

Βιολογικές Θεραπείες

**μαθήματα από το παρελθόν και
μελλοντικές προσδοκίες**

αναμενόμενες θεραπείες

Π. Ε. Γεωργίου

Ρευματολόγος

Συντ. Δ/ντής Ρευματολογικού

Τμήματος

Γ.Ν.Πατρών

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

**Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία
διετία:** Roche, UCB, Menarini, Bristol, MSD, Pfizer

Tofacitinib: αναστολέας JAK κινασών (JAK kinase inhibitor – Jakinibs)

αναστέλλει

- **JAK1 +++**
- **JAK3 +++**
- **JAK2 +**
- **TYK2 ±**

Έγκριση του FDA

News & Events

NEWS RELEASE

For Immediate Release: Nov. 6, 2012

FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis

The U.S. Food and Drug Administration today approved Xeljanz (tofacitinib) to treat adults with **moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA)** who have had an **inadequate response** to, or who are **intolerant** of, methotrexate.

Tofacitinib: μελέτες φάσης 3

1. ORAL SOLO

tofacitinib vs placebo in DMARs and biologics IR
(no MTX background).

2. ORAL STANDARD (non inferiority study)

tofacitinib – adalimumab vs placebo
(MTX background)

3. ORAL STEP

tofacitinib vs placebo in TNFi IR
(MTX background)

4. ORAL SCAN

tofacitinib vs placebo
(MTX background)

5. ORAL START

tofacitinib vs MTX in naïve early RA patients

1. Fleischmann R et al.. N Engl J Med 2012; 367:495–507

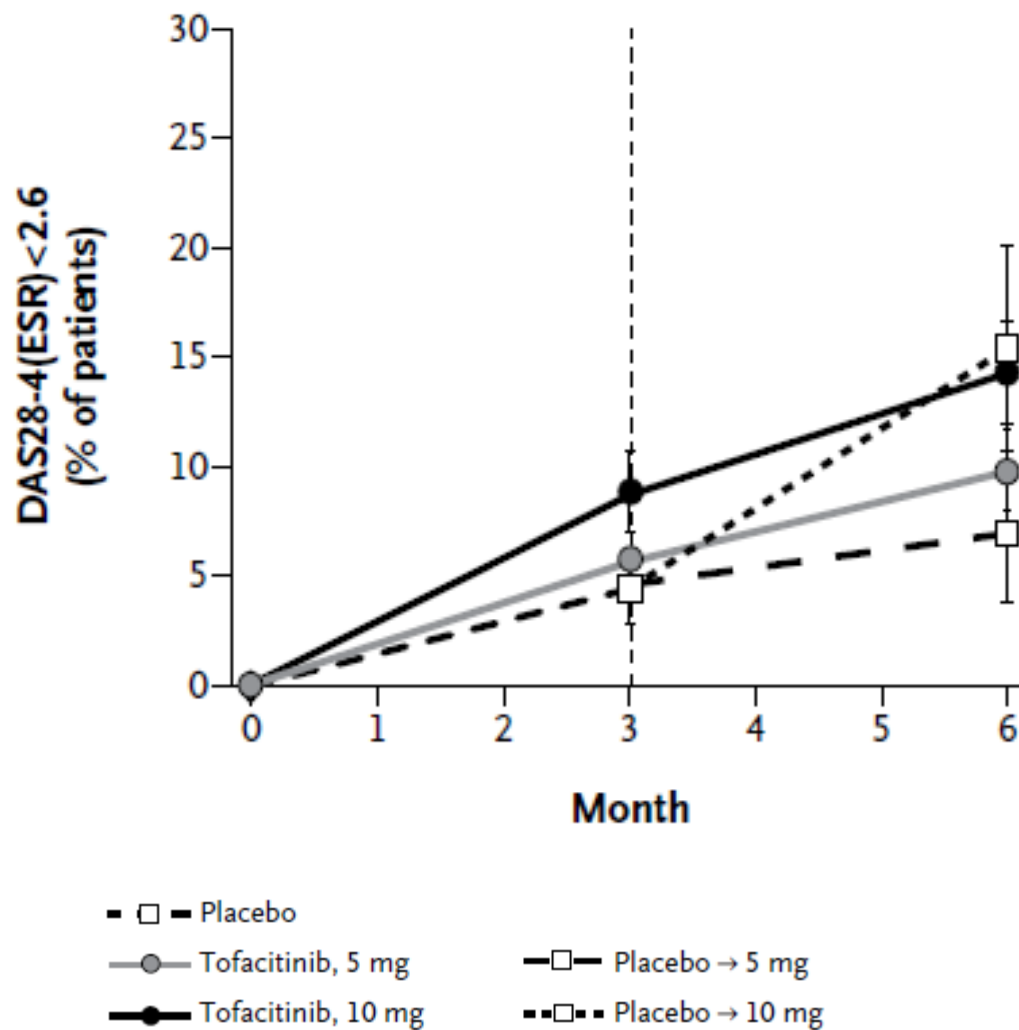
2. van Vollenhoven RF, et al.. N Engl J Med 2012; 367:508–519.

