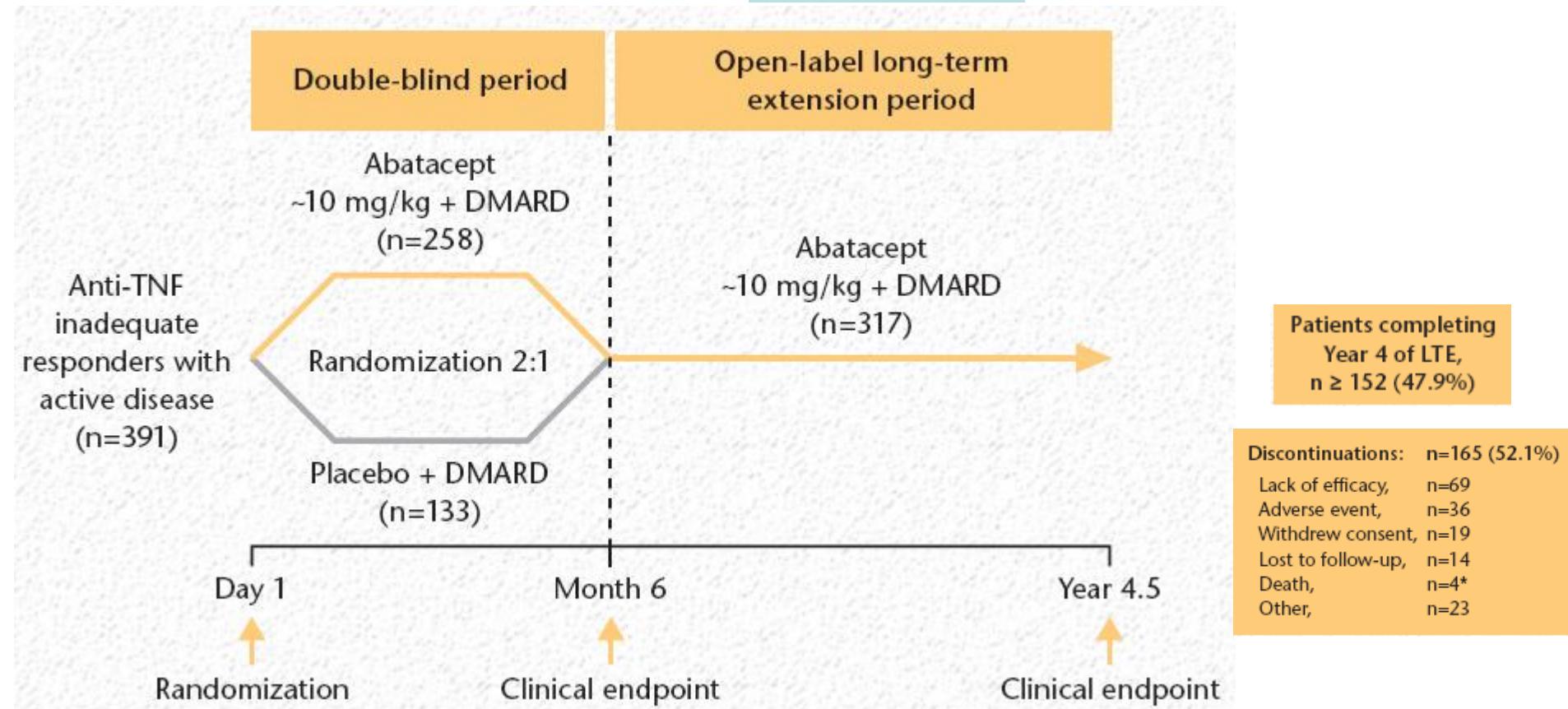
Genovese MC,
Ann Rheum Dis 2008

Αποτελεσματικότητα Rituximab μετά αποτυχία αντί - TNF: RF + vs -

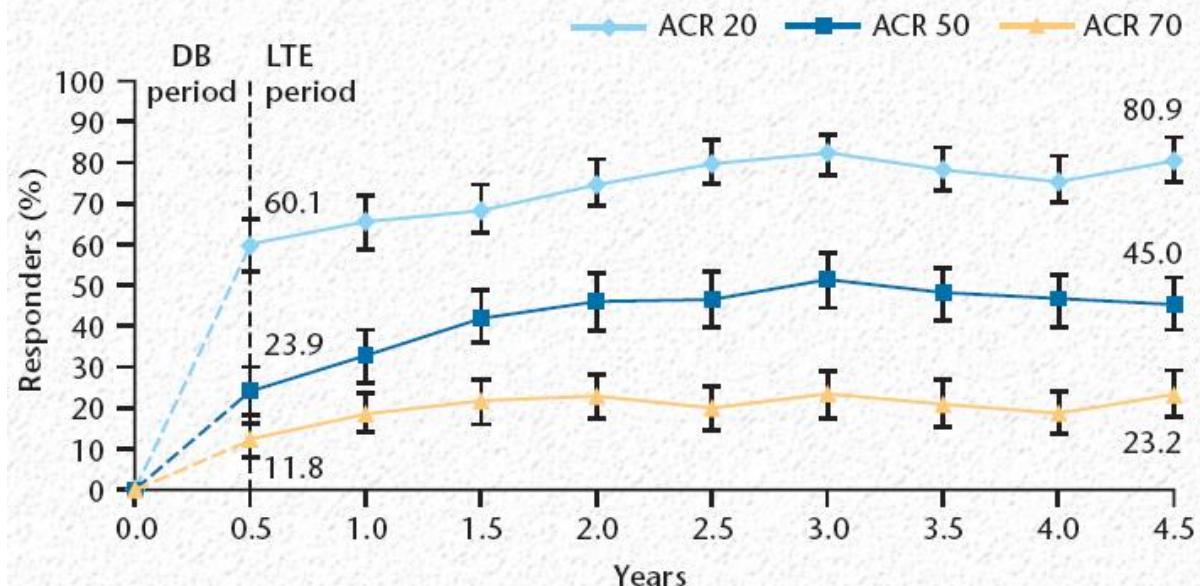


Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Abatacept