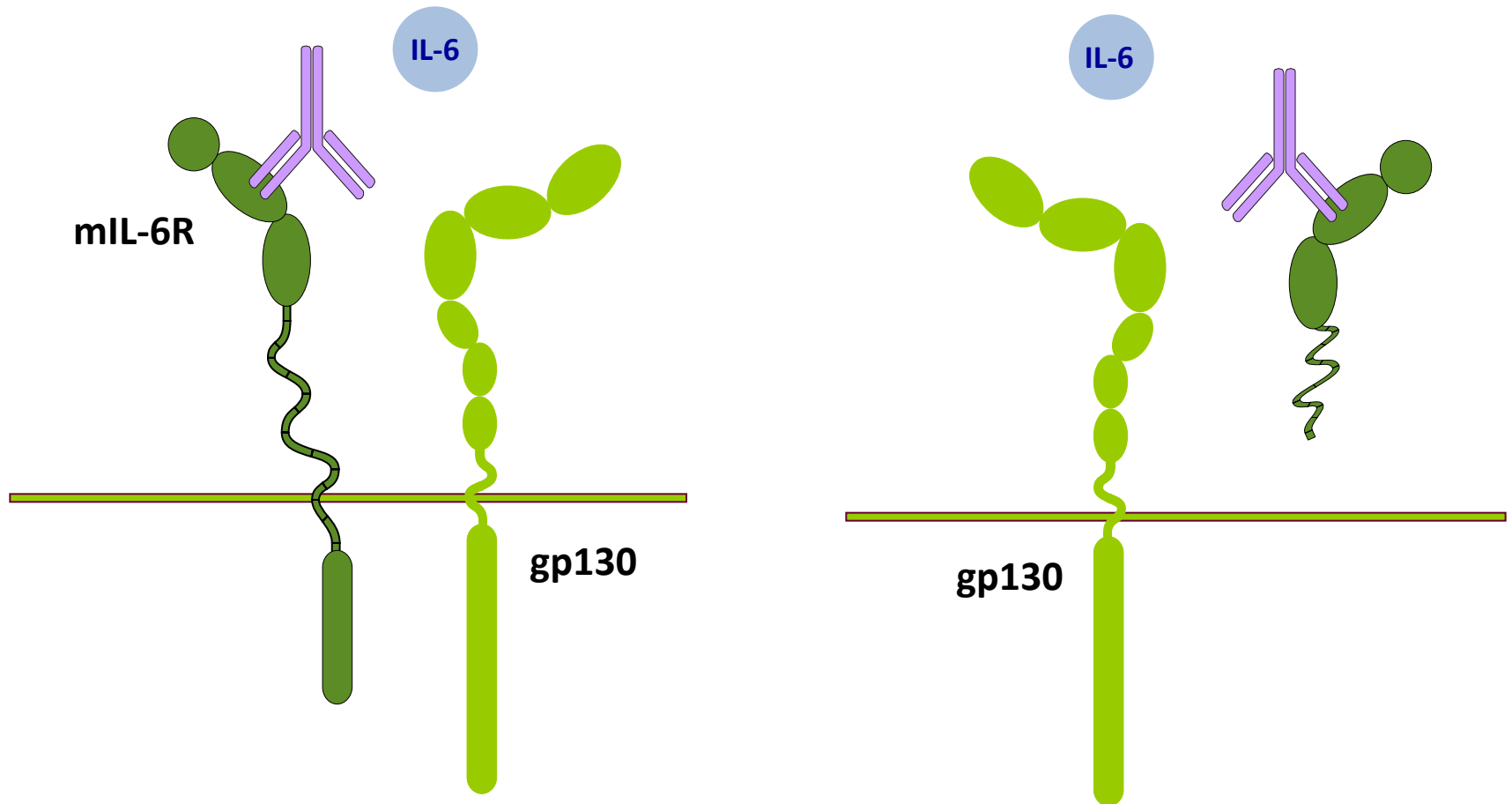


Tocilizumab: Ταχεία και μακροχρόνια σταθερή δράση – Έχουν κλινική σημασία;

ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΖΥΓΟΥΡΗΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ



Το Tocilizumab (TCZ) είναι το πρώτο ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται έναντι του μεμβρανικού και διαλυτού υποδοχέα της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R) εμποδίζοντας τη βιολογική της δράση.