3. Gerd R Burmester et al *Lancet* 2013; 381: 451–60

4. De´sire´e van der Heijde et al *Arthritis Rheum* 2013, 65(3)559

5. Lee EB, Fleischmann RM, et al. *Arthritis Rheum* 2012; 64:S1049–S1050.

ORAL Solo: Κύρια τελικά σημεία

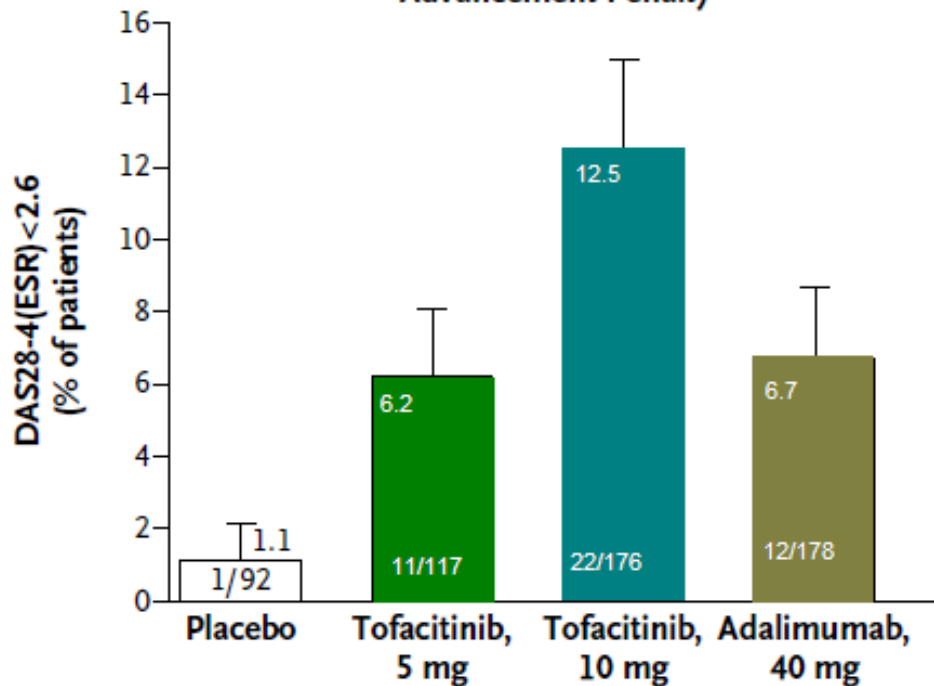


ORAL Standard: Κύρια τελικά σημεία

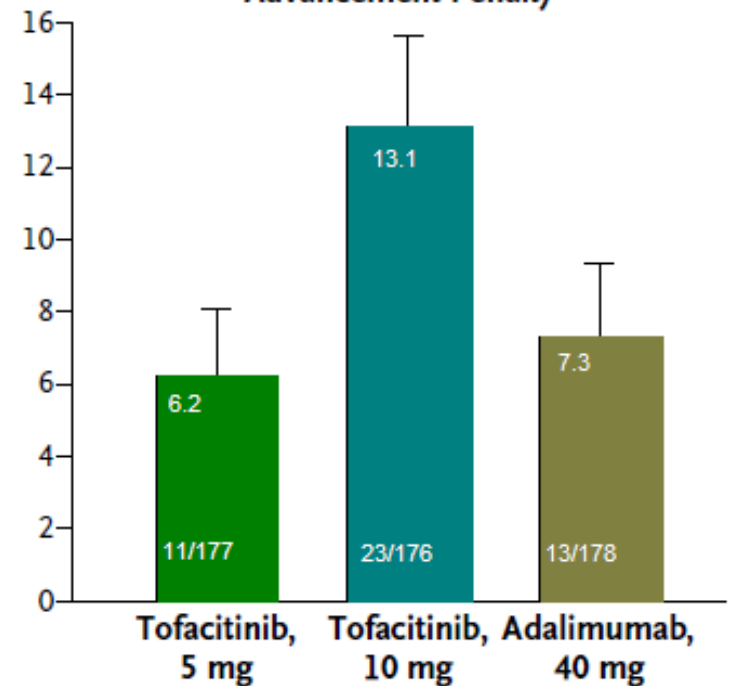
Improvement in HAO-DI Score at Month 3

DAS28-4 (ESR) at Month 6

Imputation of No Response with
Advancement Penalty

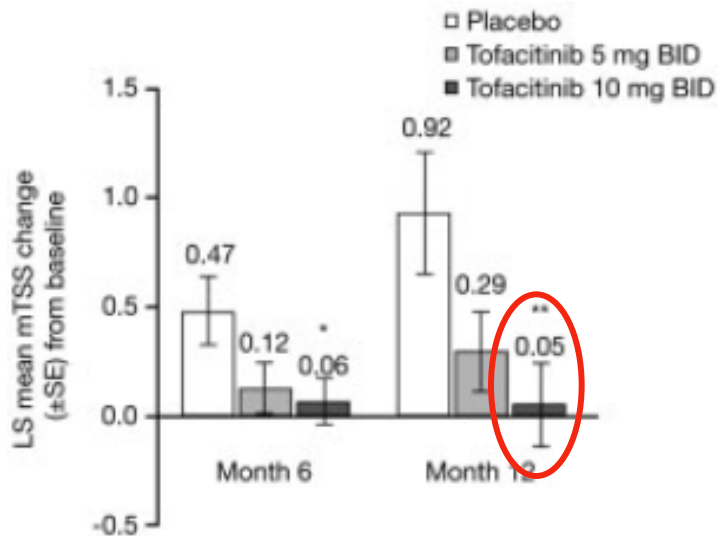


Imputation of No Response without
Advancement Penalty



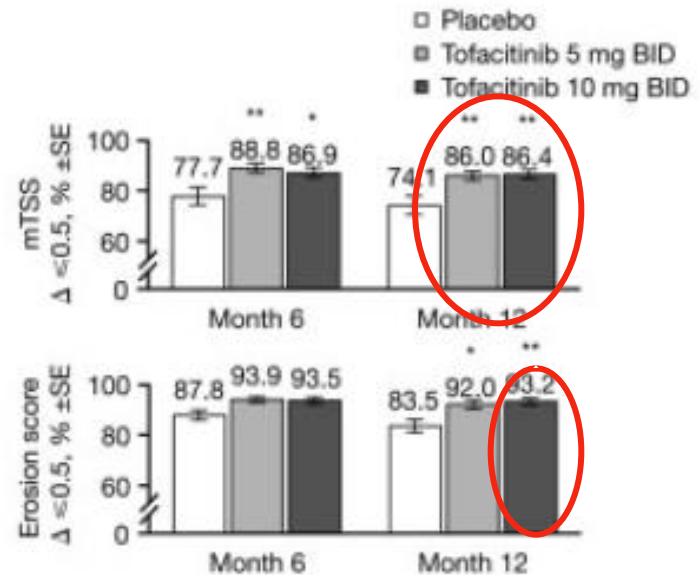
ORAL Scan: το Tofacitinib αναστέλλει την εξέλιξη των ακτινολογικών βλαβών