μετά αποτυχία αντί - TNF

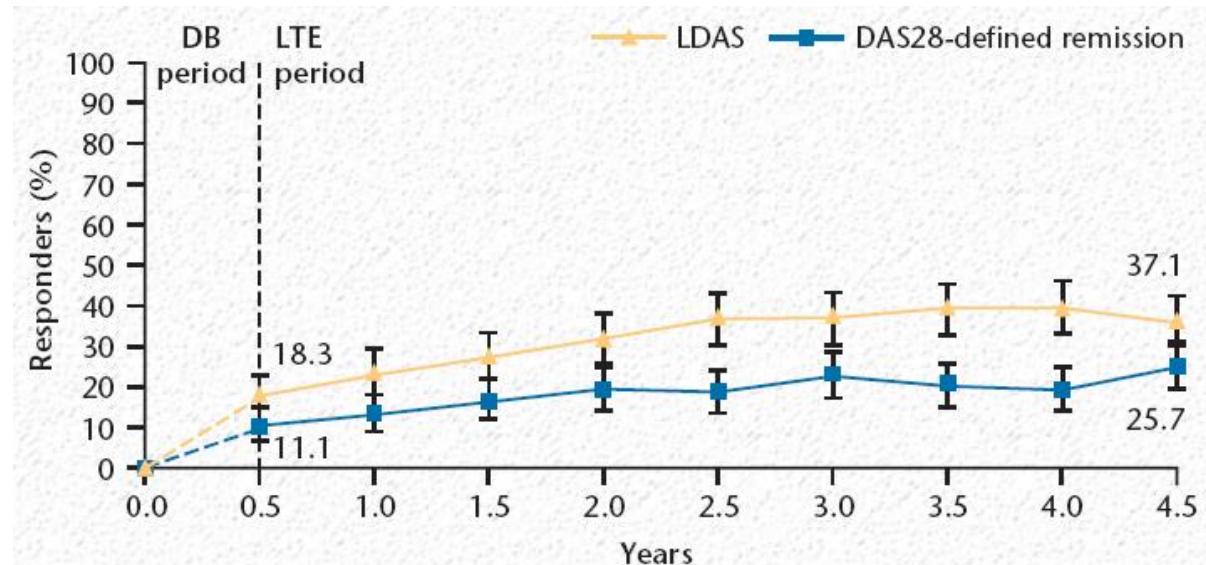
ATTAIN (4.5 χρόνια)



Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Abatacept μετά αποτυχία αντί – TNF: ACR/DAS-28 απόκριση



