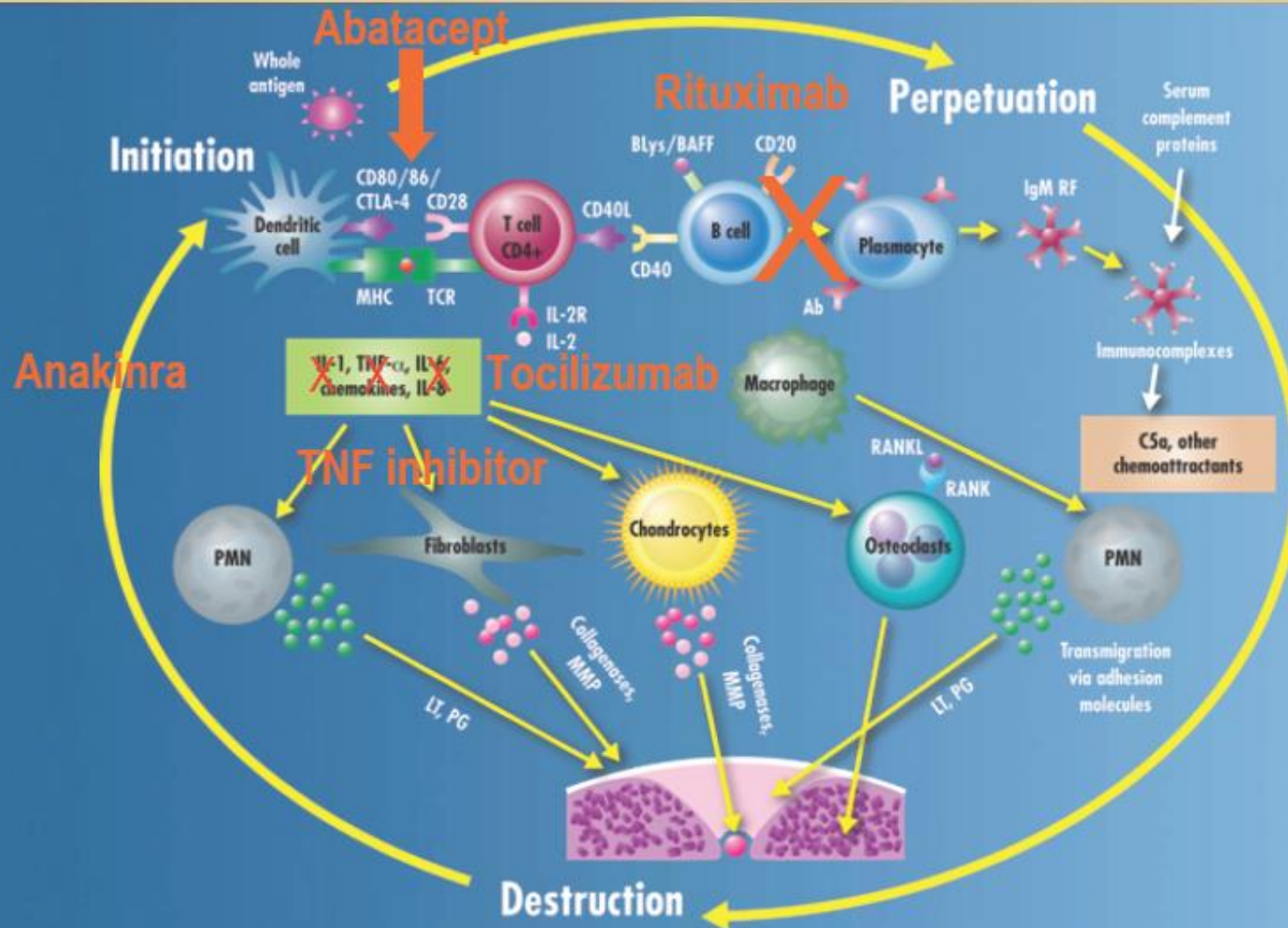


**Η φαρμακοκινητική διαφοροποίηση των
βιολογικών παραγόντων έχει κλινική
σημασία?**

Abatacept (Orencia)