Νέες ακτινολογικές βλάβες

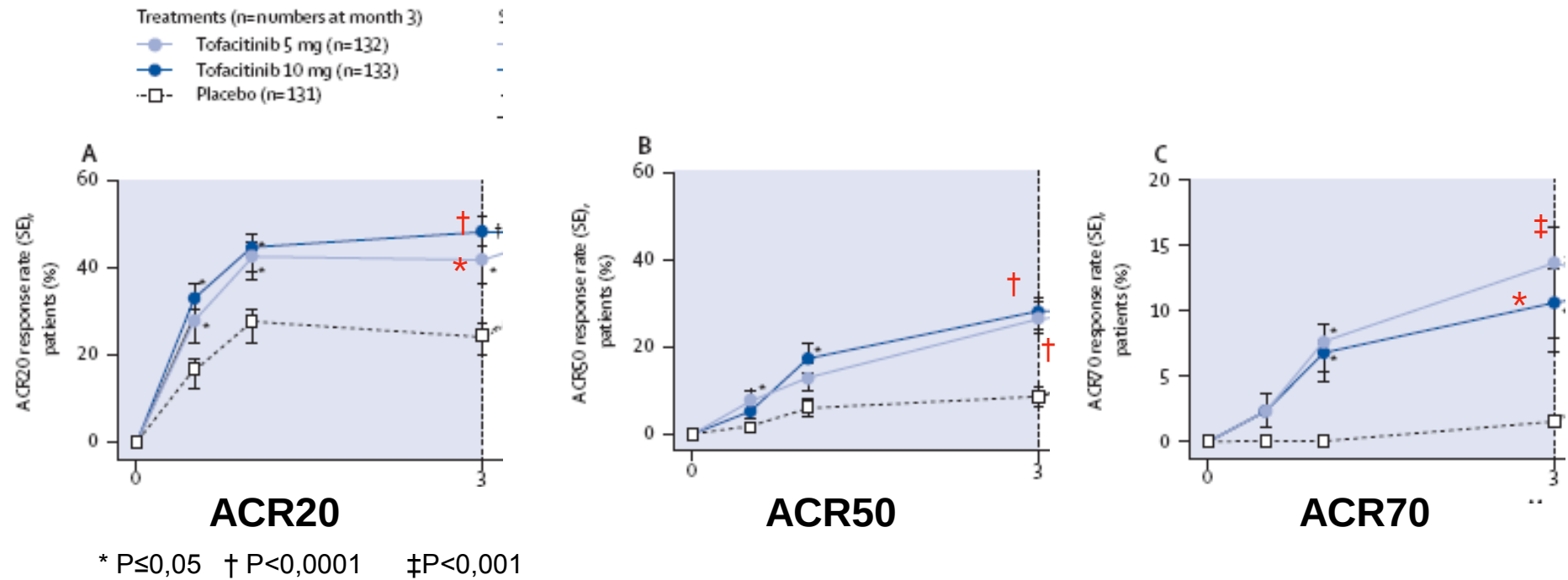


* $p \leq 0.05$ ** $p < 0.01$

Ασθενείς χωρίς ακτινολογική εξέλιξη



ORAL Step: Το Tofacitinib σε συνδυασμό με MTX επάγει ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων και της λειτουργικότητας ασθενών ανθεκτικών στους TNF αναστολείς



Η μονοθεραπεία με Tofacitinib βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα και την λειτουργικότητα των ασθενών με ΡΑ και αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη

Table 1. Results of the ORAL-START trial with tofacitinib versus methotrexate in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis

	MTX	Tofacitinib 5 mg b.i.d.	Tofacitinib 10mg b.i.d.
N	186	371	395
ACR20	50.5	71.0 ***	75.8 ***
ACR50	27.2	46.6 ***	56.2 ***
ACR70	12.0	25.5 ***	37.7 ***
DAS28 < 2.6	7.6	14.6 *	21.6 ***
Mean change in modified total Sharp score (least-squares method)	0.84	0.18 **	0.04 ***

For each analysis shown here, the difference between tofacitinib and MTX was statistically significant. b.i.d., twice daily; MTX, methotrexate. Adapted from [15].

* $p \leq 0,05$ * $p < 0,001$ *** $p < 0,0001$ vsMTX

Lee EB, Fleischmann RM, et al. Arthritis Rheum 2012; 64:S1049–S1050

Tofacitinib: ασφάλεια

5000 ασθενείς – 5700 ασθενείς - έτη

- **ανεπιθύμητες ενέργειες**
- Μικρής ή μέτριας βαρύτητας
- Σπάνια αποτελούν αιτία διακοπής του φαρμάκου
- Δεν αυξάνονται όσο αυξάνει ο χρόνος έκθεσης στο φάρμακο
- Μεγαλύτερη συχνότητα στη δόση των 10mg

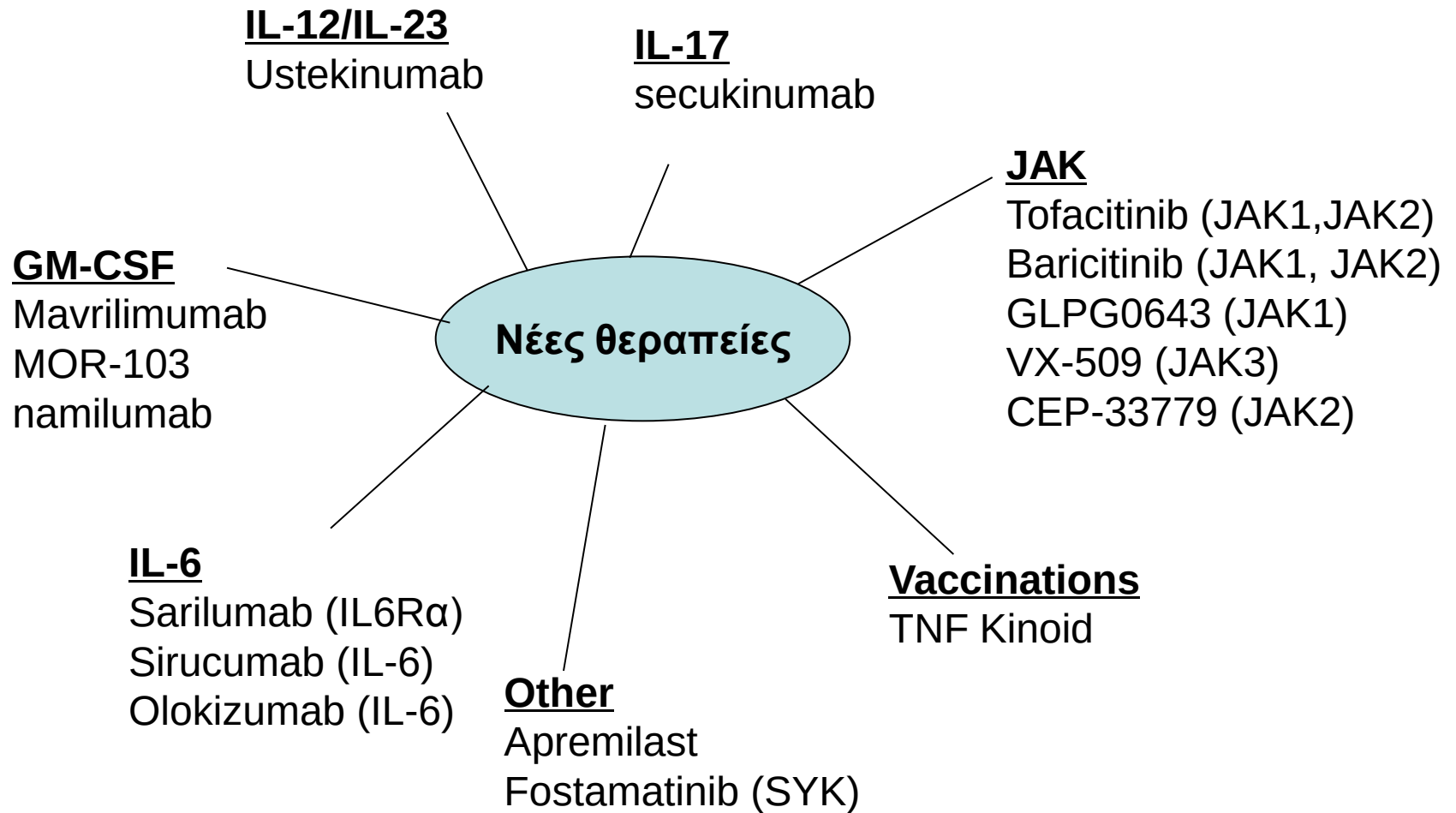
Tofacitinib: λοιμώξεις

- **Συχνότερες (ήπιες – σοβαρές – ευκαιριακές) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου**
- **ίδιας συχνότητας με τις παρατηρούμενες στις θεραπείες με μη βιολογικά και βιολογικά DMARDs**
- **Μεγαλύτερη συχνότητα στη δόση των 10mg**
- **Δεν αυξάνονται όσο αυξάνει ο χρόνος έκθεσης στο φάρμακο**