- **Έγκριση EMEA (16/01/09) για χορήγησή του σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα/μέτρια-σοβαρή (σε συνδυασμό με MTX)**
 - **μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον DMARD**
 - **μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον αντι-TNF μονοθεραπεία (σε περίπτωση μη ανοχής στην MTX)**

Δοσολογία: 8mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες
Μέγιστη δόση: 800mg

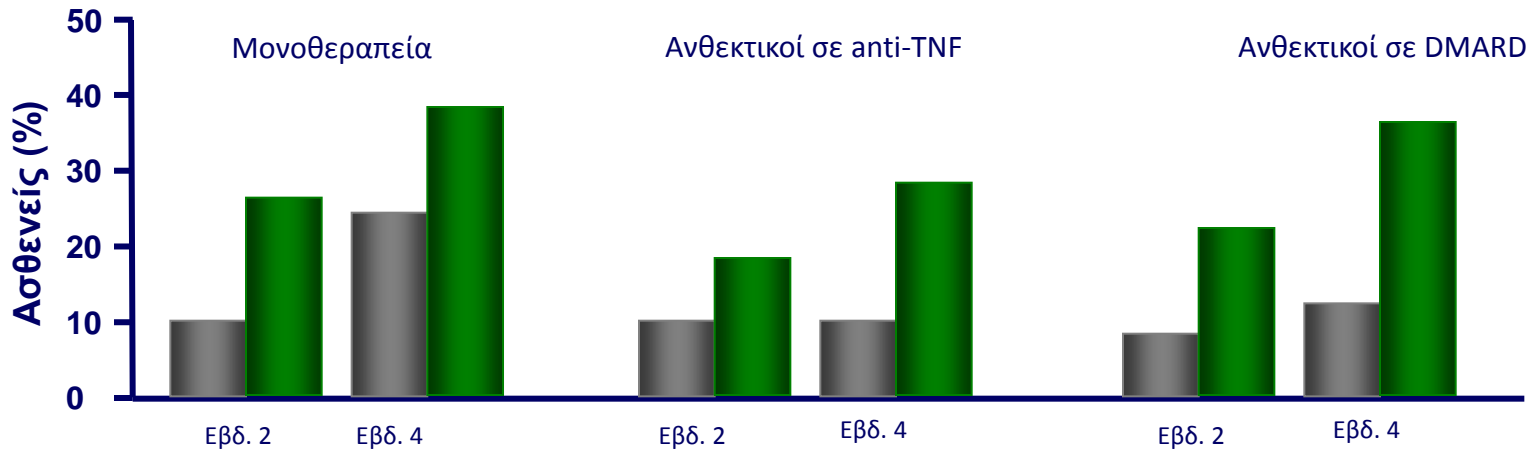
Tocilizumab: Φάσης III κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης

	Πληθυσμοί ασθενών που εντάχθηκαν (N)	Σκέλη μελέτης	Κύριο καταλητικό (α)σημείο(α) την εβδομάδα 24	DAS28	Διάρκεια νόσου (έτη)	Μεθοδολογία μελέτης
AMBITION*	Χωρίς προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση στην MTX (N=673)	TCZ 8 mg/kg μονοθεραπεία έναντι MTX μονοθεραπεία	ACR20	6,8	6,4 (40%<2έτη)	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με Placebo μελέτη
LITHE**	Ανεπαρκής απάντηση σε MTX (N =1196)	TCZ 8 mg/kg+ MTX έναντι TCZ 4 mg/kg+ MTX Έναντι Placebo+MTX	ACR20 Ακτινολογικές ανταποκρίσεις	6,8	9,4	
OPTION*	Ανεπαρκής απάντηση σε MTX (N= 623)	TCZ 8 mg/kg+MTX έναντι TCZ 4 mg/kg+ MTX έναντι Placebo+MTX	ACR20	6,8	7,5	
TOWARD*	Ανεπαρκής απάντηση σε DMARDs (N= 1220)	TCZ 8 mg/kg+DMARD έναντι Placebo+DMARD	ACR20	6,6	9,8	
RADIATE*	Ανεπαρκής απάντηση σε αντι- TNF (N=499)	TCZ 8 mg/kg+MTX έναντι TCZ 4mg/kg+ MTX έναντι Placebo+MTX	ACR20	6,8	12	