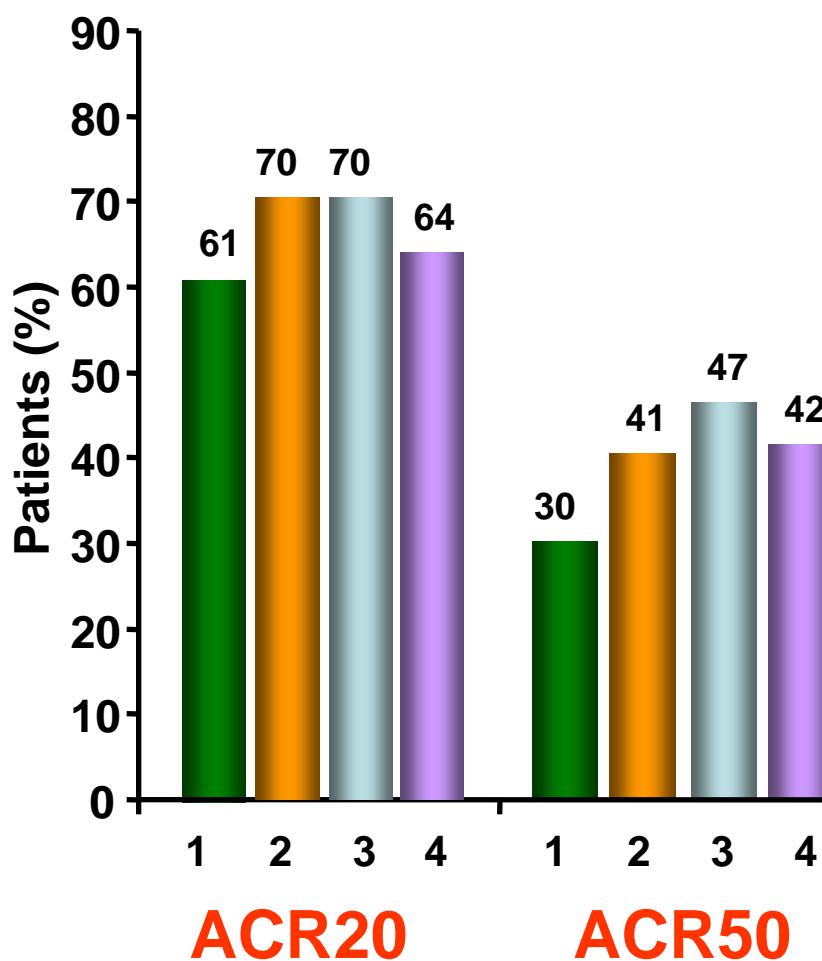
Genovese MC, ACR 2009



Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Rituximab μετά αποτυχία αντι - TNF

n=500 TNF-IR

(≥ 8 TJC + SJC ή DAS-28 ≥ 2.6)

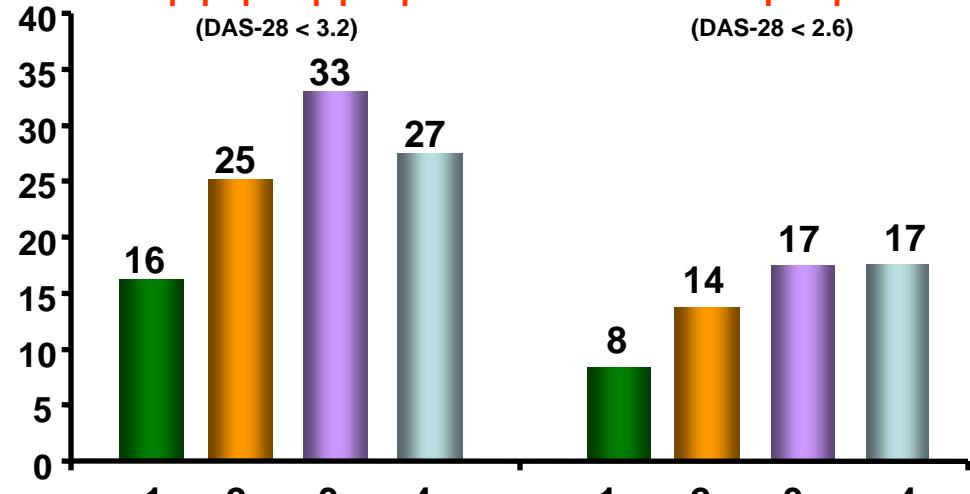


Χαμηλή ενεργότητα νόσου

(DAS-28 < 3.2)

Υφεση

(DAS-28 < 2.6)

