

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

Θεραπευτικές Επιλογές  
στις Ρευματικές Παθήσεις

# Αντίλογος: Αλλαγή του τύπου της βιολογικής θεραπείας

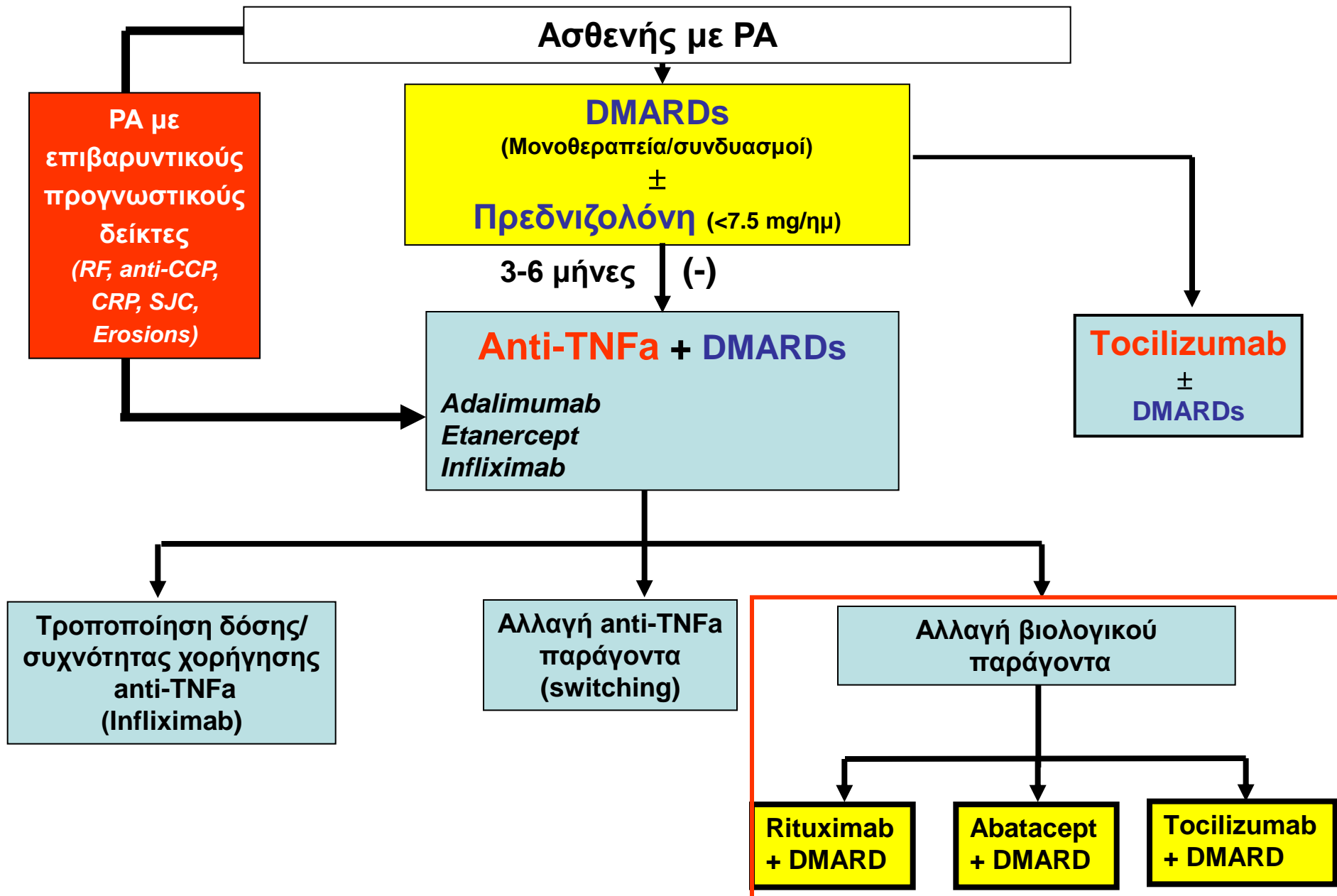
**Δημήτριος Βασιλόπουλος**

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών

Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο  
Ιπποκράτειο ΓΝΑ



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

*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

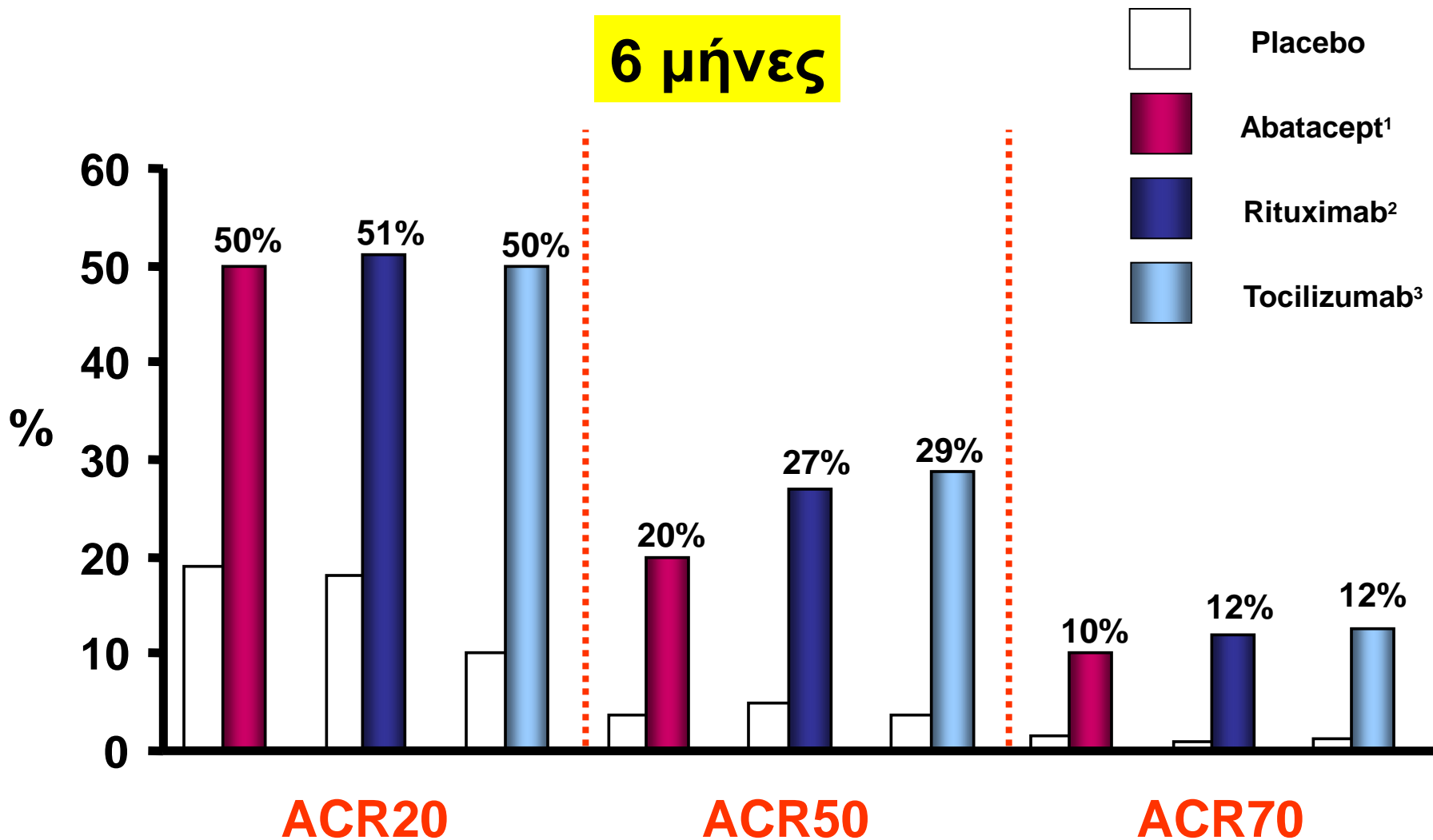
Trial	<b>ATTAIN<sup>1</sup></b>	<b>REFLEX<sup>2</sup></b>	<b>RADIATE<sup>3</sup></b>
Διάρκεια νόσου (έτη)	12.2 (mean)	12.1 (mean)	12.6 (mean)
Placebo	DMARDs <i>n=133</i>	DMARDs <i>n=201</i>	MTX <i>n=158</i>
Biologic + Placebo	Abatacept <i>n=258</i>	Rituximab <i>n=298</i>	Tocilizumab <i>n=170</i>
DAS-28	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