Tofacitinib: ασφάλεια

- Δοσοεξαρτώμενη λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία
- Δοσοεξαρτώμενη αύξηση LDL, HDL, ολικής χοληστερίνης
- Μικρή αύξηση κρεατινίνης
- Αύξηση τρανσαμινασών (σπάνια >3X ΑΦΤ)

Νέες θεραπείες



Άλλοι αναστολείς JAK κινασών

Μελέτες φάσης 2 στην RA

- **Baricitinib (JAK1, JAK2)**

E. Keystone et al Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):152

- **VX-509 (JAK3)**

Fleischmann R et al Arthritis Rheum 2011; 63:4042..

- **Ruxolitinib (JAK1, JAK2)**

έγκριση από το FDA για την μυελοσκλήρυνση

Williams W et al Arthritis Rheum (Abstract). 2008;58:S431.

1. Υψηλή αποτελεσματικότητα ακόμα και σε ασθενείς ανθεκτικούς στους TNF αναστολείς
2. Μεγάλη ασφάλεια

Ποιος είναι ο μελλοντικός ρόλος των αναστολέων των κινασών στη θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων;

- **Μελέτες φάσης 2 στην ΨΑ και ΙΦΝΕ**

Boy MG et al. J Invest Dermatol 2009;129:2299–302.

Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2012;367:616-24

- **Προκλινικές μελέτες στον ΣΕΛ**

‘interferon signature’

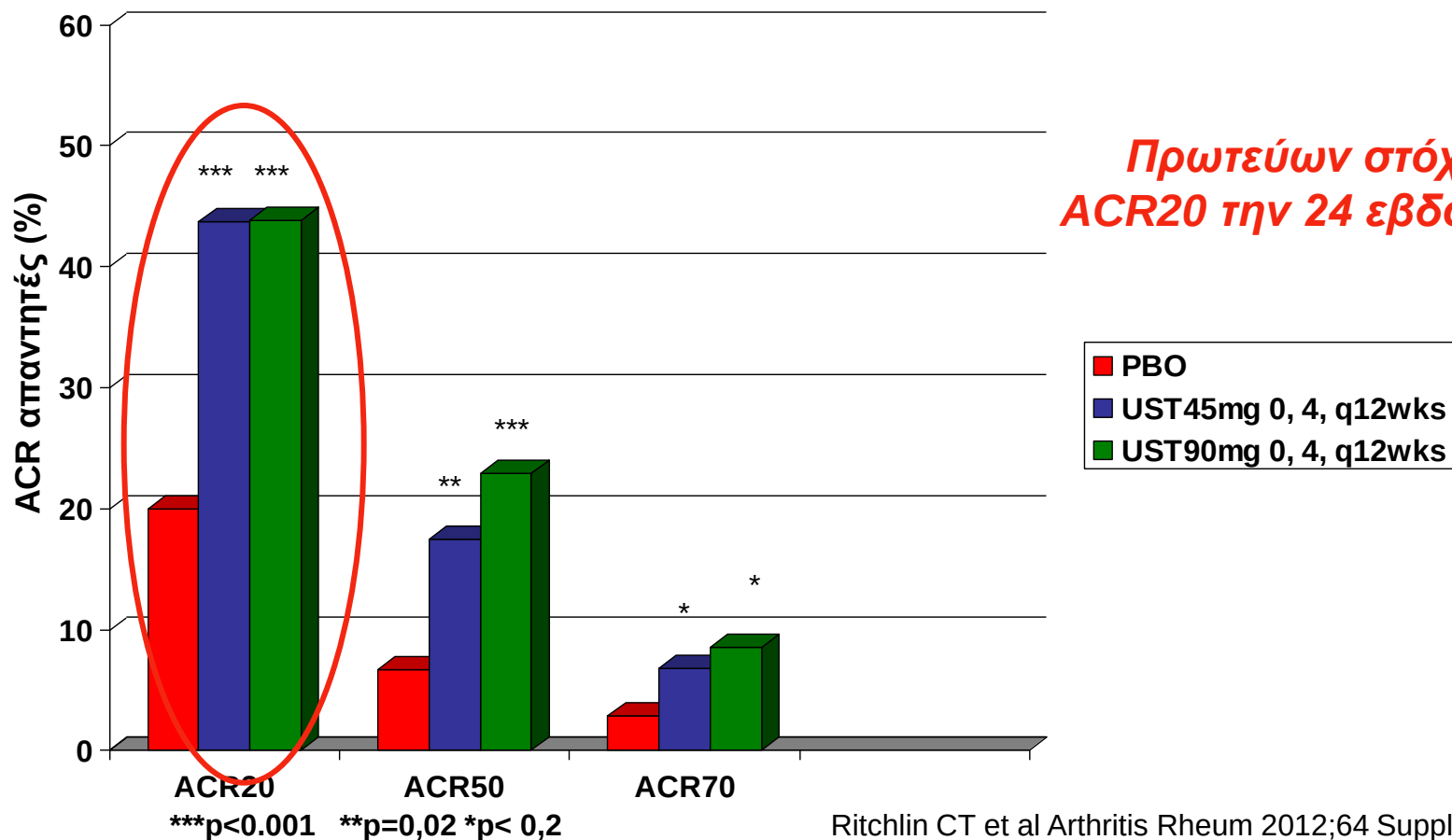
Obermoser G et al Lupus 2010;19:1012–19.

Crow MK. Res Ther 2010;12(Suppl 1):S5.