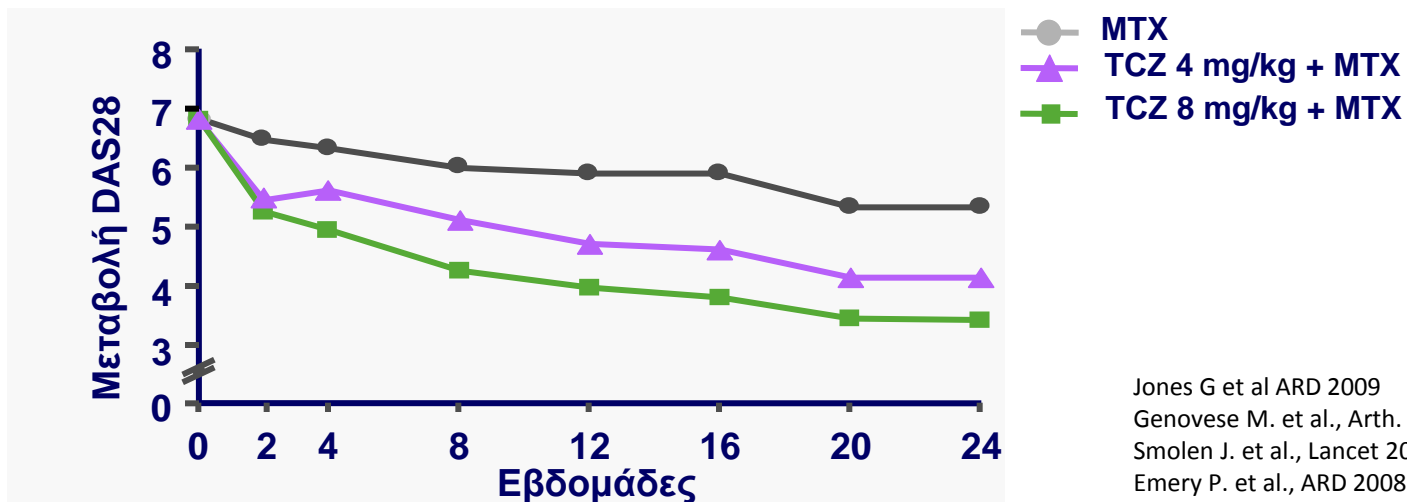
* 6 μήνες διάρκεια, ** 2 έτη διάρκεια

Έναρξη δράσης από την πρώτη έγχυση σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών

- Ανταπόκριση ACR20 από τη 2^η εβδομάδα

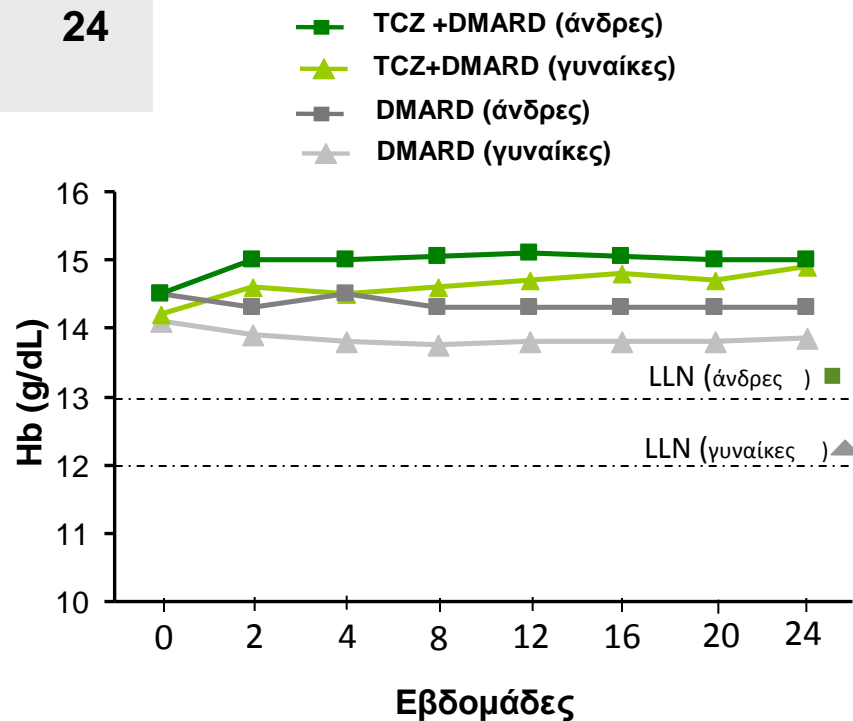
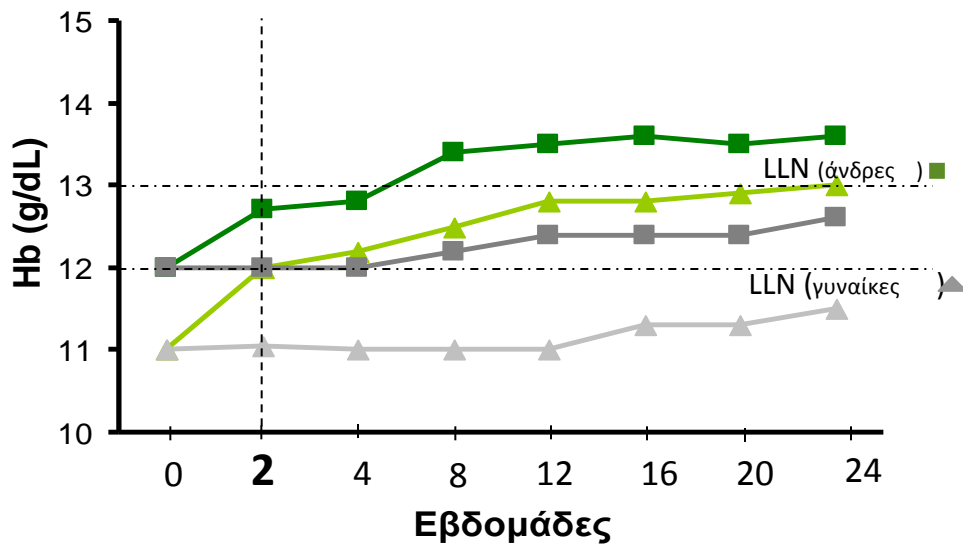
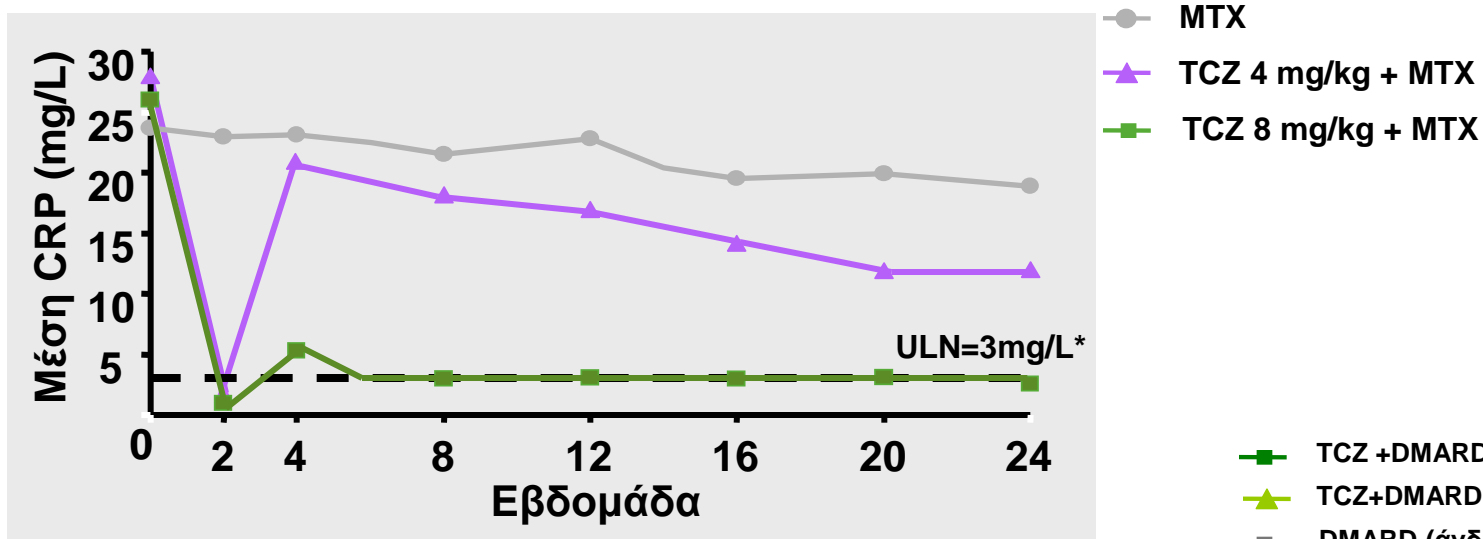