Λουκία Κουτσογεωργοπούλου
Ρευματολόγος
Πύλος , 24/6/2011

Pathophysiology of RA



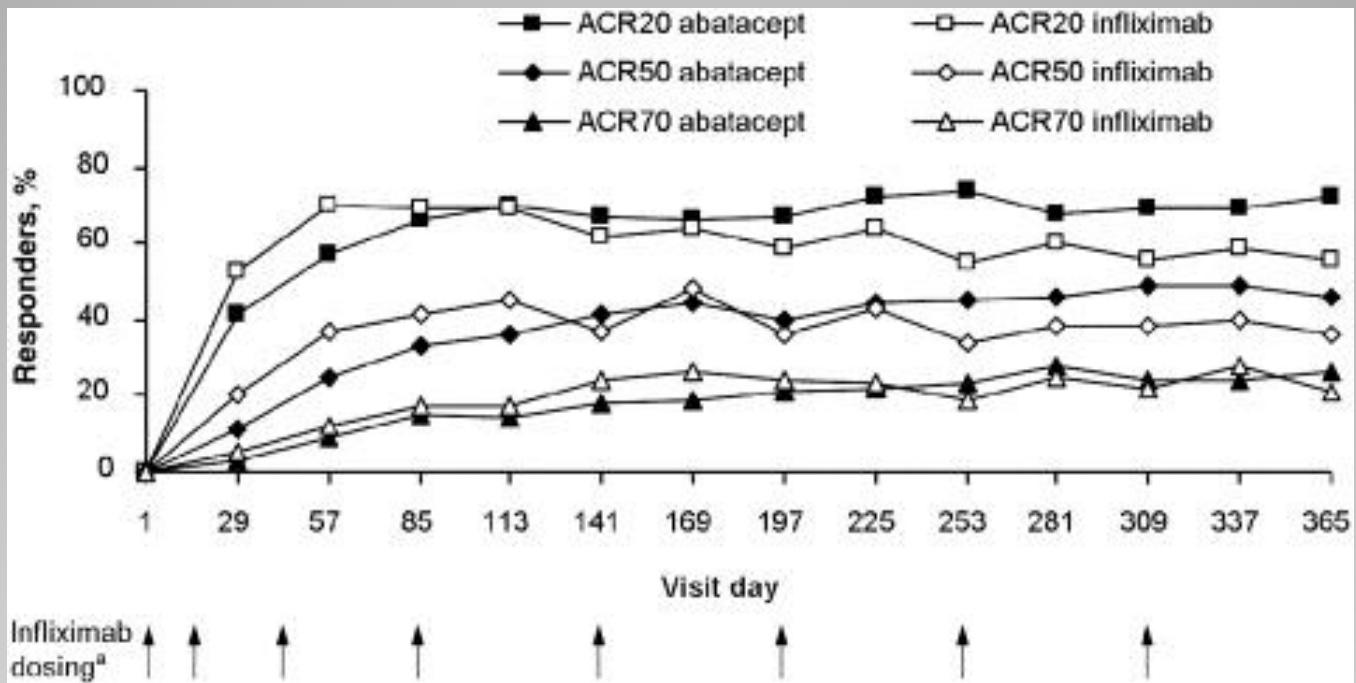
IL=interleukin; PMN=polymerphonuclear leucocyte