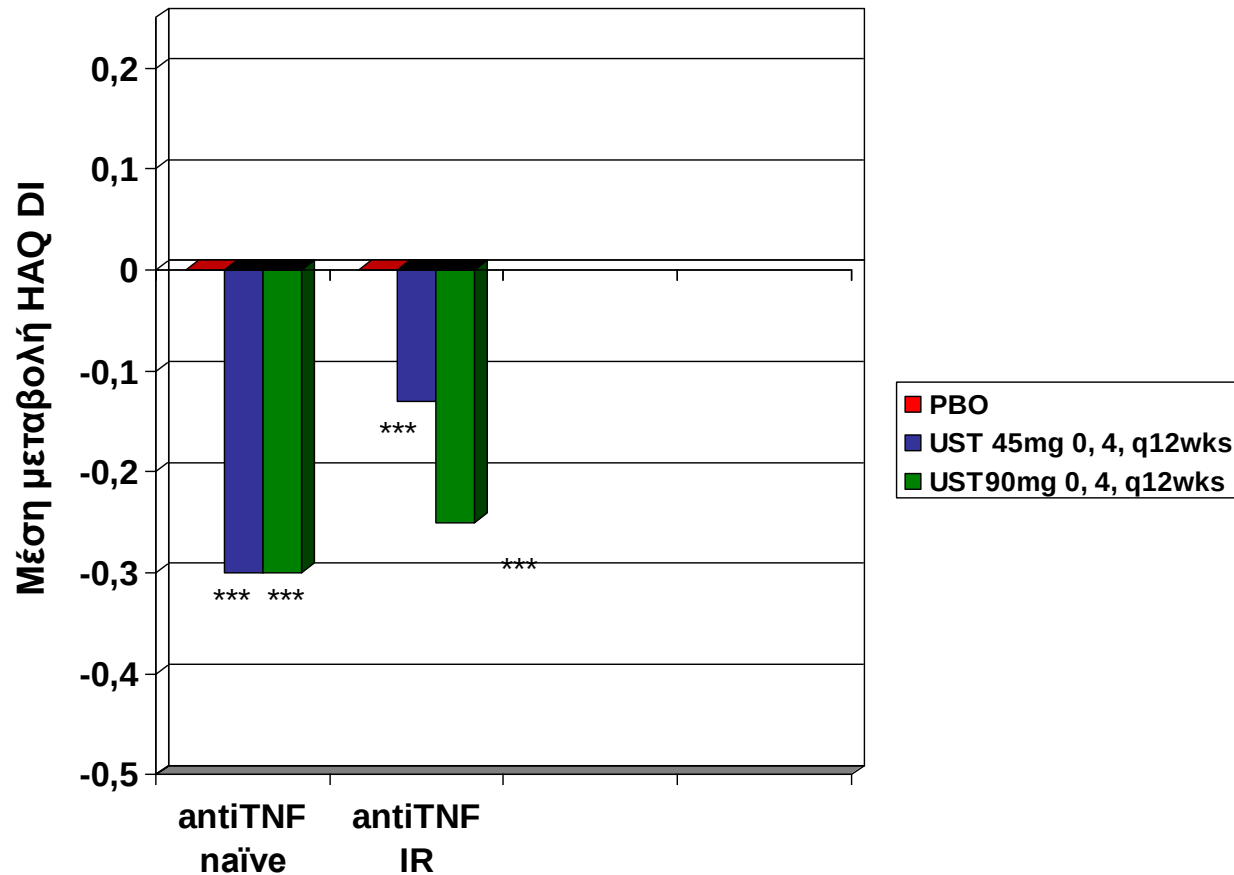
Jacob N et al Arthritis Res Ther 2011;13:228.

Αναστολή της IL-12/IL23 με Ustekinumab επάγει κλινική ύφεση σε ασθενείς με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (TNF naïve+IR)

Φάσης 3, διπλή - τυφλή, placebo – control, πολυκεντρική μελέτη
διάρκειας 24 εβδομάδων



Η αναστολή της IL12/IL23 με ustekinumab βελτιώνει την φυσική κατάσταση των ασθενών με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα



***p<0.001

McInnes et al Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):107

Ritchlin CT et al Arthritis Rheum 2012;64 Suppl 10 :2557

Αναστολείς IL-17A

- **Secukinumab**
- πλήρως ανθρώπινο anti- IL-17A IgG1κ μονοκλωνικό αντίσωμα
- **Ixekizumab**
- εξανθρωπισμένο anti- IL-17A IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα
- **Brodalumab**
- πλήρως ανθρώπινο anti- IL-17RA IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα

Μελετώνται:

1. Ψωρίαση
2. Ψωριασική αρθρίτιδα
3. Ρευματοειδή αρθρίτιδα
4. Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα
5. Αυτοάνοση ραγοεΐτιδα
6. Νόσος Crohn

Sarilumab: πλήρως ανθρώπιος αναστολέας του IL-6 υποδοχέα μελέτες φάσης 2

ρευματοειδής αρθρίτιδα

Sarilumab + MTX vs placebo + MTX

πρωταρχικός στόχος ACR20 απάντηση στις 12 εβδομάδες
ικανοποιήθηκε για την δόση των 150mg/2 εβδ. ΥΔ

T.W. Huizinga et al Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):60

αγκυλωτική σπονδυλίτιδα

Sarilumab vs placebo

πρωταρχικός στόχος ASAS20 απάντηση στις 12 εβδομάδες
δεν ικανοποιήθηκε

J. Sieper et al Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):111

Siricumab:anti-IL6 ανθρώπειο μονοκλωνικό αντίσωμα

Μελέτη φάσης 2

ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα μη ανταποκρινόμενη στη MTX