- Μεταβολή DAS28 από τη 2^η εβδομάδα



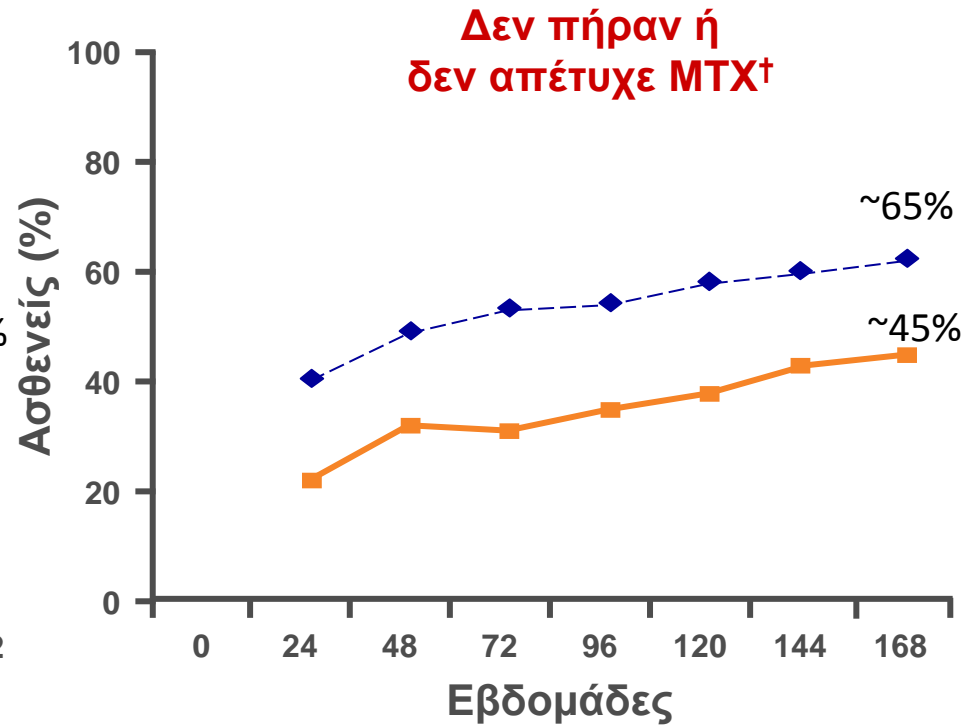
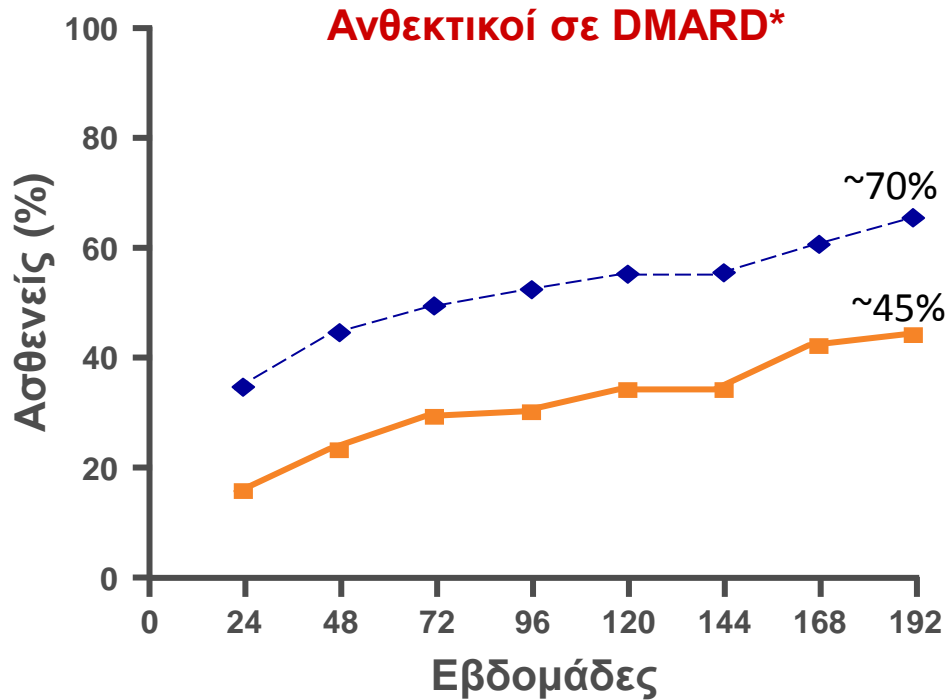
Jones G et al ARD 2009
Genovese M. et al., Arth. Rheum. 2008
Smolen J. et al., Lancet 2008
Emery P. et al., ARD 2008

