

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ: ΜΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ

Εισαγωγή

ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΛΕΞΙΟΥ
ΠΑΝ/ΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Για αυτή την παρουσίαση: **Roche**

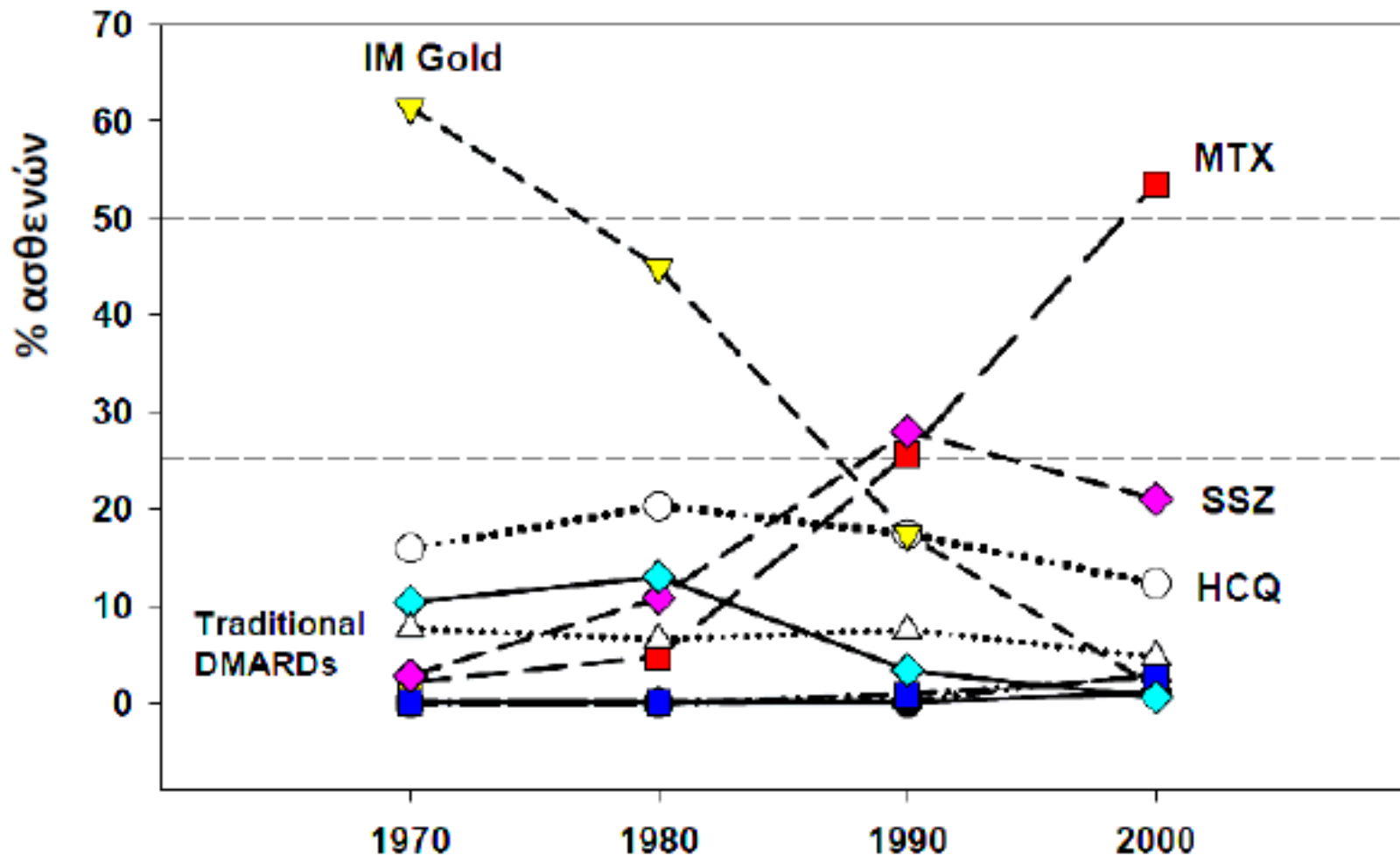
Εκπαιδευτικές – ερευνητικές – συμβουλευτικές
επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Καμία

ΓΕΝΙΚΑ

- Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια συστηματική, χρόνια, αυτοάνοση, ρευματική πάθηση
- Αρθρώσεις: φλεγμονή ➡ καταστροφή
- Η πιο συχνή φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων

Η Μεθοτρεξάτη (MTX) έχει ευρεία χρήση από παλιά στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA)



Η MTX είναι η βάση της θεραπείας στην RA

REVIEW ARTICLE

Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs

Tuulikki Sokka · Minja Envalds · Theodore Pincus
Mod Rheumatol (2008) 18:228–239

Δεδομένα 5499 ασθενών από 61 κέντρα
σε 21 χώρες (Ευρώπη και Αμερική)