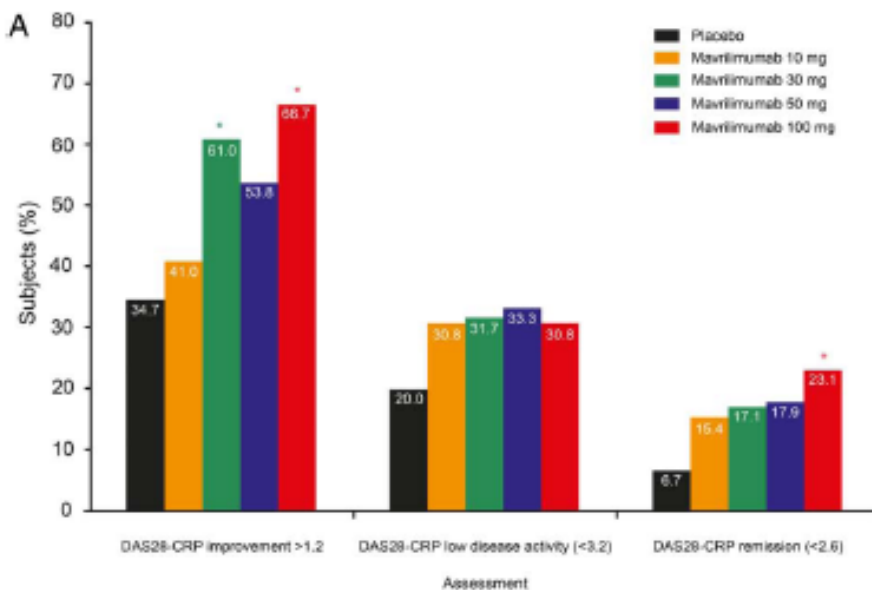
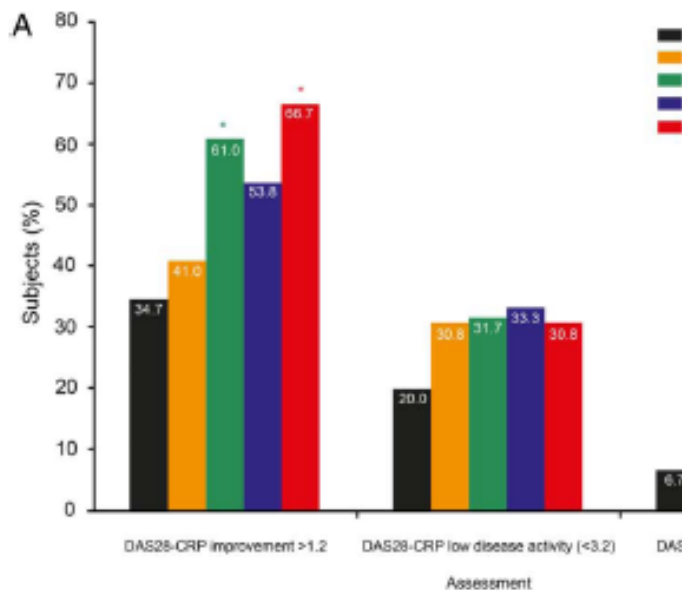
Ικανοποίησε τα 2011 ACR/EULAR και τα DAS28 (CRP) κριτήρια
ύφεσης

B. Hsu et al Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):61

Μαυρίλιμυμab: αναστολέας των υποδοχέων του GM-CSF

Μελέτη φάσης 2

Πρωταρχικός στόχος: μείωση του DAS28-CRP $\geq 1,2$ του αρχικού την 12 εβδομάδα



Fostamatinib: αναστολέας της σπληνικής τυροσινικής κινάσης (syk)

Μελέτη φάσης 2

RA ασθενείς μη ανταποκρινόμενοι σε βιολογικούς παράγοντες
Πρωτεύων στόχος: ACR20 απάντηση

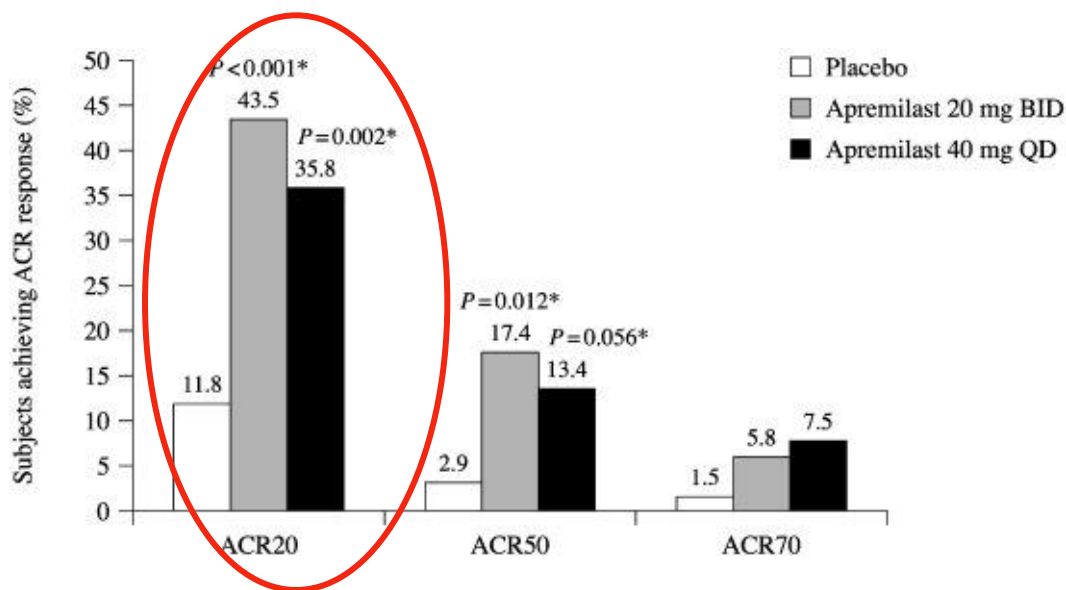
Table 2. Response rates at month 3*

	Placebo (n = 73)	R788 100 mg twice daily (n = 146)	<i>P</i>
ACR20	37	38	0.84
ACR50	12	22	0.09
ACR70	5	9	0.37
DAS28 <2.6	10	12	–
DAS28 <3.2	18	22	–
DAS28, mean ± SD change from baseline	–1.27 ± 1.7	–1.62 ± 1.4	0.15

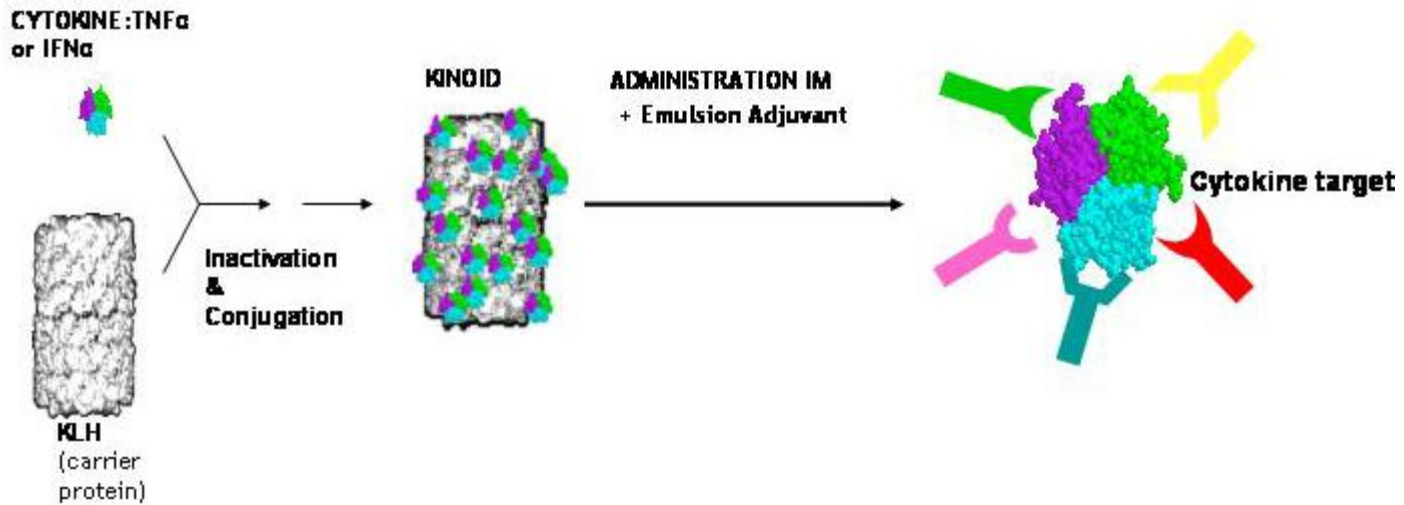
* Except where indicated otherwise, values are the percent of patients.
ACR20 = American College of Rheumatology 20% improvement criteria; DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints.