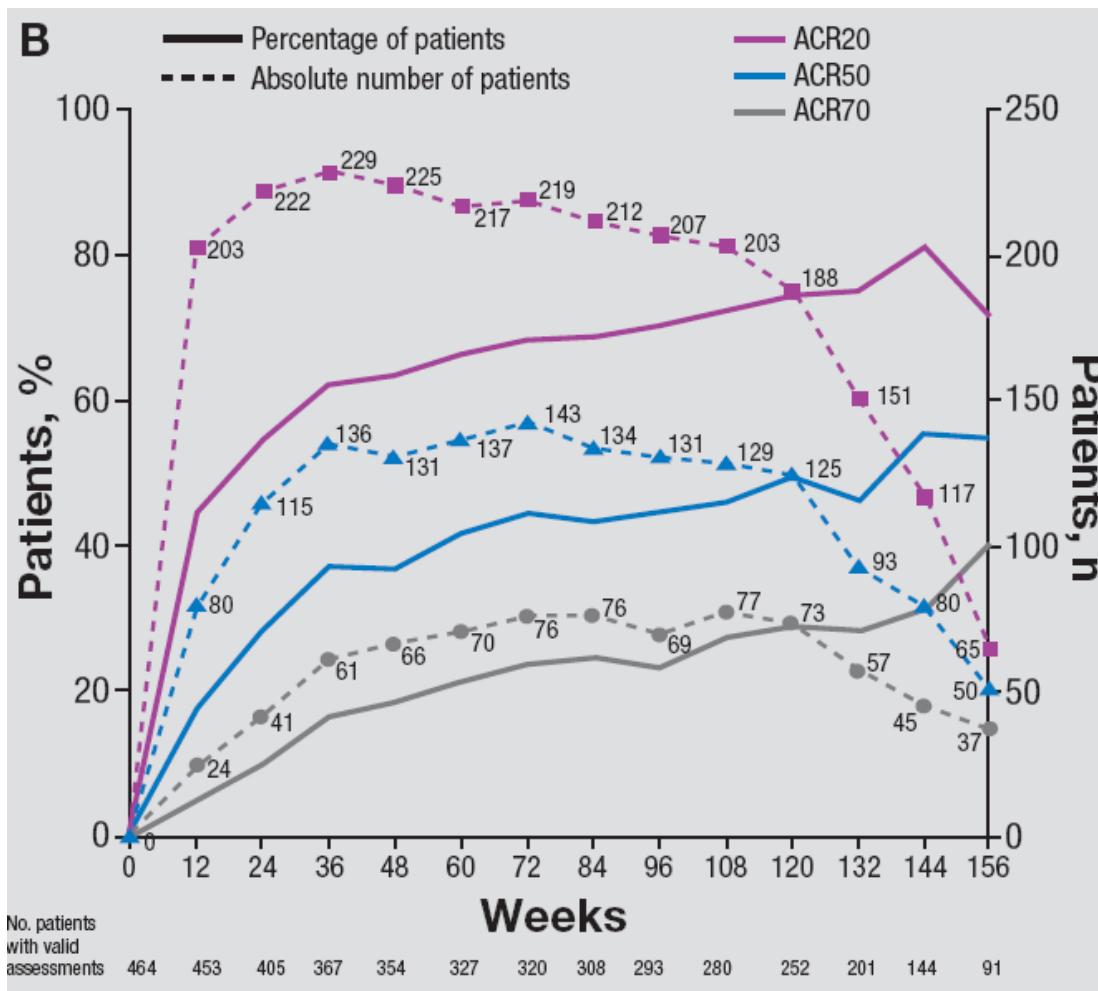


Keystone EC et al,
ACR 2009

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Tocilizumab μετά αποτυχία αντί - TNF

n=464
3.5 χρόνια

38% = Withdrawal rate



Αποτελεσματικότητα Tocilizumab μετά αποτυχία αντι - TNF

Multinational, multi-centre, Phase IIIb,
open-label, single-arm, 24-week study
DMARDs-IR or TNF-IR