<sup>1</sup> Genovese MC, NEJM 2005

<sup>2</sup> Cohen SB, A&R 2006

<sup>3</sup> Emery P, Ann Rheum Dis 2008

# Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά αποτυχία αντι - TNF: ACR απόκριση



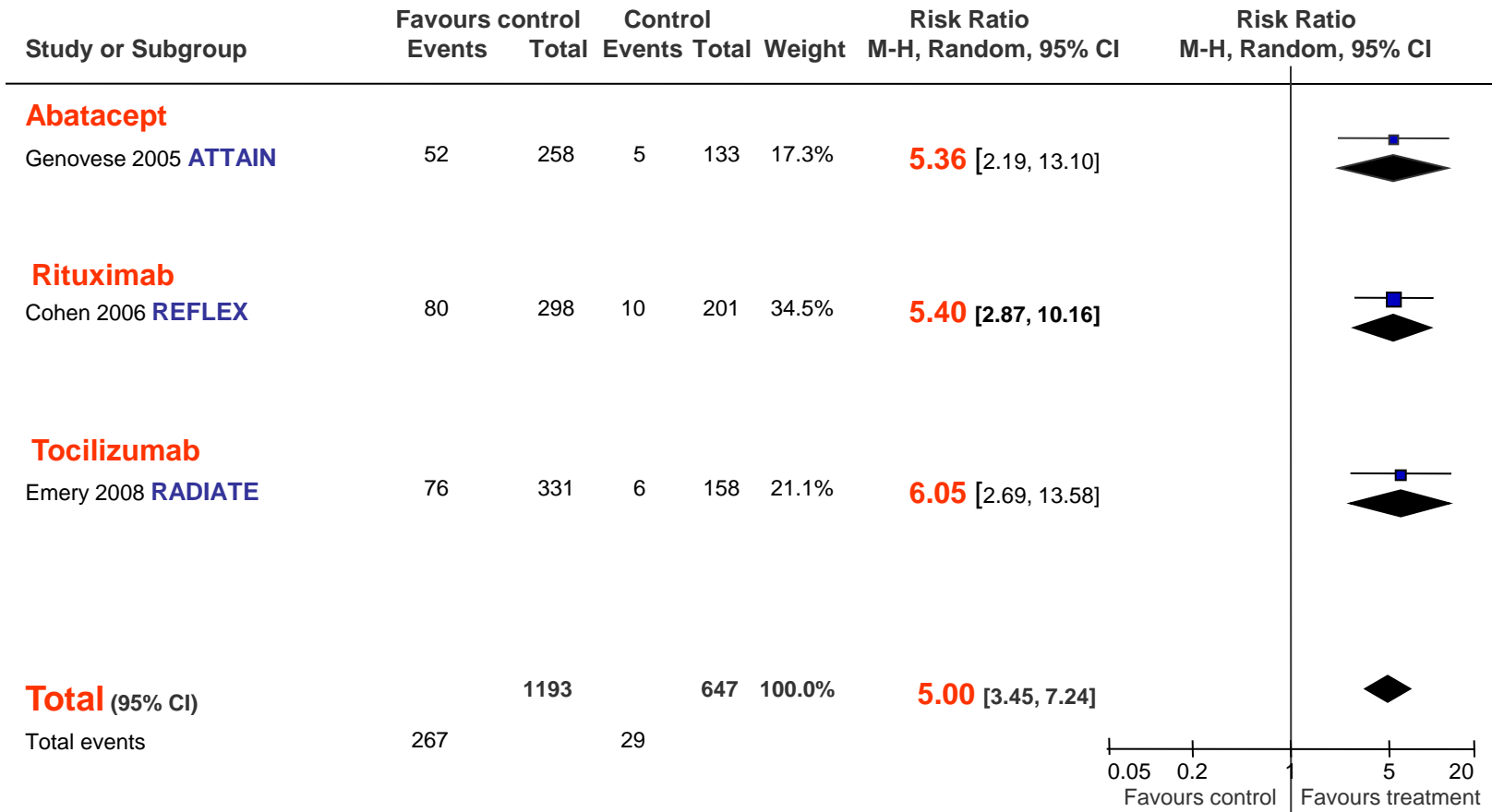
<sup>1</sup> Genovese MC, NEJM 2005

<sup>2</sup> Cohen SB, A&R 2006

<sup>3</sup> Emery P, Ann Rheum Dis 2008

# Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά αποτυχία αντι - TNF: ACR απόκριση