Το Apremilast βελτιώνει τα συμπτώματα της ψωριασικής αρθρίτιδας (μελέτη φάσης 2)

Πρωτεύων στόχος: ACR20 την 12 εβδομάδα



Ενεργός ανοσοθεραπεία (“εμβόλιο”)



- Τα κινειδή προκαλούν μόνο B και όχι T κυτταρική απάντηση (πιο ασφαλή)
- Τα παραγόμενα αντισώματα
 1. Είναι πολυκλωνικά (άρα πιο αποτελεσματικά)
 2. Είναι “ίδια» (δεν προκαλούν παραγωγή αντισωμάτων εναντίον τους)

Tocilizumab: νέες μελέτες φάσης 3

- **Brevacta: PA (DMARDs/TNF IR)**

TCZ SC + DMARDs vs PLACEBO +DMARDs

ACR Annual Meeting. Late Breaking Abstract L8. A&R 2012;64(12):4167

- **Summacta PA (DMARDs/TNF IR)**

TCZ SC vs TCZ IV

ACR Annual Meeting Abstracts 2012;64:245

- **Cherish: INA (πόλυ ή ολιγοαρθρική MTX IR)**

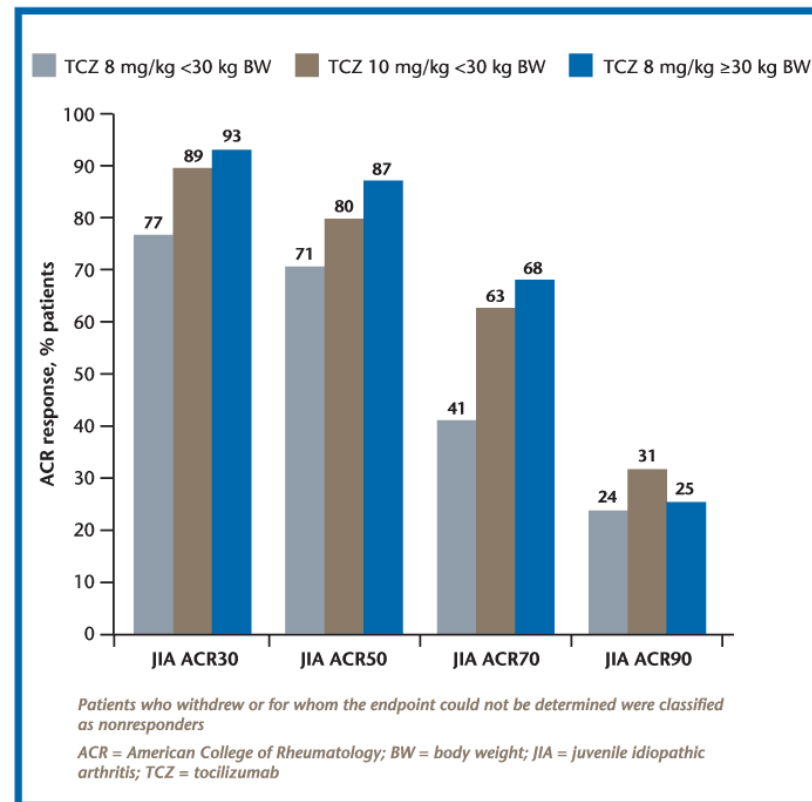
TCZ IV vs PLACEBO

ACR Annual Meeting 2012;Abstract 1597

CHERISH:ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα TCZ IV vs PLACEBO

Μεγάλη αποτελεσματικότητα

Figure 1. Juvenile idiopathic arthritis
ACR 30/50/70/90 responses



ACR 2012: Brunner HI, et al. Oral presentation 1597.

Certolizumab: νέες μελέτες φάσης 3

1. RAPID-axSpA

αγκυλωτική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθροπάθεια χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

- CZP 200mg/2 εβδομάδες vs placebo
- CZP 400mg/4 εβδομάδες vs placebo

R. B. M. Landewe et al Arthritis Rheumatism 2012;64;S336

2. RAPID-PsA

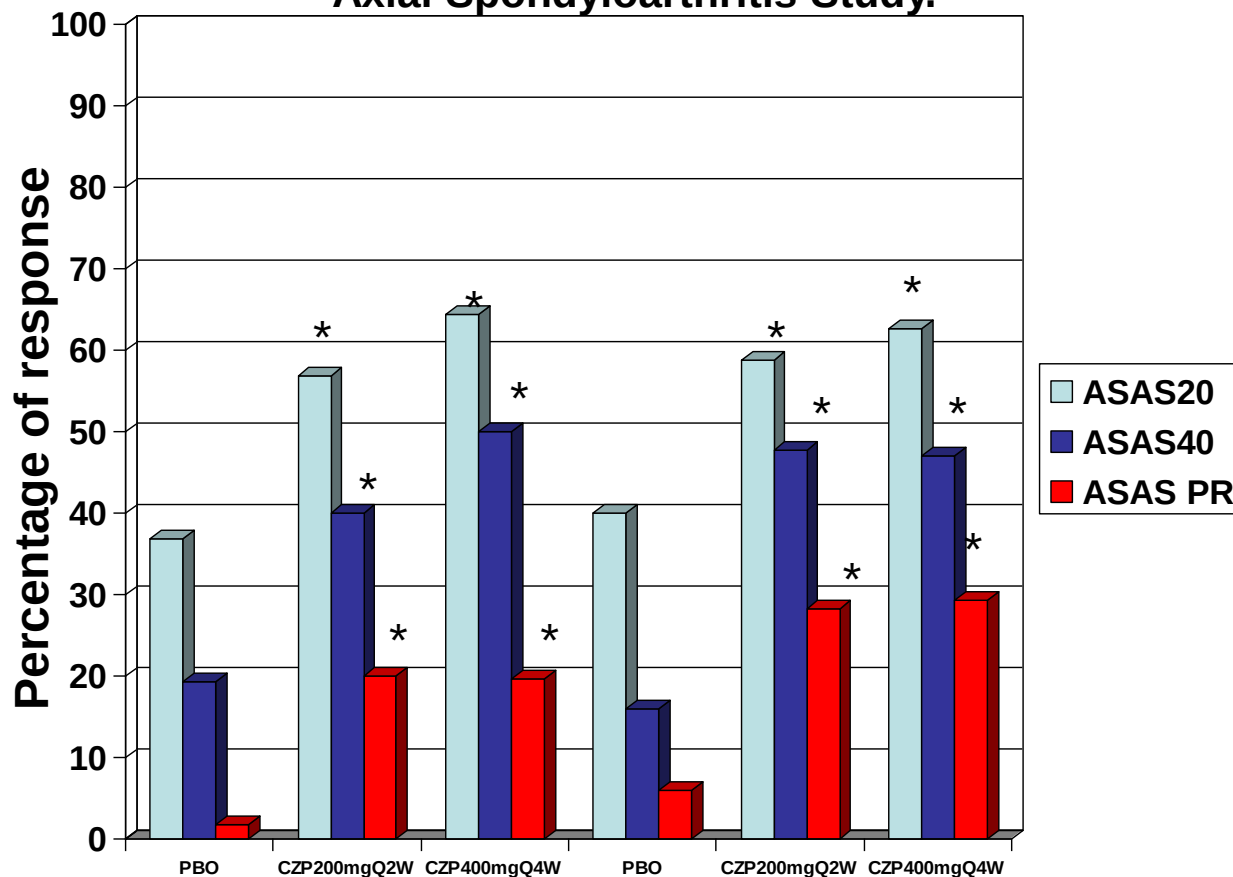
ψωριασική αρθρίτιδα με ή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε TNF αναστολέα