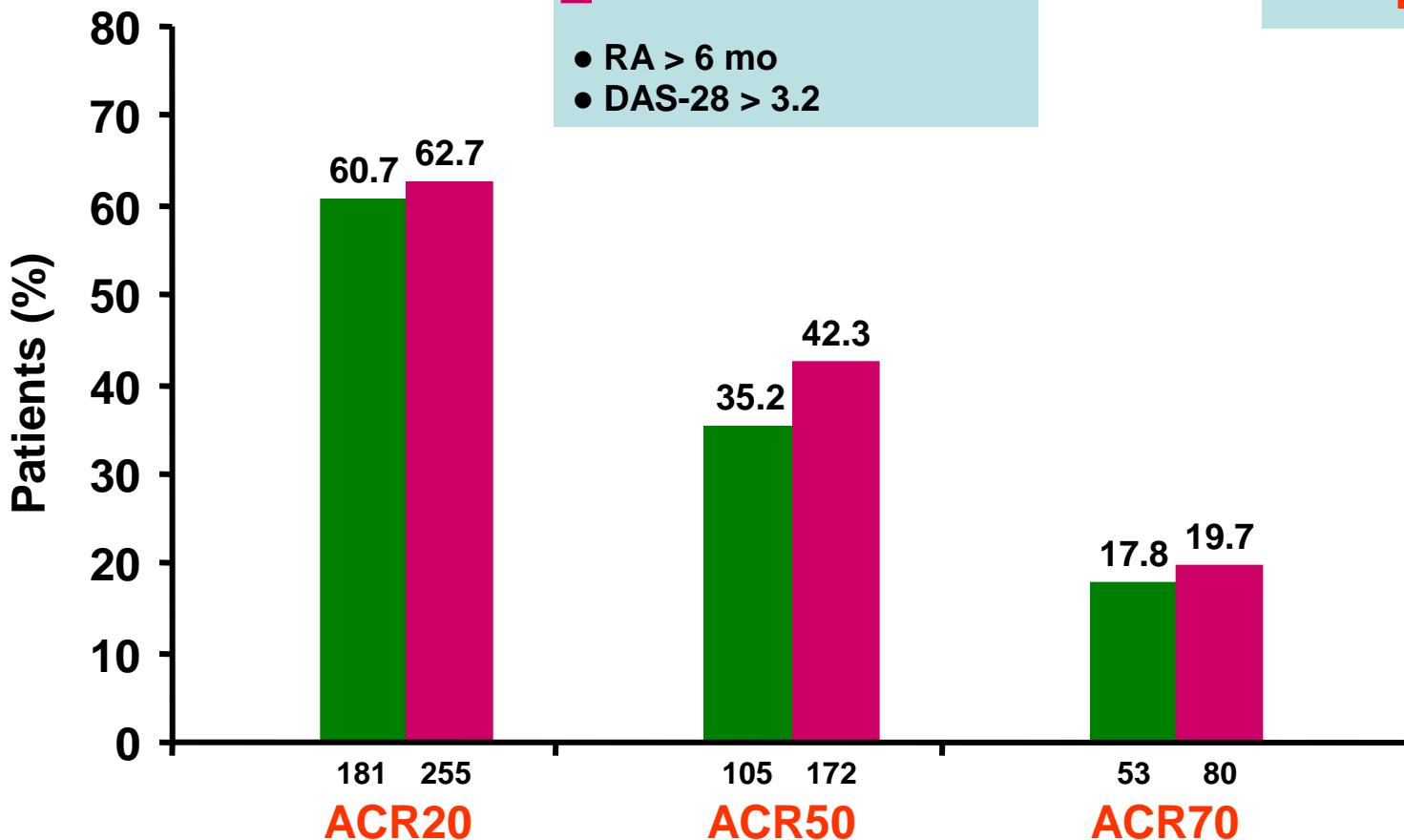
ACT-SURE

n=705 TNF-IR

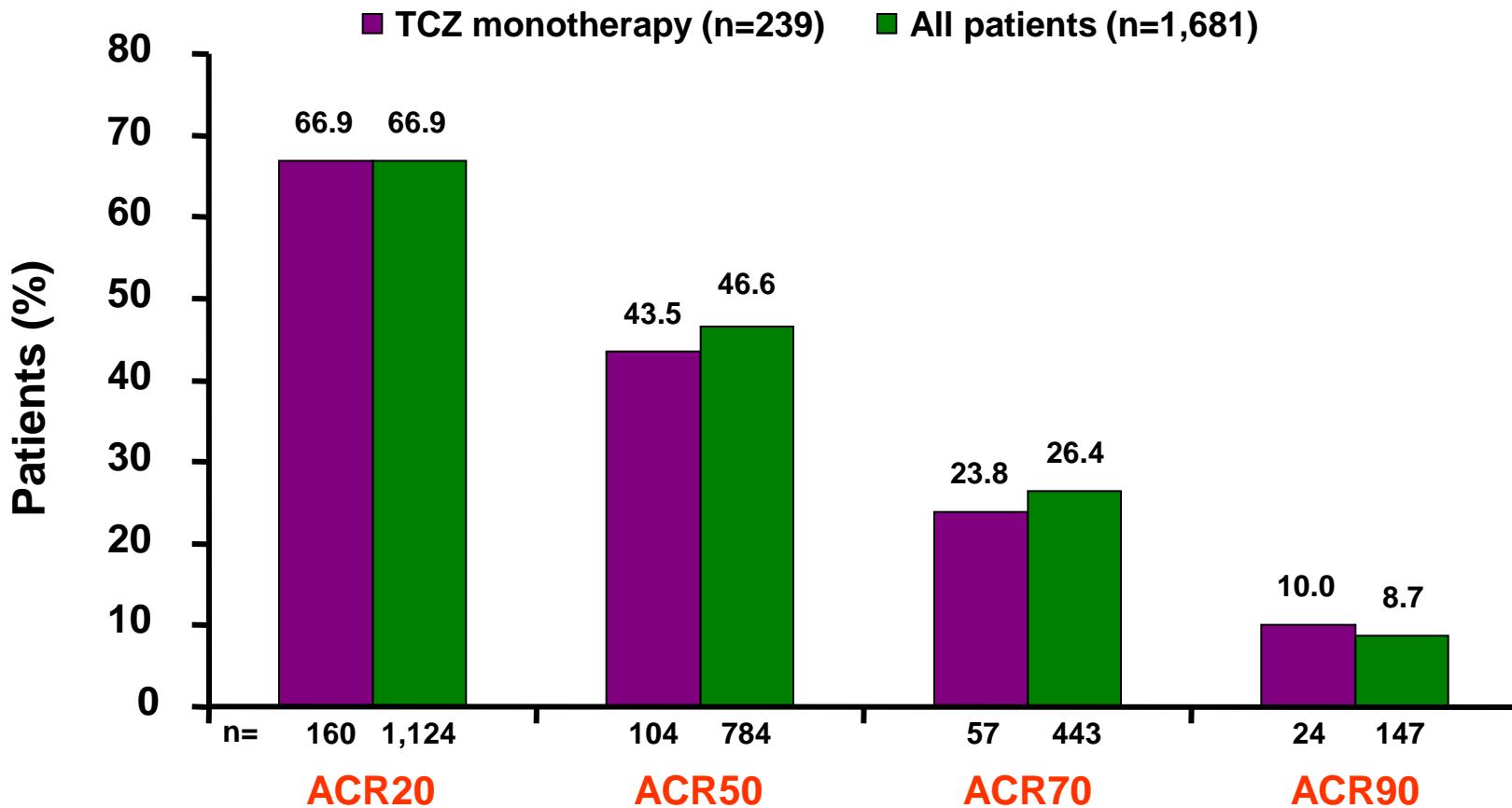
- n=298/Previous use (> 2mo)
- n=407/Recent use (\leq 2mo)
- RA > 6 mo
- DAS-28 > 3.2