Ταχεία έναρξη δράσης , 2 εβδομάδες από την πρώτη έγχυση



Υψηλές ανταποκρίσεις ACR που αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου (3.7 έτη)

—◆— ACR50 —■— ACR70



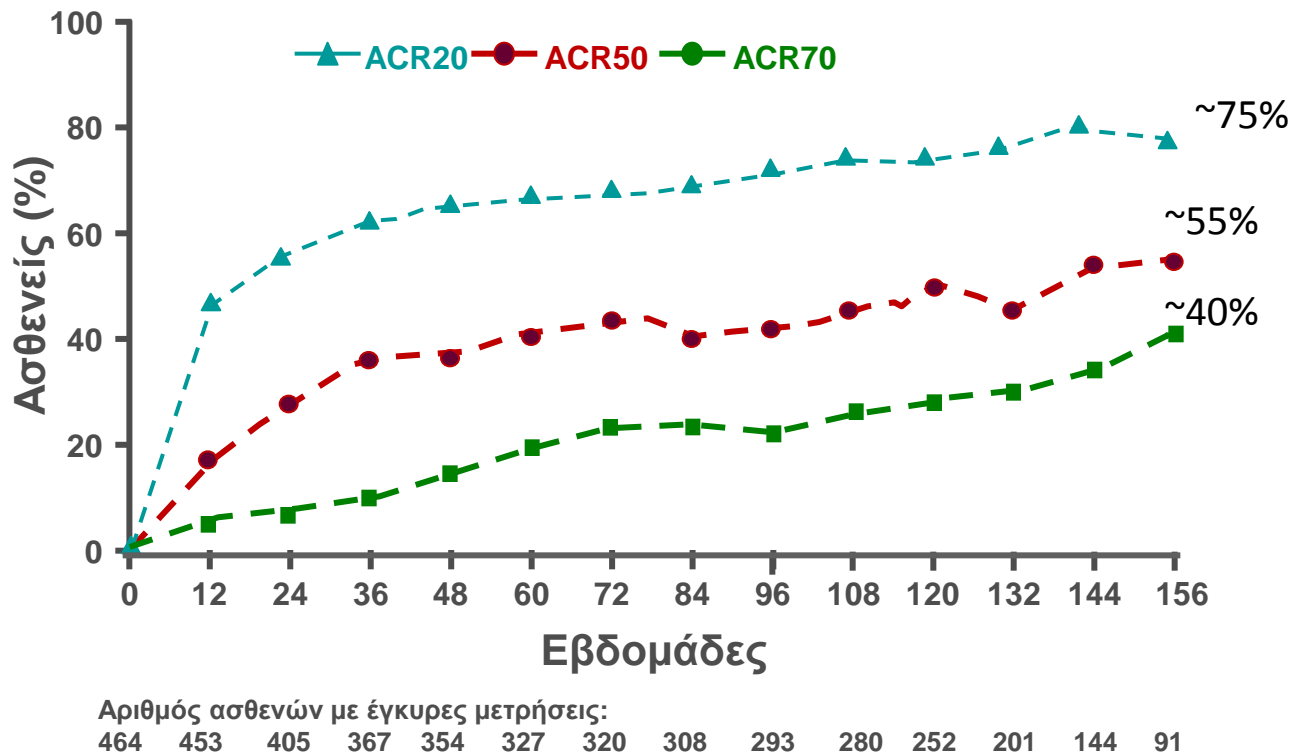
Αριθμός ασθενών με έγκυρες μετρήσεις:
 2693 2439 2312 2227 2047 1825 1323 716