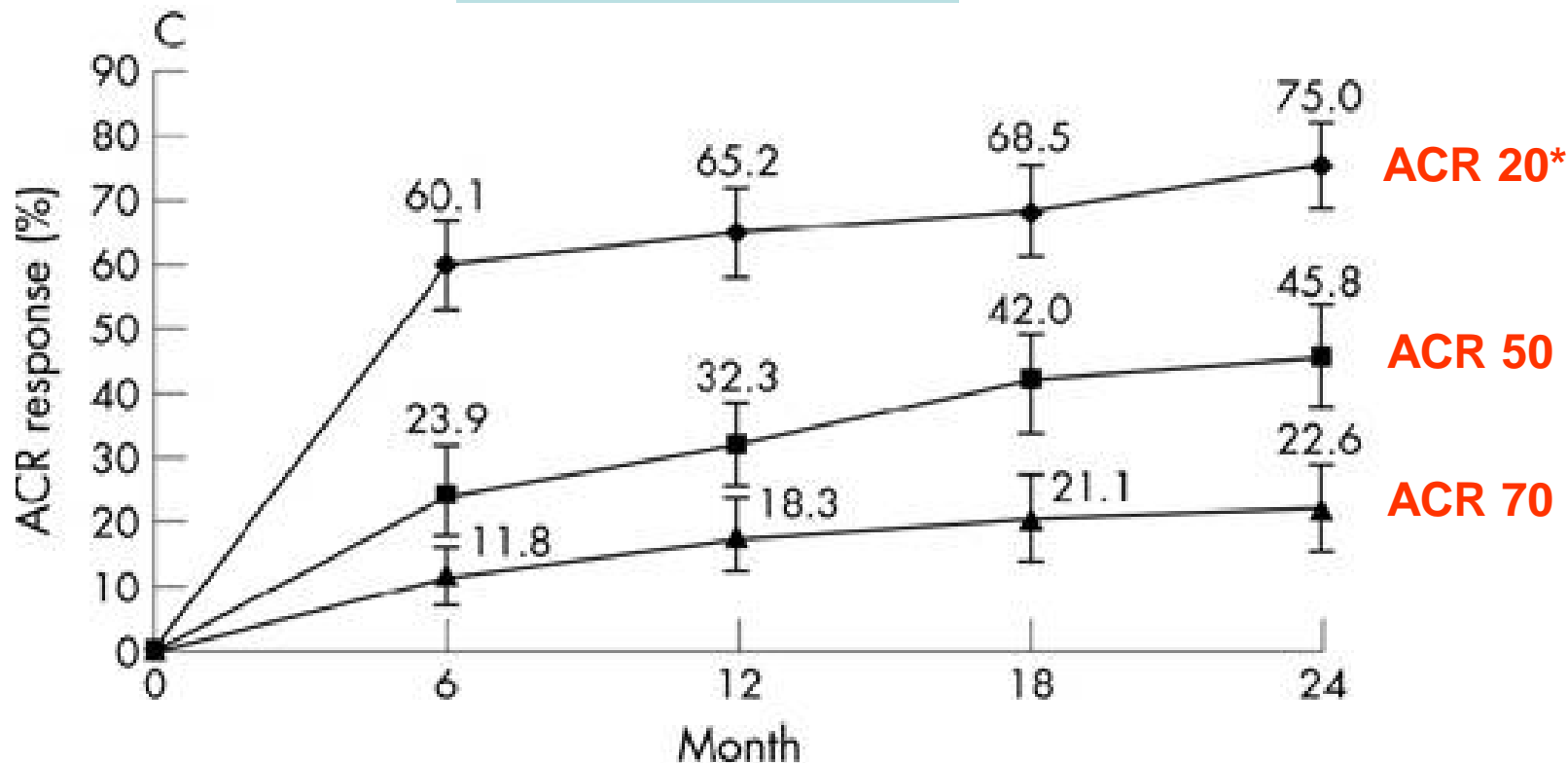
## ACR 50 (6 μήνες)





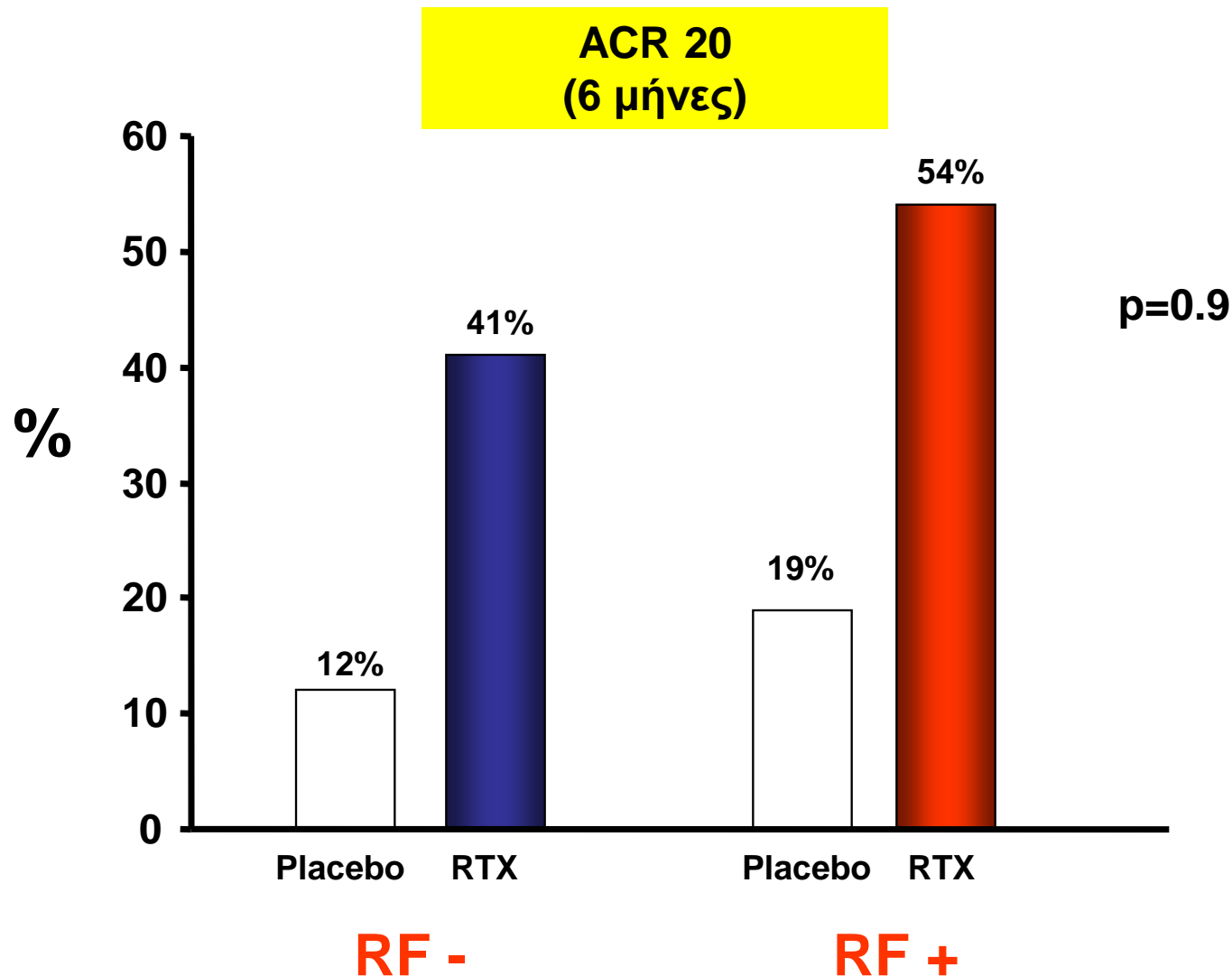
# Αποτελεσματικότητα Abatacept μετά από αποτυχία αντι - TNF: ACR απόκριση

Μελέτη **ATTAIN**  
(2 χρόνια)