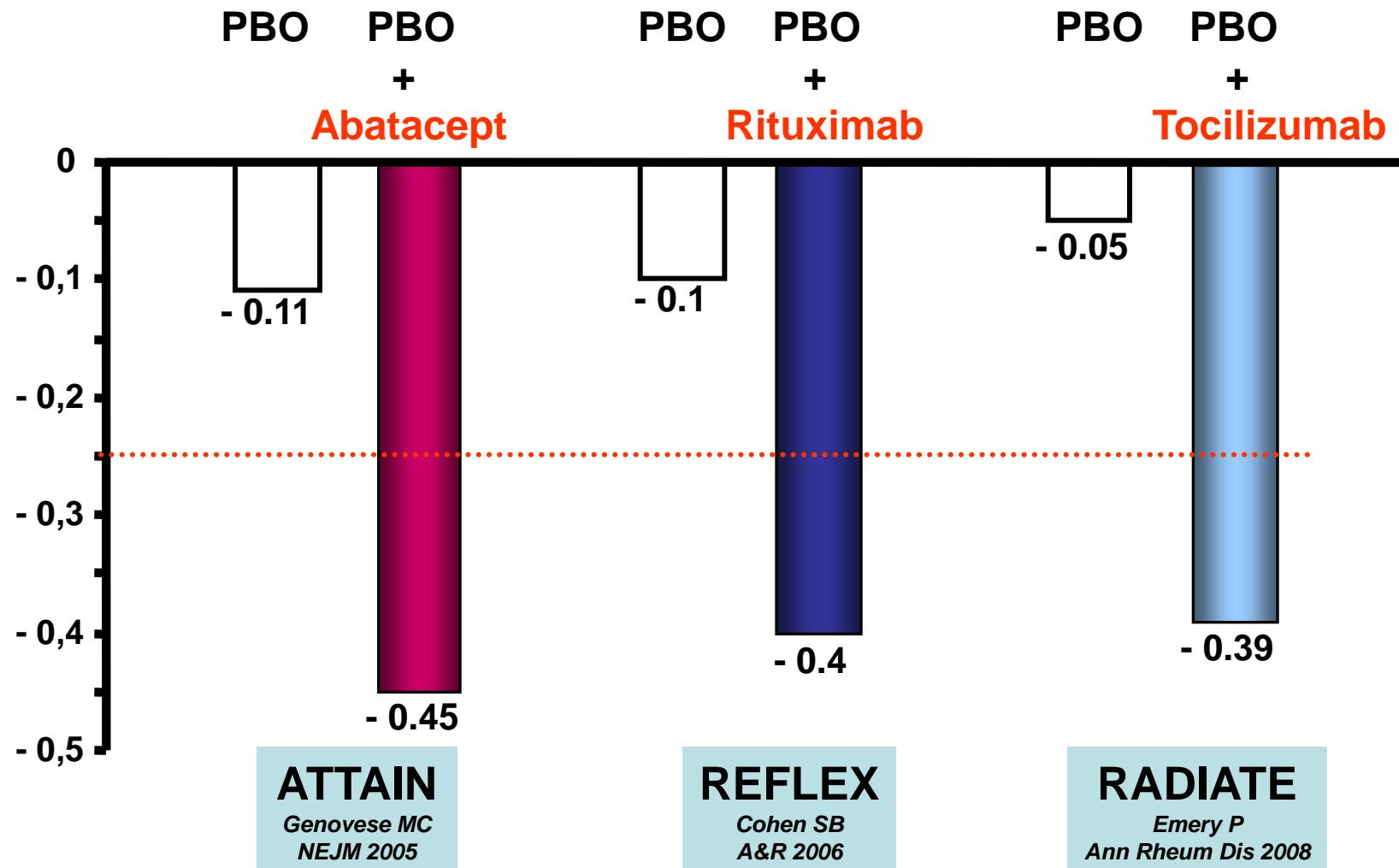
Tocilizumab
(8 mg/Kg/mo)
 \pm
DMARDs



Αποτελεσματικότητα Tocilizumab μετά αποτυχία DMARDs/αντί – TNF: Μονοθεραπεία vs Συνδυασμός