563 521 487 477 442 348 178

* 2904 ασθενείς από τις μελέτες OPTION, TOWARD και LITHE (TCZ + MTX ή άλλο DMARD)

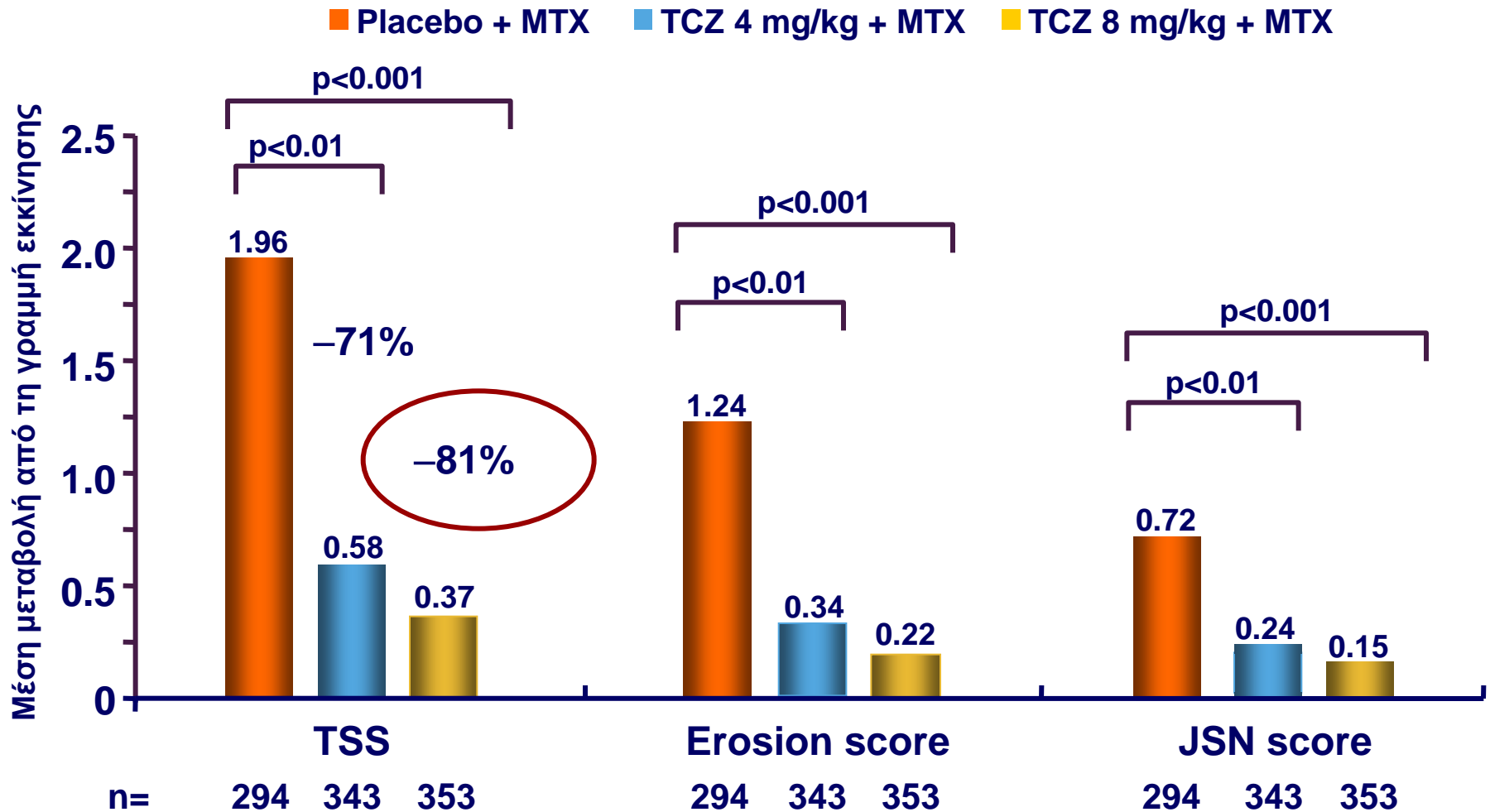
† 618 ασθενείς από τη μελέτη AMBITION

Υψηλές ανταποκρίσεις ACR που αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου (3.7 έτη) -αντι-TNF-IR



464 ασθενείς από τη μελέτη RADIATE (μη ανταποκριθέντες σε αντι-TNF παράγοντες)

Το Tocilizumab αναστέλλει την εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης (μελέτη LITHE - έτος 2) Συνολική βαθμολόγηση Sharp-Genant (TSS)



ΑΣΦΑΛΕΙΑ

	TCZ TREATED	MTX TREATED	
ΑΕ	73-84 %	61-80.6 %	
SAE	3.8-6.7 %	2.8 - 11,3 %	
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	31--37 %	27 - 37 %	ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ ΕΡΠΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ Pn Jirovecii ΑΠΟΣΤΗΜΑ
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΓΧΥΣΗΣ	5.6 - 7.3	1.8 - 7.2	
ΑΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	4 – 9	2 - 6.3	
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	1-4.3%	<1 -1.8%	
↑ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ	23%	5.5 %	Χορηγήθηκε στατίνη