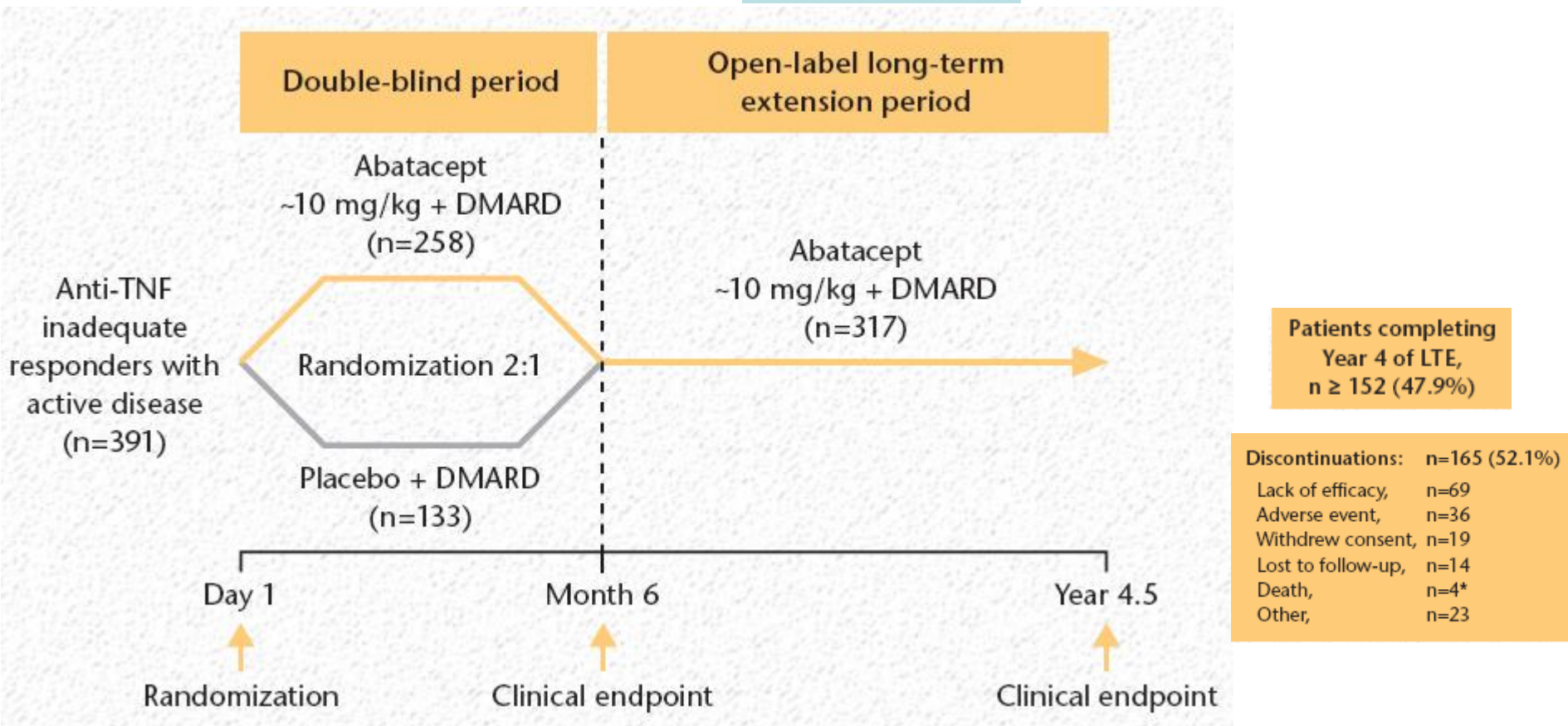
\* *Post-hoc as-observed analysis of patients originally randomised to abatacept*

# Αποτελεσματικότητα Rituximab μετά αποτυχία αντι - TNF: RF + vs -

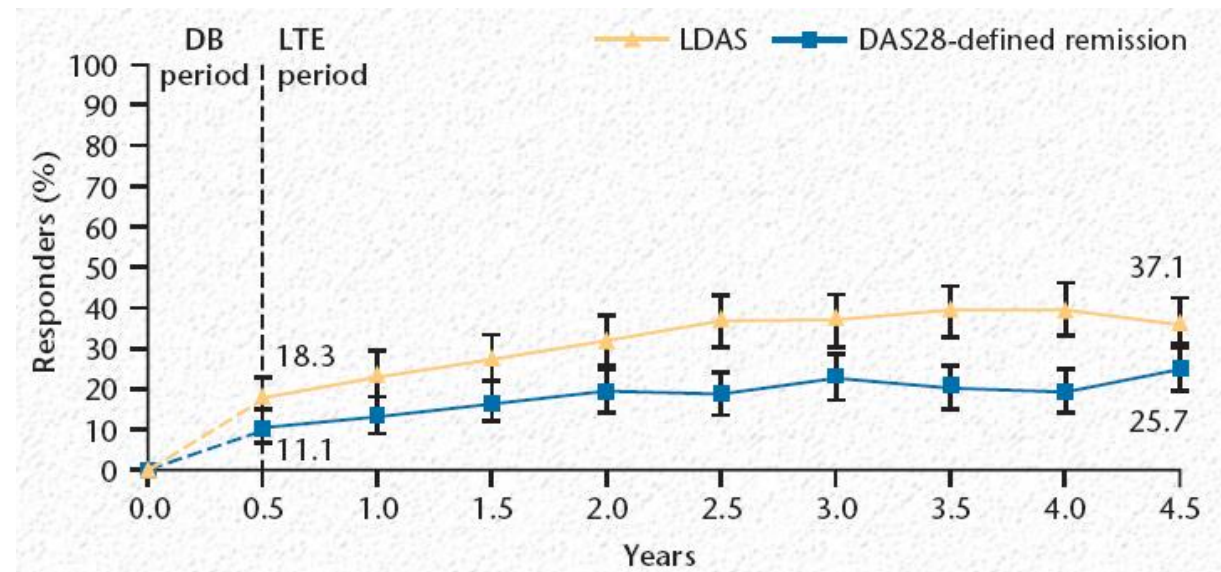
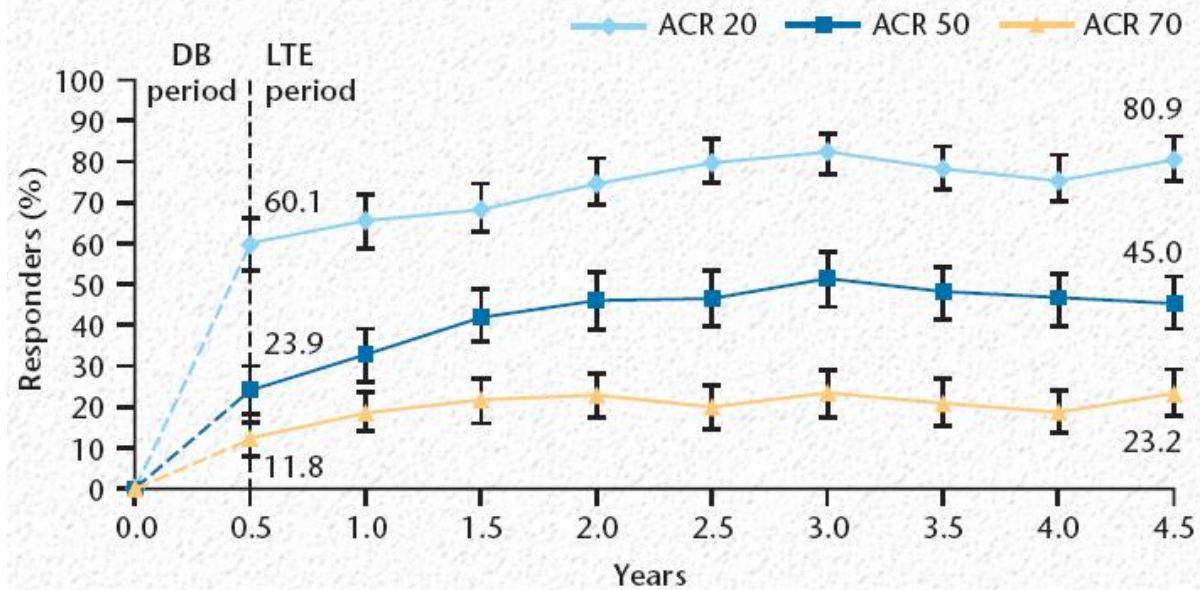


# Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Abatacept μετά αποτυχία αντι - TNF