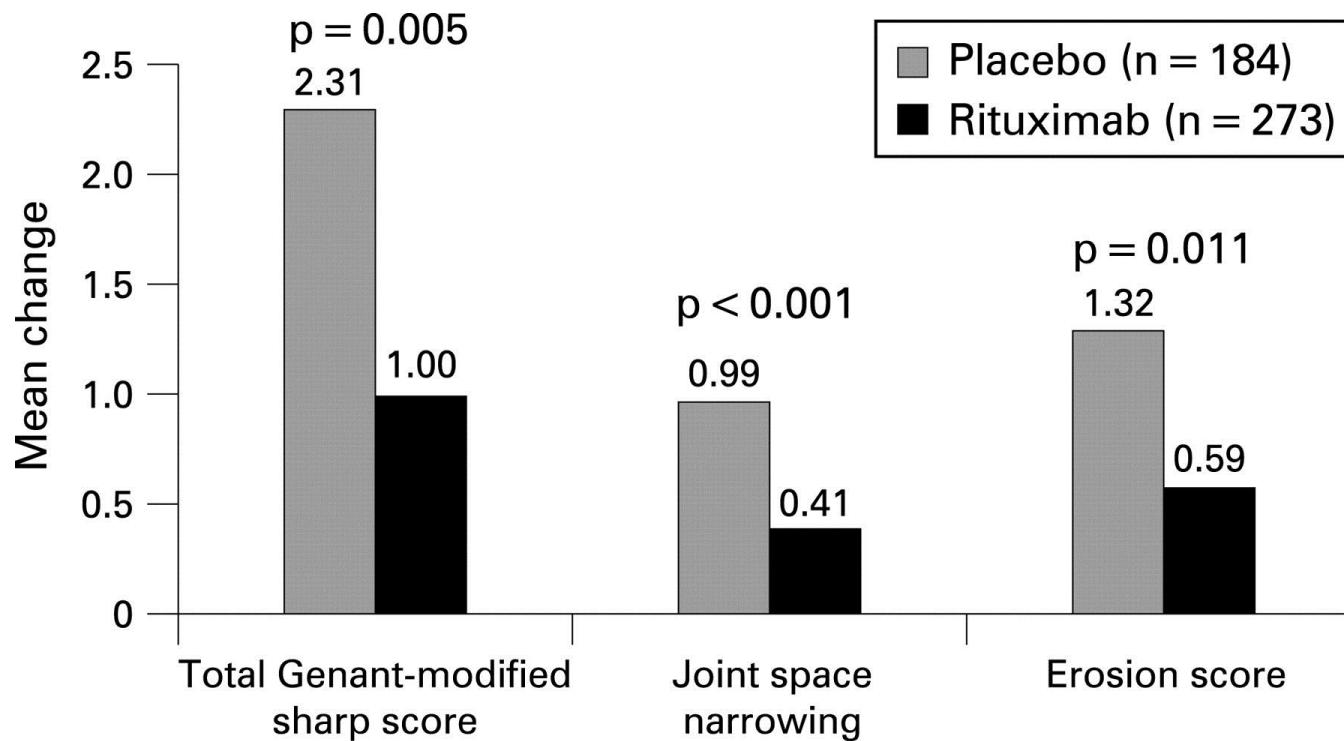
Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά από αποτυχία αντι - TNF: HAQ



Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά από αποτυχία αντι-TNF: Ακτινολογικά δεδομένα