Adapted from Voulgari PV. *Expert Opin Emerging Drugs* 2008;13:175-96

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Abatacept

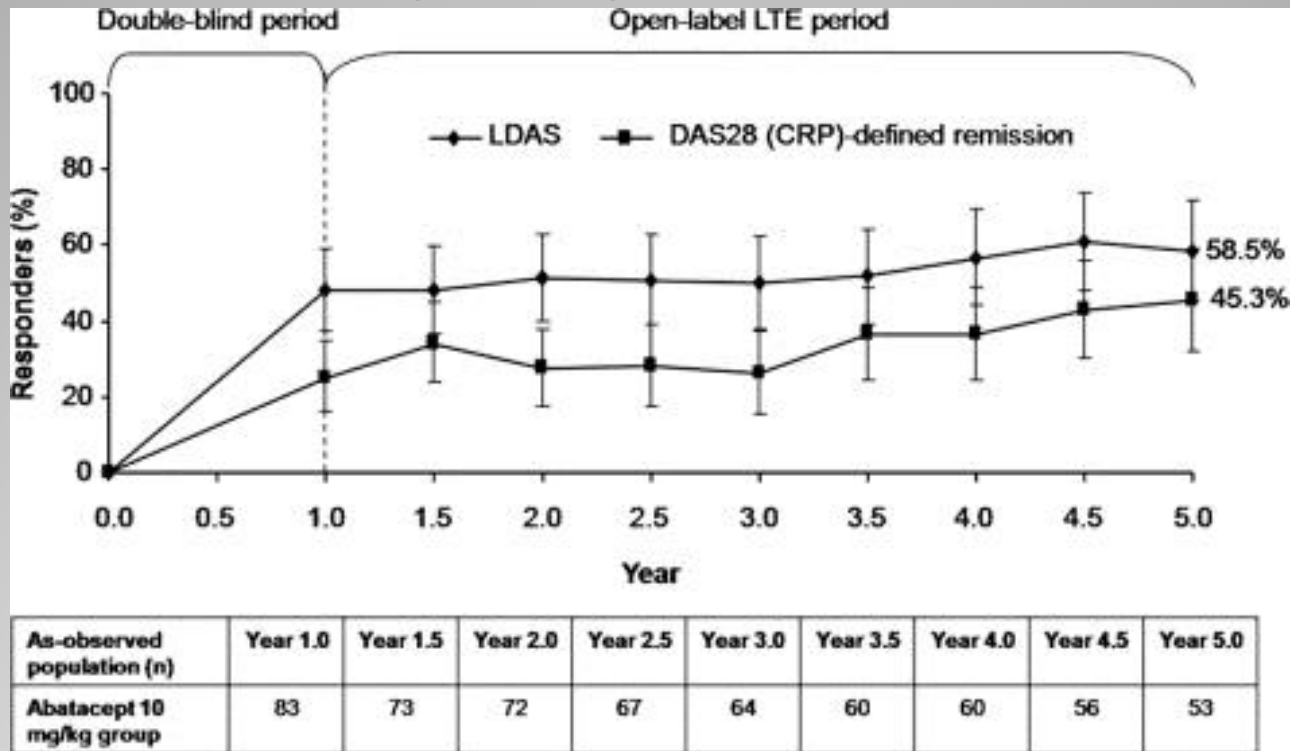
- Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 13,1 μέρες, κυμαινόμενος από 8 έως 25 μέρες (στα 10 mg/kg)
- Μέσος όγκος κατανομής είναι 0,07 l/kg, κυμαινόμενος από 0,02 έως 0,13 l/kg
- Συστηματική κάθαρση 0,22 ml/h/kg
- Χωρίς συστηματική συσσώρευση του abatacept μετά από συνεχόμενη επαναλαμβανόμενη αγωγή με 10 ml/kg ανά μήνα σε ασθενείς με RA
- Τάση υψηλότερης κάθαρσης του φαρμάκου με την αύξηση του σωματικού βάρους
- Η ηλικία και το φύλο δεν επηρεάζουν την κάθαρση
- Η MTX, τα ΜΣΑΦ, τα κορτικοστεροειδή και οι αντι-TNF παράγοντες δεν επηρεάζουν την κάθαρση

Clinical efficacy over 1 year in the ATTEST trial



ACR responses achieved over Year 1 of the ATTEST trial. Data are presented for the intent-to-treat population with a last observation carried forward analysis. ^aInfliximab was administered on Days 1, 15, 43, 85 and then every 56 days thereafter; abatacept dosing occurred at each visit day. Reproduced from Schiff *et al.* copyright 2008, with permission from the BMJ Publishing Group Ltd.