**ATTAIN**  
(4.5 χρόνια)



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

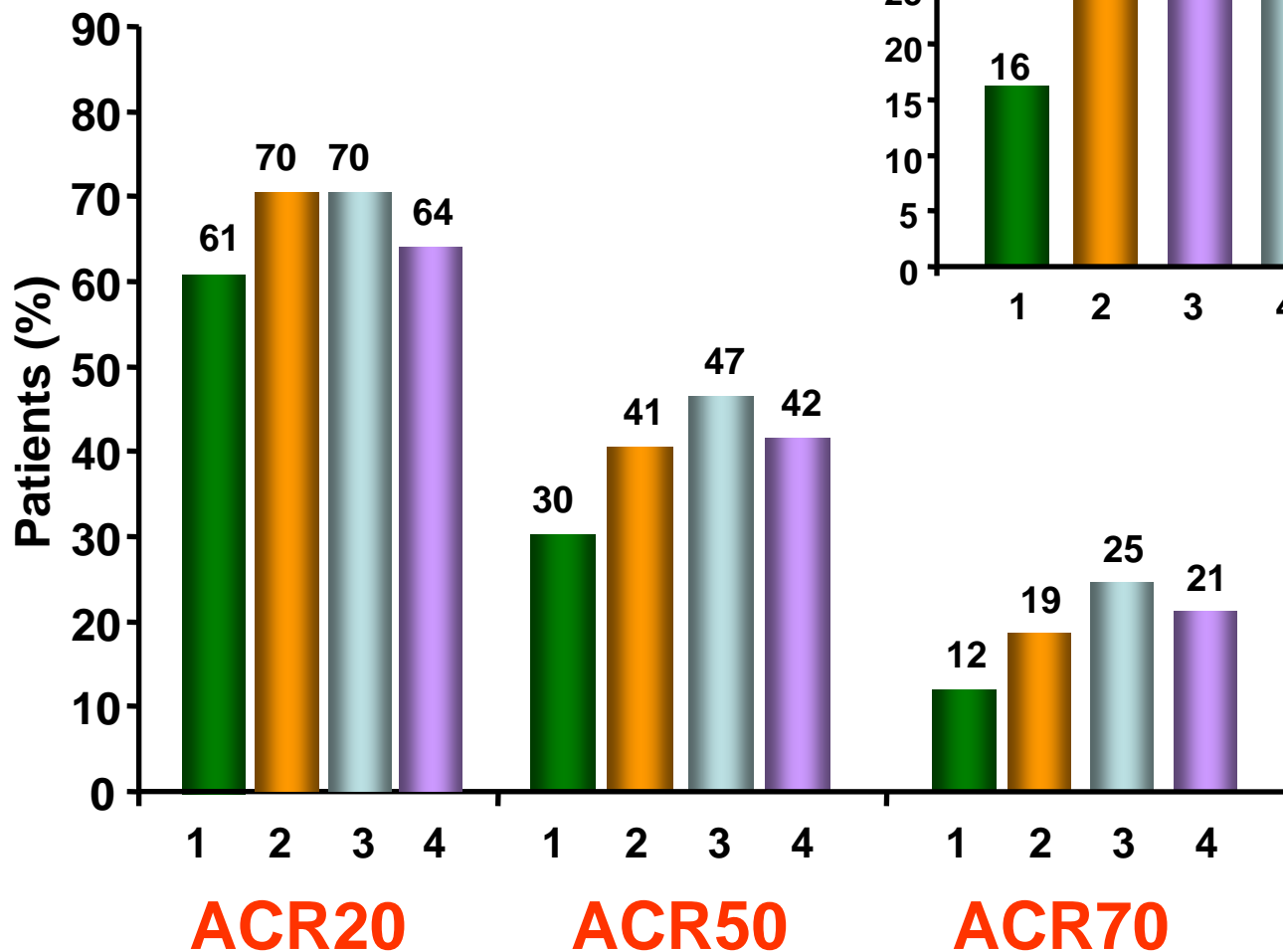


Genovese MC, ACR 2009

# Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Rituximab μετά αποτυχία αντι - TNF

**n=500 TNF-IR**

(≥ 8 TJC + SJC ή DAS-28 ≥ 2.6)

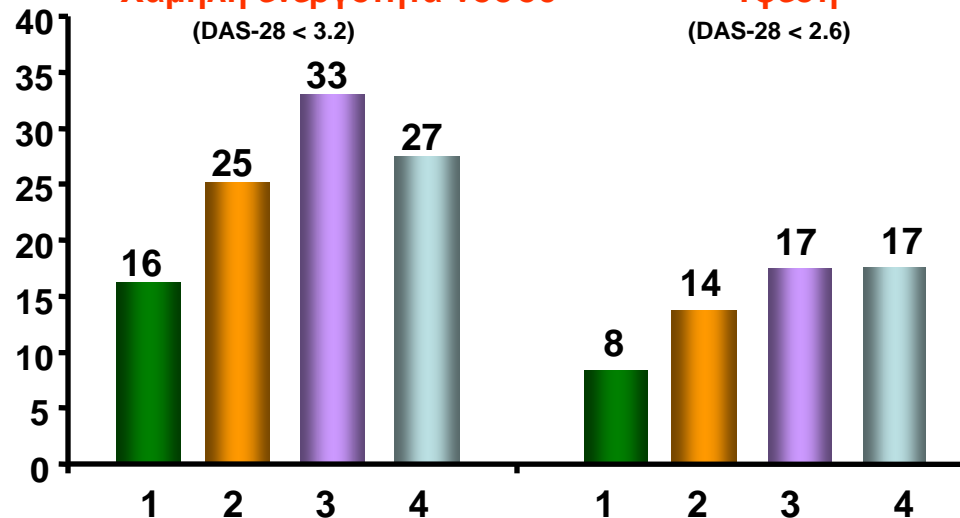


**Χαμηλή ενεργότητα νόσου**

(DAS-28 < 3.2)

**Ύφεση**

(DAS-28 < 2.6)