Rituximab

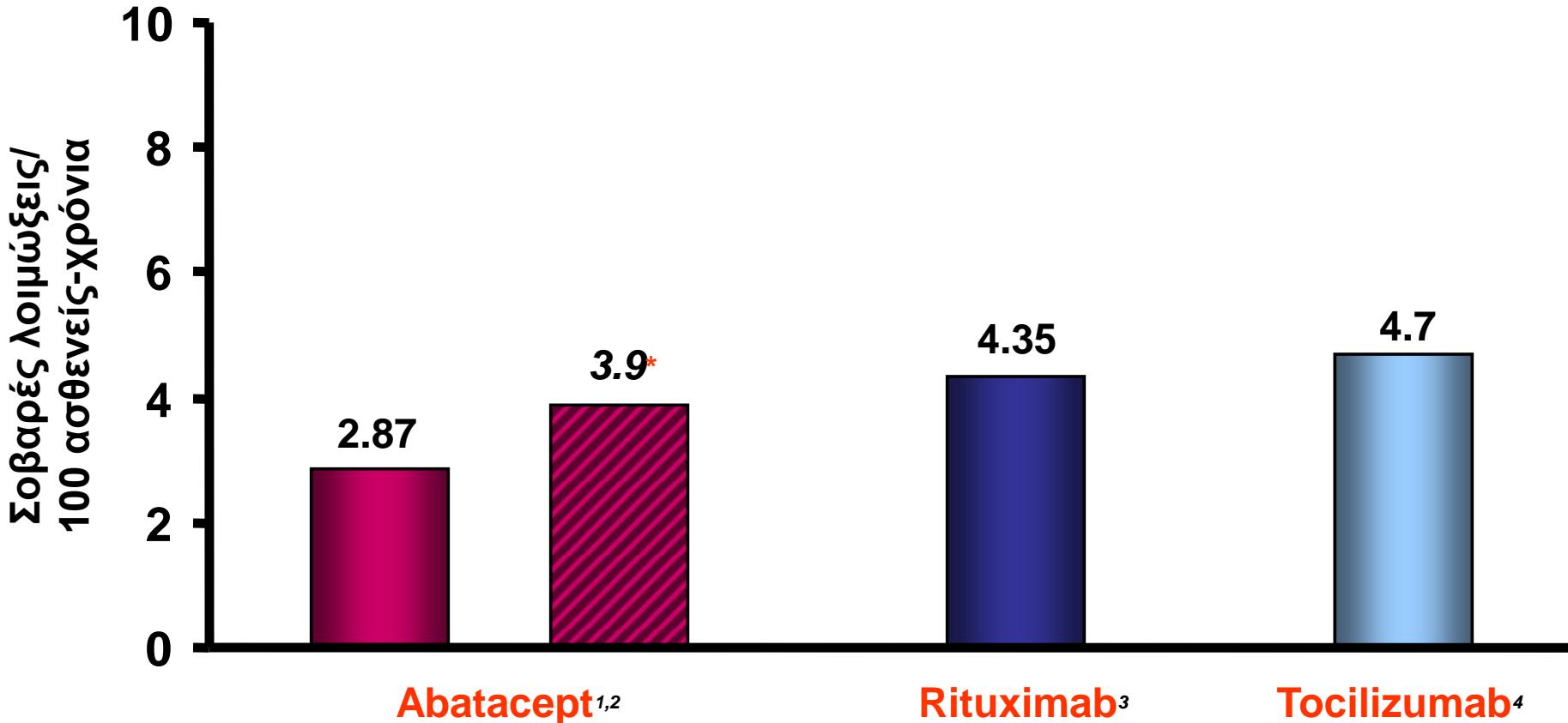
(Μελέτη REFLEX)



Ασφάλεια βιολογικών μετά από αποτυχία αντι-TNF

Τα δεδομένα ασφάλειας από τις τυχαιοποιημένες μελέτες
και τις μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης δεν
δείχνουν αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση
με μελέτες σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε
DMARDs (DMARDs-IR)

Μακροχρόνια επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων



	All	<u>TNF-IR*</u>
n	4149	(1419)
p-yrs	11658	(1986)

	All
n	3189
p-yrs	9342

	All
n	4009
p-yrs	9414

¹ Smitten A et al, EULAR 2010

² Smitten A et al, EULAR 2010

³ van Vollenhoven RF et al, EULAR 2010

⁴ van Vollenhoven RF et al, EULAR 2010

Οικονομικά δεδομένα βιολογικών παραγόντων μετά από αποτυχία αντι-TNF

Extended report

Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

Monika Schoels,^{1,2} John Wong,² David L Scott,³ Angela Zink,⁴ Pamela Richards,⁵ Robert Landewé,⁶ Josef S Smolen,^{1,7} Daniel Aletaha⁷

Ann Rheum Dis 2010;69:996–1004.

Τα οικονομικά δεδομένα δείχνουν ότι σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε αντι-TNF, η χορήγηση:

- **Abatacept** ή
- **Rituximab**

είναι οικονομικά επωφελής (*cost-effective*)

* Ανάλογα δεδομένα παρουσιάσθηκαν πρόσφατα για το **Tocilizumab**

Συγκριτικά δεδομένα

	Αποτελεσματικότητα (ACR/EULAR)	Λειτουργικότητα (HAQ)	Ακτινολογικά δεδομένα	Φαρμακοοικονομικά δεδομένα	Ασφάλεια
Abatacept	√	√		√	√
Rituximab	√	√	√	√	√
Tocilizumab	√	√		√ (?)	√

Συμπεράσματα

- Σε ασθενείς που η χορήγηση αντι-TNF έχει αποτύχει, η χορήγηση: Abatacept, Rituximab ή Tocilizumab αποτελεί μια αποτελεσματική λύση
- Η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών που θα συγκρίνουν αυτές τις θεραπευτικές επιλογές αναμένεται να δώσουν περισσότερες απαντήσεις στο εγγύς μέλλον