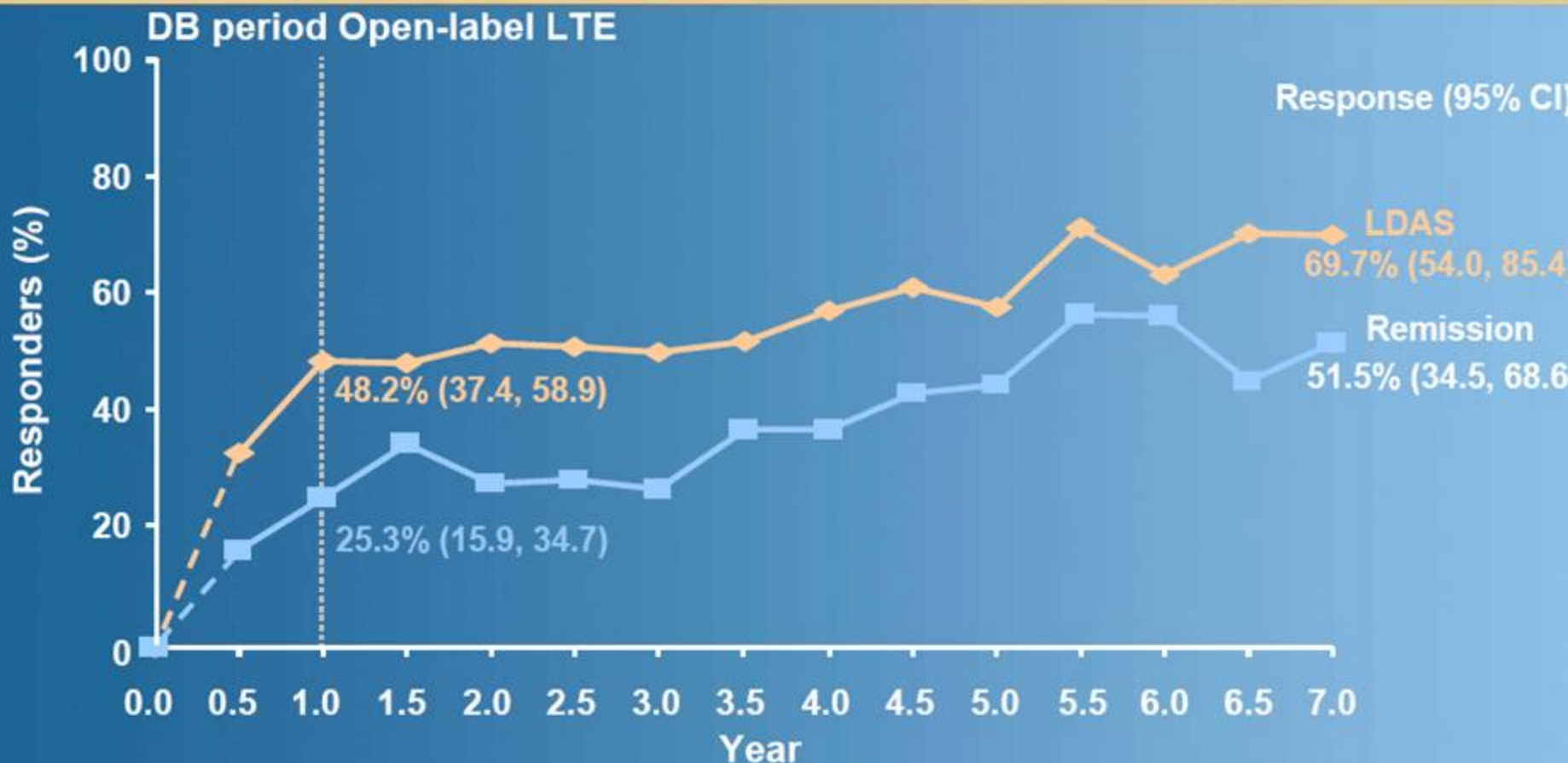
Long-term clinical efficacy over 5 years of treatment with abatacept



. The proportion of patients originally randomized to the 10 mg/kg abatacept group of the Phase IIb trial experiencing LDAS (DAS-28 CRP ≤ 3.2) and DAS-28-defined remission (DAS-28 CRP < 2.6) by visit day. Responses are based on the intent-to-treat population for patients with data available at the visit of interest (as-observed analysis). Broken line represents the DB period; data are presented with 95% CIs. Reproduced from Westhovens *et al.* with permission from the *Journal of Rheumatology*.