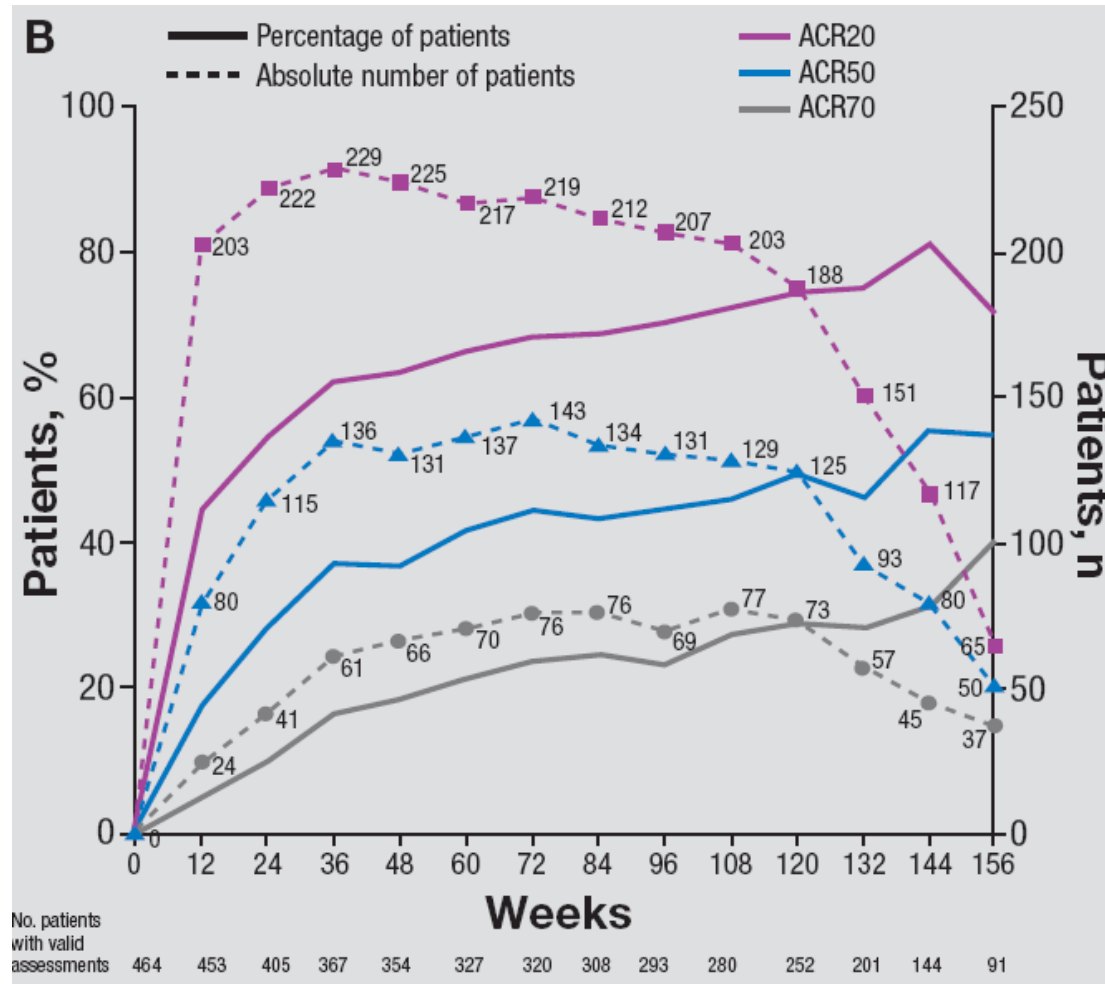


*Keystone EC et al,  
ACR 2009*

# Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Tocilizumab μετά αποτυχία αντι - 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 (≤ 2mo)