↑ ΗΠΑΤΙΚΩΝ (ALT)	51 % (x3) 9 % (>3)	46 %(x3) 7% (>3)	
ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ	0,3 %	1.1 %	
ΓΕΣ	29.9 %	30 %	
ΚΝΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ	11 %	8.7 %	
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	3- 6 %	4 - 5 %	
HACA	1 στα 4mg/kgr 4 στα 8mg/kgr ΣΕ 623 ασθενείς		
ΘΑΝΑΤΟΙ	1 %	0.4 %	4 CA ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΕΚΚΟΠΛΩΜΑΤΟΣ ΟΕΜ ΑΡΡΥΘΜΙΑ ΑΕΕ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ C: δεν ενδείκνυται η χορήγησή της σε εγκυμοσύνη

Συμπεράσματα

Το Tocilizumab στην RA

Δρά γρήγορα και η αποτελεσματικότητά του βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου

§ Ταχεία ανταπόκριση κατά ACR20 (2 εβδομάδες μετά την 1^η έγχυση)

§ Ομαλοποίηση της CRP και αύξηση της αιμοσφαιρίνης από την 2^η εβδομάδα

Διατήρηση με τη συνέχιση της θεραπείας

Επιτυγχάνει υψηλές ανταποκρίσεις ACR50/70, DAS28 ύφεσης σε όλες τις κατηγορίες των ασθενών που βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου

§ Στα 3.7 έτη θεραπείας ποσοστό 70% των ασθενών επιτυγχάνει ACR50

§ Στα 3.7 έτη θεραπείας ποσοστό 60% των ασθενών επιτυγχάνει DAS28 ύφεση