- CZP 200mg/2 εβδομάδες vs placebo
- CZP 400mg/4 εβδομάδες vs placebo

Philip Mease et al, et al Arthritis Rheumatism 2012;64;S1107

RAPID-axSpA: το CZP βελτιώνει τα συμπτώματα της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας

24 Week Results of a Double Blind Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Axial Spondyloarthritis Study.



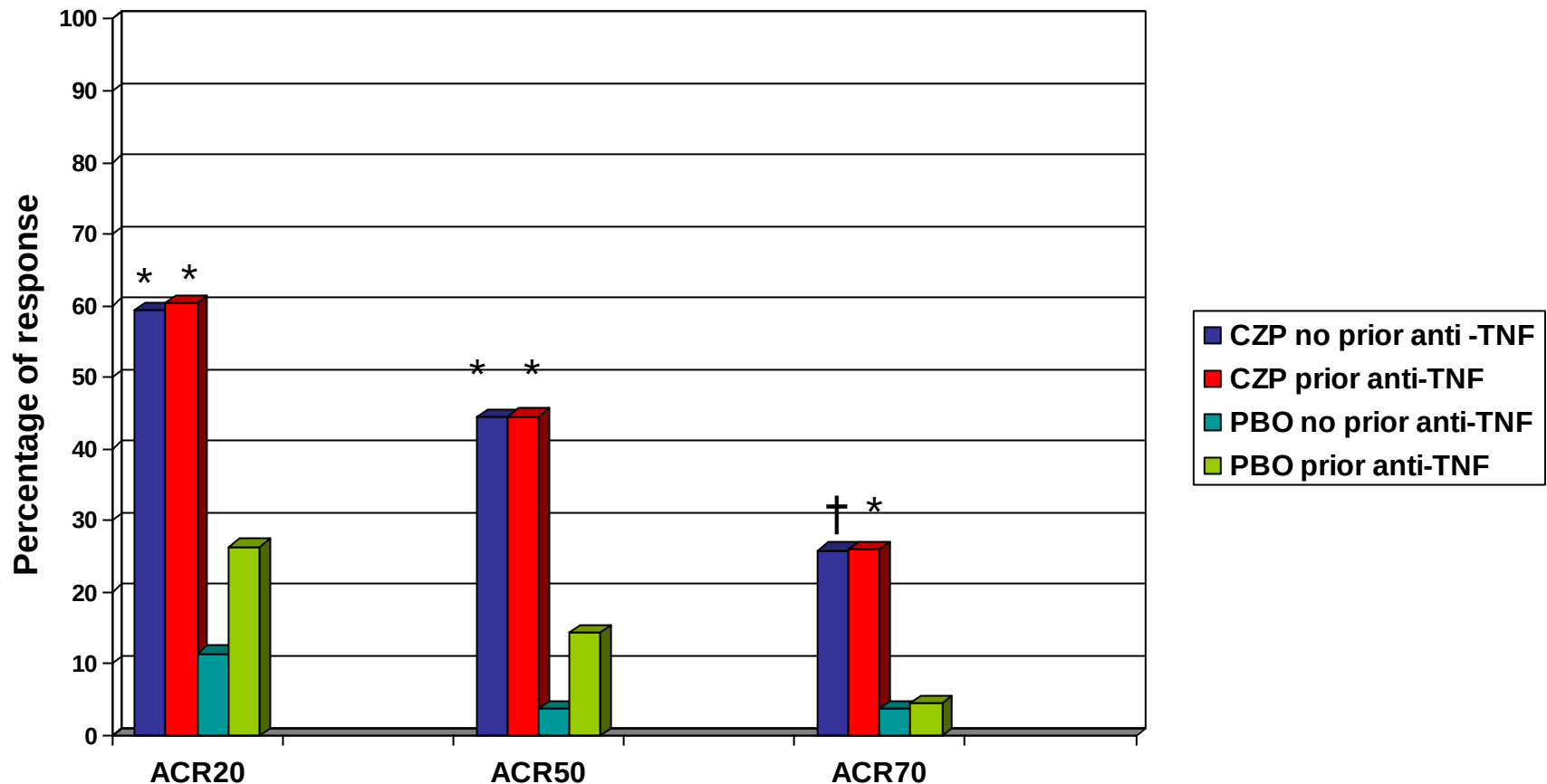
*p<005 vs PBO

AS

nr-axSpA

RAPID-PSA: ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε TNF αναστολέα

24 Week Results of a Phase 3 Double-Blind Randomized
Placebo-Controlled Study.



* $p < 0,001$ CZP vs PBO † $p < 0,005$ CZP vs PBO

Philip Mease et al, et al Arthritis Rheumatism 2012;64;S1107

Abatacept: νέες μελέτες φάσης 3

1. Υποδόριο Abatacept: μελέτη μη κατωτερότητας σε MTX IR ασθενείς με RA

SC abatacept 125 mg/εβδ. vs IV abatacept 10mg/kg/4εβδ
(MTX background)

Genovese Mark C et al Arthritis & Rheumatism 2010;62: Suppl 10 :2173

1. AMPLE (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate)

head to head comparison

Abatacept 125mg/εβδ. +MTX vs 40mg adalimumab/2 εβδ.+MTX

Weinblatt, Michael E et al Arthritis Rheum 2012;64 Suppl 10 :2449