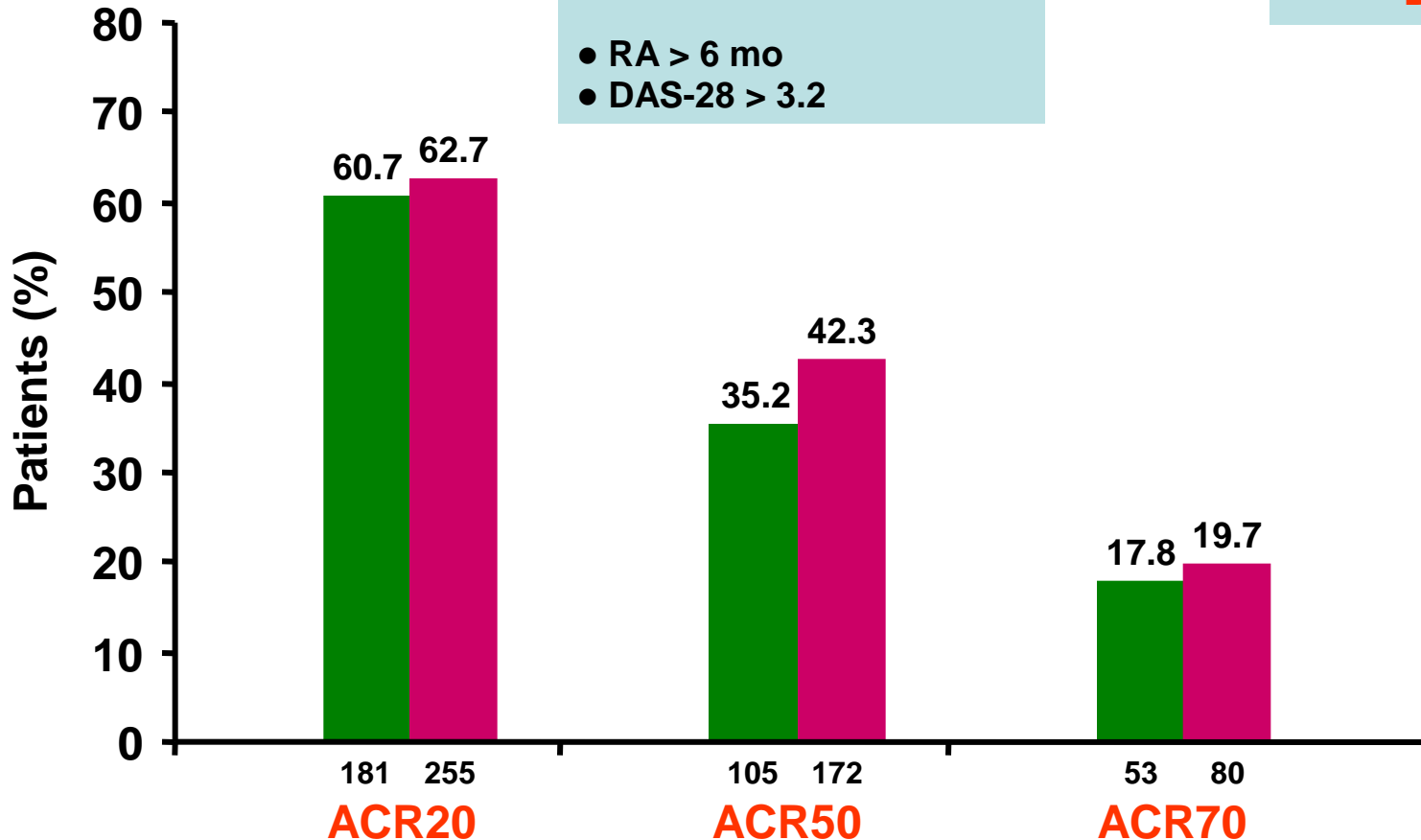
- RA > 6 mo
- DAS-28 > 3.2

## Tocilizumab

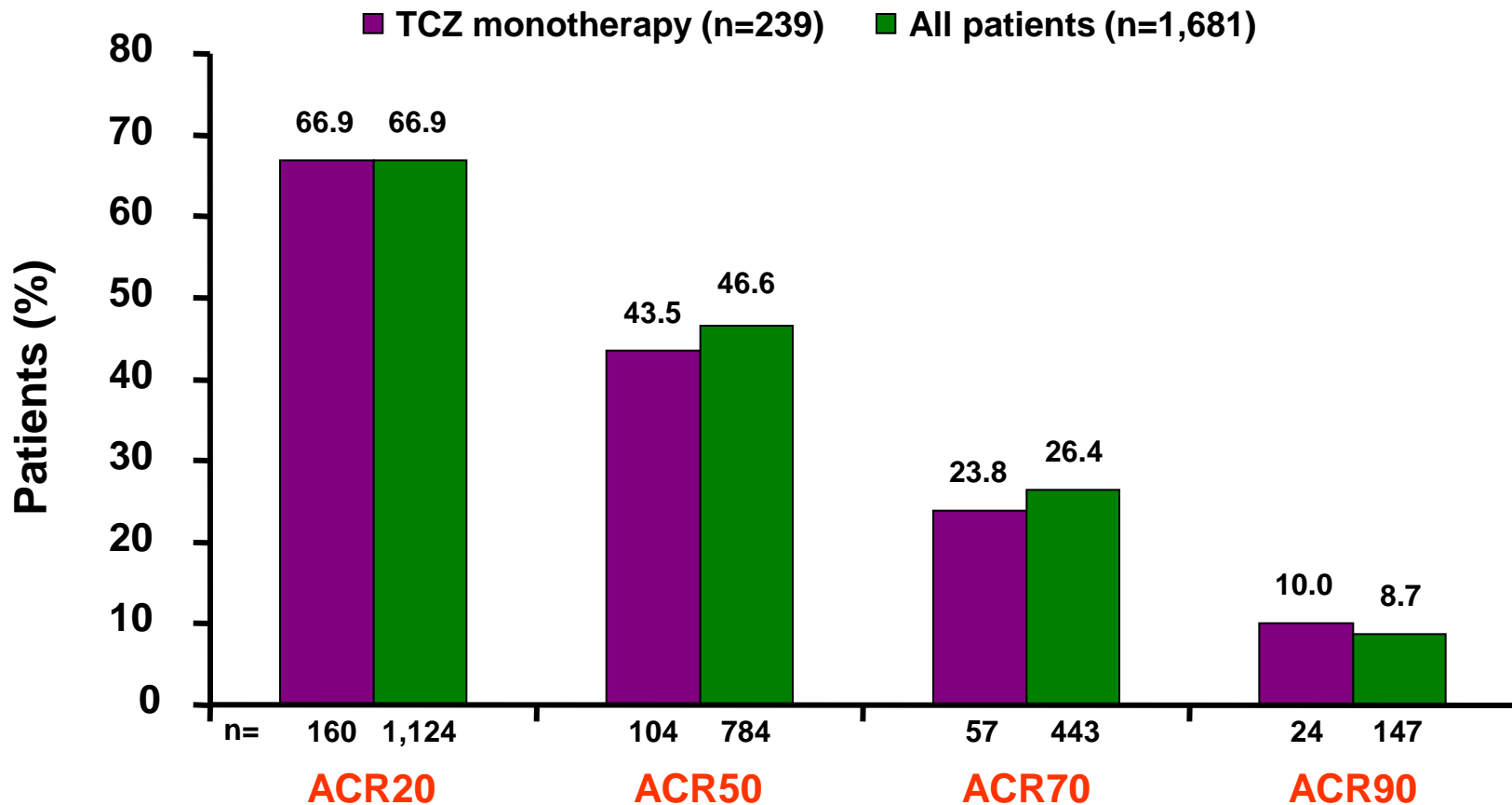
(8 mg/Kg/mo)