An Increasing Proportion of Abatacept Patients Achieved LDAS or DAS28 Remission over 7 Years

Phase IIb



Data are based on all patients originally randomized to 10 mg/kg abatacept who entered the LTE, with data available at the visit of interest (as-observed analysis); DAS28 (C-reactive protein [CRP])-defined remission=DAS28 <2.6; LDAS=DAS28 (CRP) ≤3.2; DAS28=Disease Activity Score; DB=double-blind; LDAS=Low Disease Activity State; CI=confidence interval; LTE=long-term extension

(Kathryn D. et al. Ann Rheum Dis 2009;69(Suppl 2):577. Poster number SAT0108)

Incidence of serious infections and autoimmune events in the integrated safety summary by annual intervals

	Events/100 patient-years (95% CI)					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6
Total exposure, patient-years	~3500	~2400	~1900	~1500	~700	~180
All serious infections	3.68 (3.07, 4.37)	2.77 (2.14, 3.53)	2.41 (1.75, 3.23)	2.61 (1.84, 3.60)	2.16 (1.21, 3.57)	3.05 (0.99, 7.13)
Hospitalized infections ^b	3.31 (2.73, 3.97)	2.55 (1.94, 3.28)	2.34 (1.70, 3.16)	2.46 (1.72, 3.42)	1.87 (1.00, 3.20)	3.02 (0.98, 7.06)
Autoimmune events	1.64 (1.25, 2.13)	2.02 (1.49, 2.68)	1.61 (1.09, 2.30)	1.25 (0.74, 1.97)	0.99 (0.40, 2.04)	0 (0, 1.99)

^aData are for all those patients who received at least one dose of abatacept during the cumulative study period, for the eight core abatacept trials. ^bHospitalized infection is a subset of serious infection. Adapted from Smitten *et al.* with permission from BMJ Publishing Group Ltd, and Smitten *et al.* with permission from the author.

Breakdown of AEs in Abatacept Cumulative Period Across Three Different RA Populations

Incidence rate, event/100 p-y (95%CI)	MTX-naïve N=483 (717 p-y)	MTX-IR N=1280 (4465 p-y)	Anti-TNF-IR N=1419 (1986 p-y)
Overall AEs	184.37 (166.78–203.30)	260.28 (246.00–275.17)	359.05 (339.18–179.78)
Overall SAEs	6.54 (4.77–8.76)	14.62 (13.37–15.97)	20.52 (18.33–22.90)
Serious Infections	1.83 (0.97–3.12)	2.78 (2.28–3.30)	3.90 (3.06–4.89)
Malignancies	0.28 (0.03–1.01)	1.30 (0.98–1.68)	1.79 (1.25–2.49)

Data are based on seven clinical trials (December 2008 database lock); *p-y=patient-years; IR=inadequate responder

Smitten A, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**(Suppl3):541. Poster number: SAT0164

Συμπεράσματα (1)

- Πρώιμη δράση στην φλεγμονώδη διαδικασία ¹
- Αποτελεσματικότητα που διατηρείται μακροχρόνια²
- Καλά ποσοστά παραμονής στη θεραπεία²
- Ασφάλεια και ανεκτικότητα³

1. Choy EH. Clin Exp Rheumatol. 2009;27:510-518
2. Kremer JM et al. EULAR Abstract 2009
3. Smitten et al. EULAR2010-SCIE-1273

Συμπεράσματα (2)

- Το abatacept αποτελεί μια αποτελεσματική βιολογική θεραπεία με αποδεκτή ασφάλεια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Το προφίλ κινδύνου-οφέλους του abatacept θα μπορούσε να είναι πιο ευνοϊκό όταν χορηγείται νωρίς στην ρευματοειδή αρθρίτιδα

Schiff M. Rheumatology. 2011 March; 50(3): 437-449

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