±

DMARDs

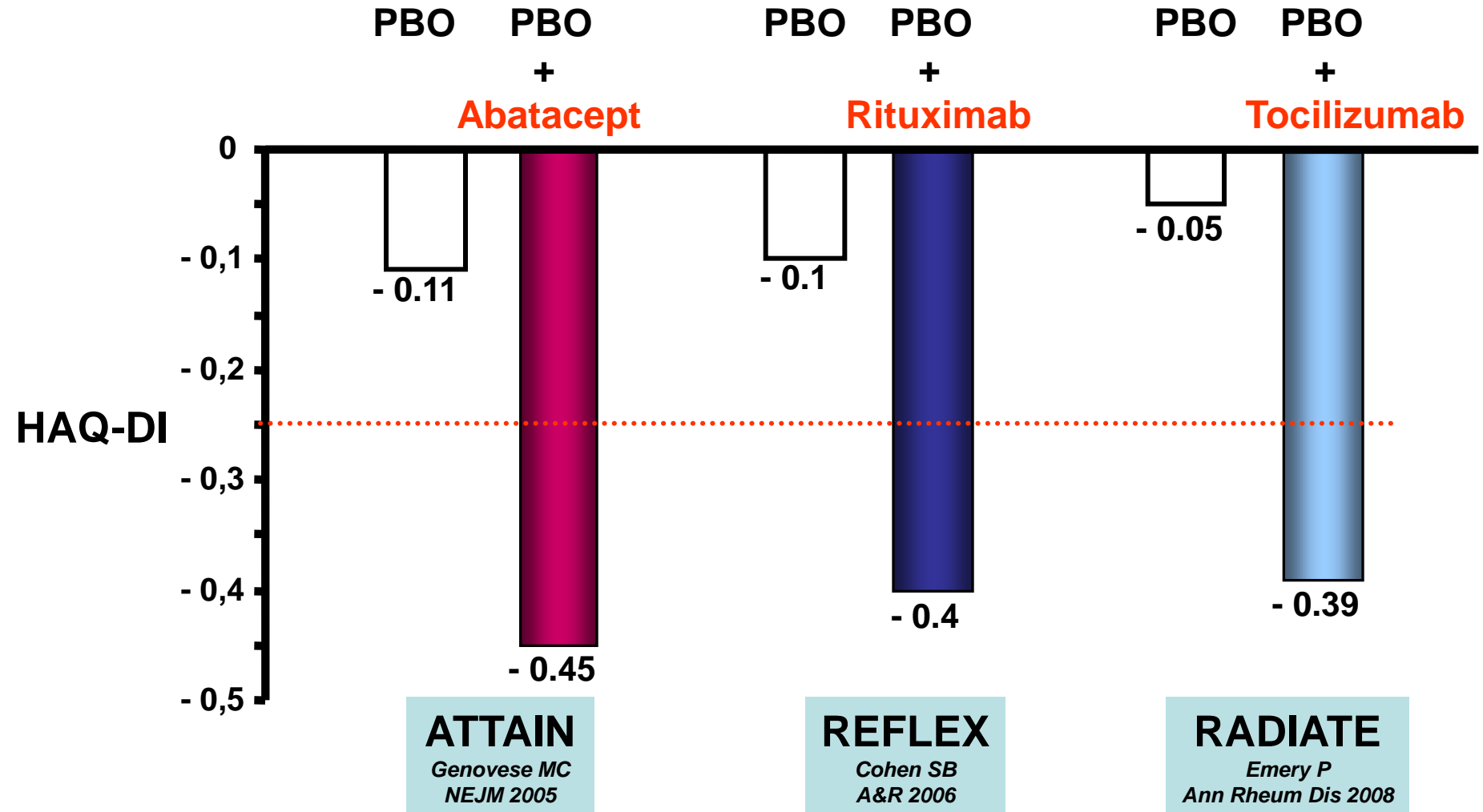


# Αποτελεσματικότητα Tocilizumab μετά αποτυχία DMARDs/αντι – TNF: Μονοθεραπεία vs Συνδυασμός



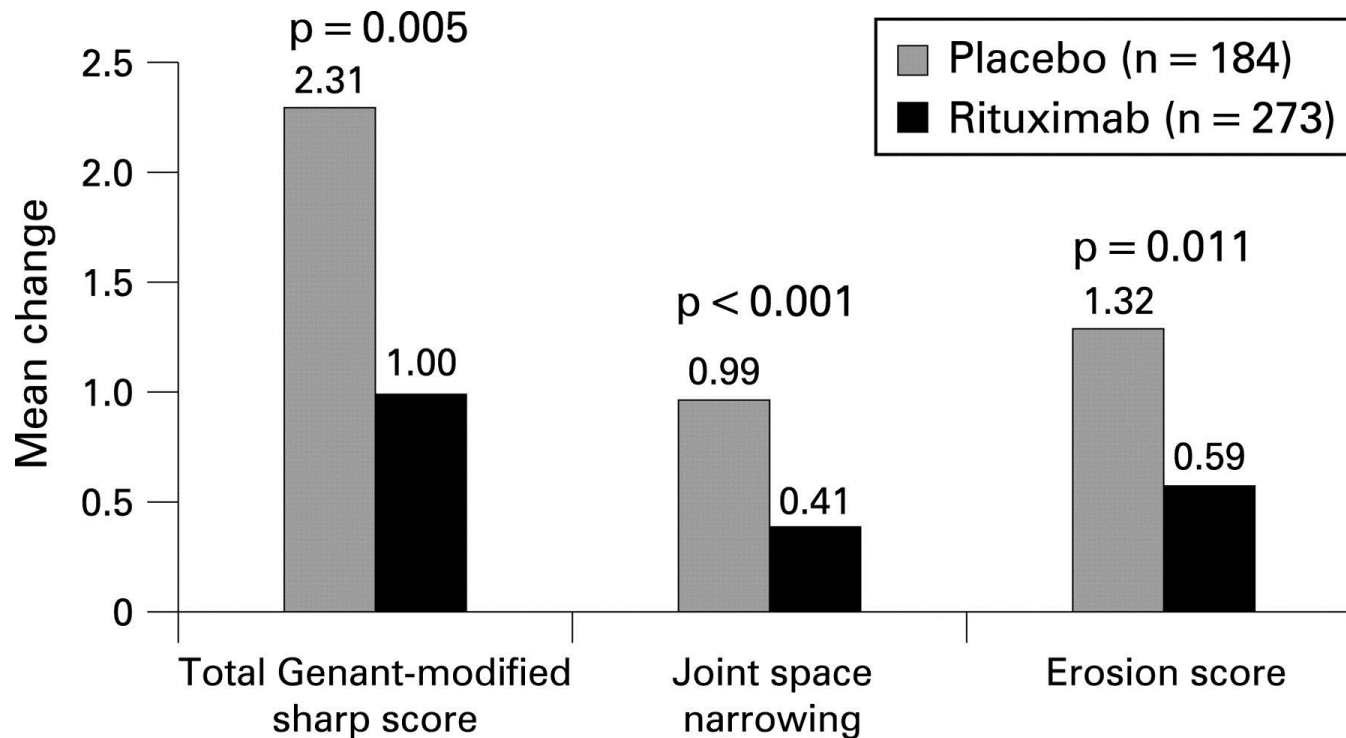


# Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά από αποτυχία αντι - TNF: HAQ



# Αποτελεσματικότητα βιολογικών μετά από αποτυχία αντι-TNF: Ακτινολογικά δεδομένα

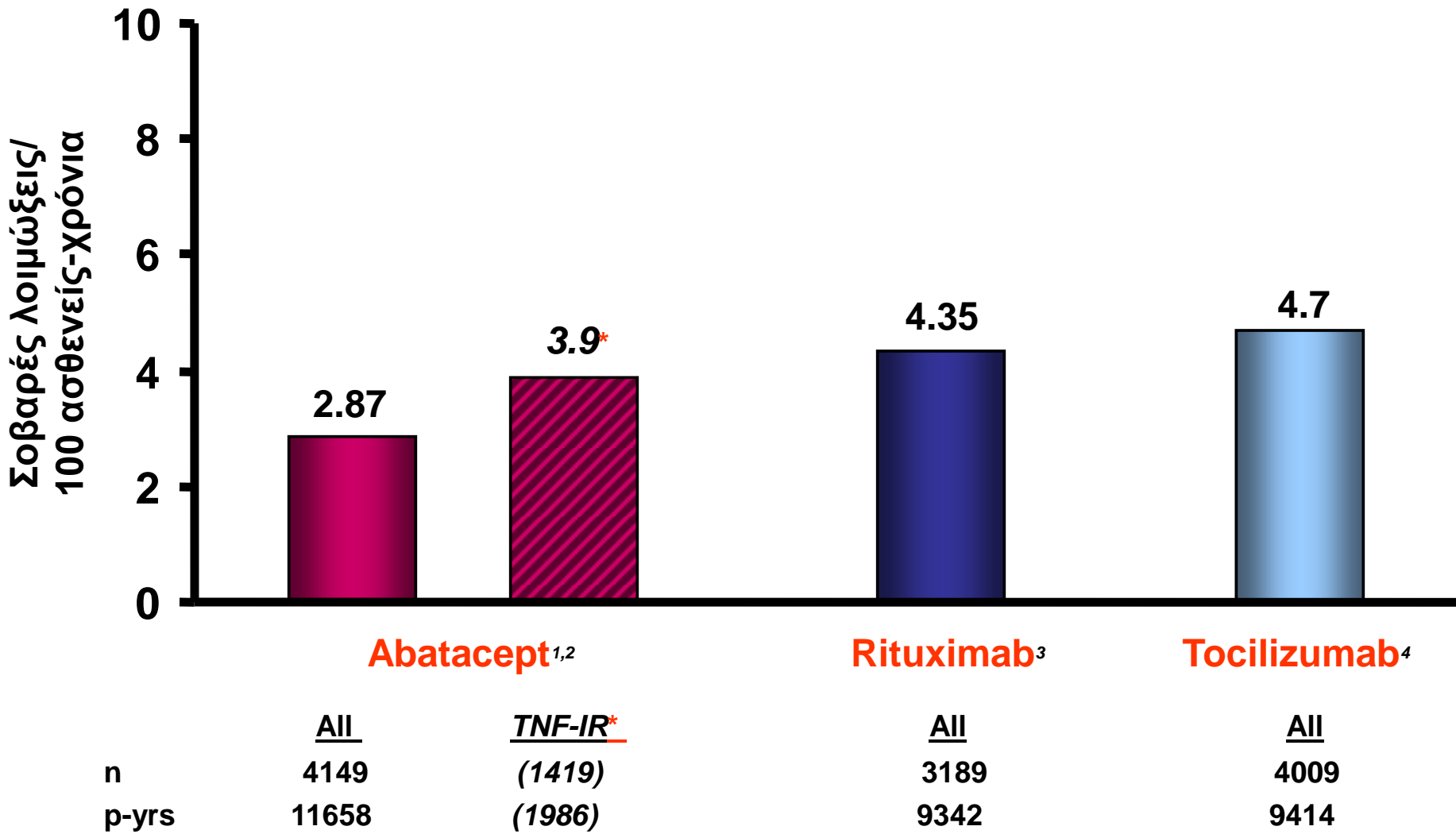
## Rituximab (Μελέτη REFLEX)



# 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



<sup>1</sup> Smitten A et al, EULAR 2010

<sup>2</sup> Smitten A et al, EULAR 2010

<sup>3</sup> van Vollenhoven RF et al, EULAR 2010

<sup>4</sup> 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,<sup>1,2</sup> John Wong,<sup>2</sup> David L Scott,<sup>3</sup> Angela Zink,<sup>4</sup> Pamela Richards,<sup>5</sup>  
Robert Landewé,<sup>6</sup> Josef S Smolen,<sup>1,7</sup> Daniel Aletaha<sup>7</sup>

*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
<b>Abatacept</b>	✓	✓		✓	✓
<b>Rituximab</b>	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Tocilizumab</b>	✓	✓		✓ (?)	✓

# 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