Το ποσοστό ασθενών με
ρευματοειδή αρθρίτιδα που
έχουν λάβει μεθοτρεξάτη
ξεπέρασε σταδιακά το 85%
και συνεχώς αυξάνεται

DMARD	(%)
Prednisone	72
Intramuscular gold	23
Antimalarials	42
Sulfasalazine	46
Methotrexate	86
Any biological agent	24
Leflunomide	22
Cyclosporin A	9.6
Azathioprine	7.5
D-penicillamine	6.9

Δυσανεξία/αποτυχία MTX στην RA

Αντένδειξη στην χορήγηση DMARDs

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ MTX

Δυσανεξία

Ελάχισσωνα ή μείζονα

Δυσανεξία (ανεπιθύμητες ενέργειες)
όπως: από το ΓΕΣ, ηπατικές,
δερματικές εκδηλώσεις κ.α

Υφεση/Χαμηλή Ενεργότητα Νόσου

Αντενδείξεις χορήγησης της MTX

Επιθυμία **εγκυμοσύνης**

Φτωχή συμμόρφωση (αλλαγή στον
τρόπο ζωής / δυσανεξία)

Συννοσηρότητα

Αναποτελεσματικότητα → χρήζουν
περαιτέρω θεραπείας

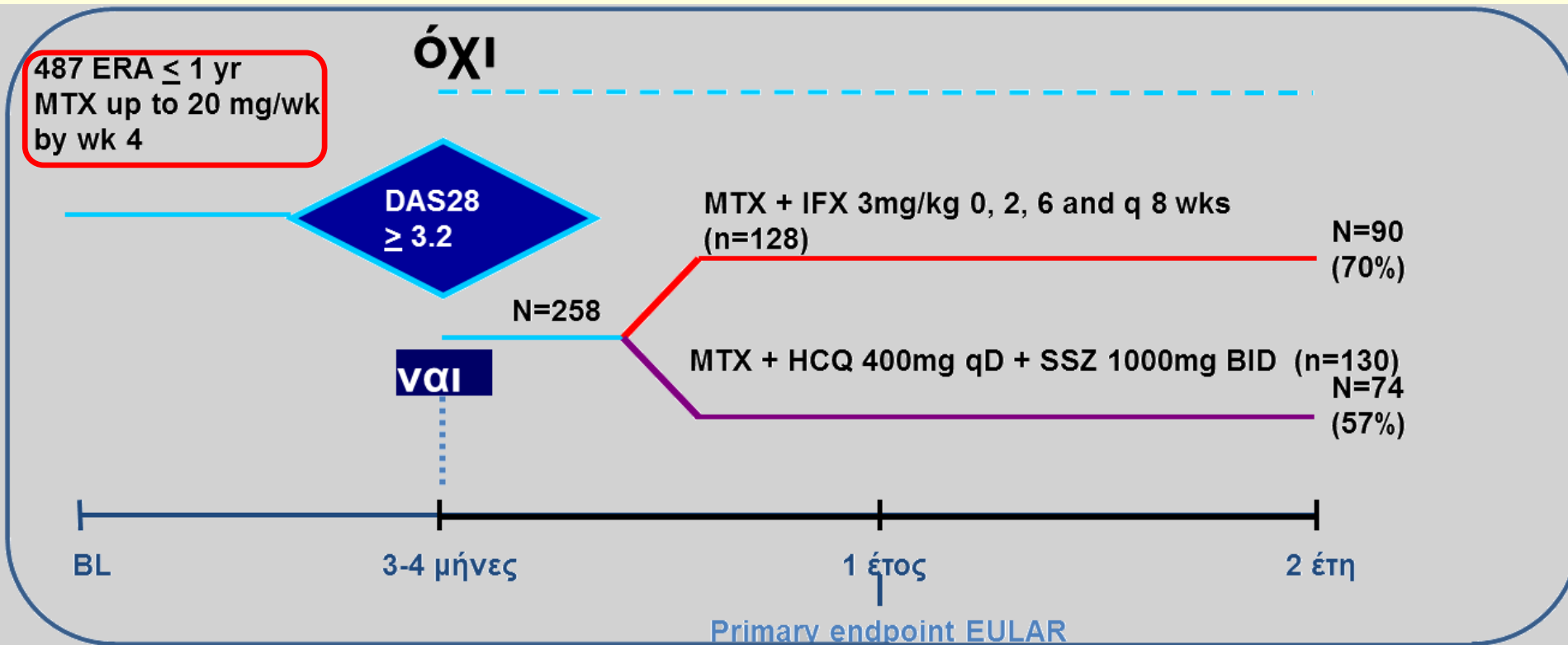
Συμμόρφωση ασθενούς

Διακοπή MTX

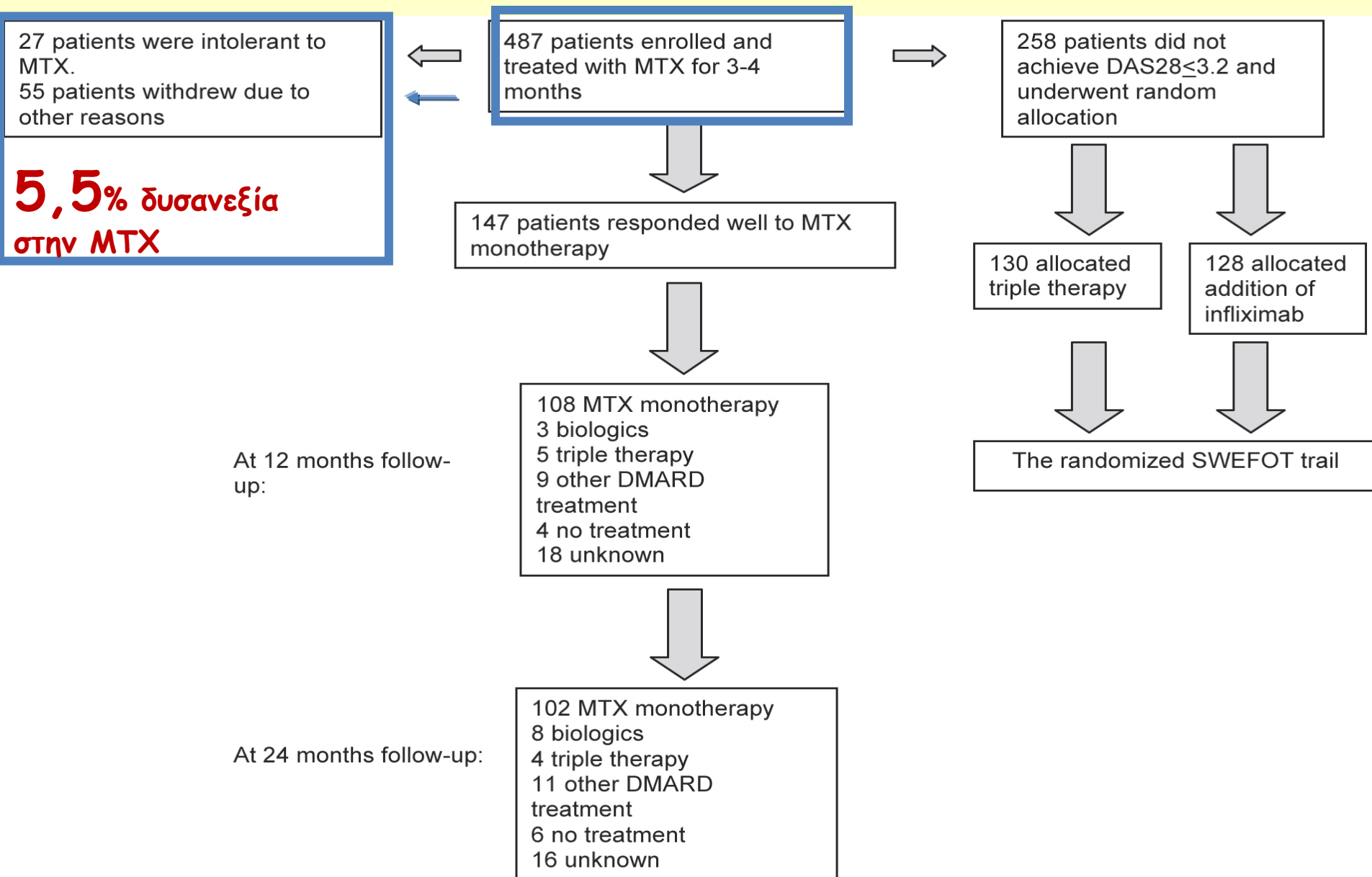
	Patients	Mean dose of MTX (mg/week)	Mean duration of MTX (months)	Number of all AEs	Permanent discontinuation	Gastro-intestinal	Liver	Skin/hair	Central nervous system	Cytopenia	Lung
Number	3463	8.8	36.5	2524	315/3007	1065	640	309	191	179	84 (15)
Range	24–1155	4.6–18	27–132	22–475		10–257	0–122	0–111	0–58	0–27	0–28
%				72.9	10.5	30.8	18.5	8.9	5.5	5.2	2.4 (0.43)

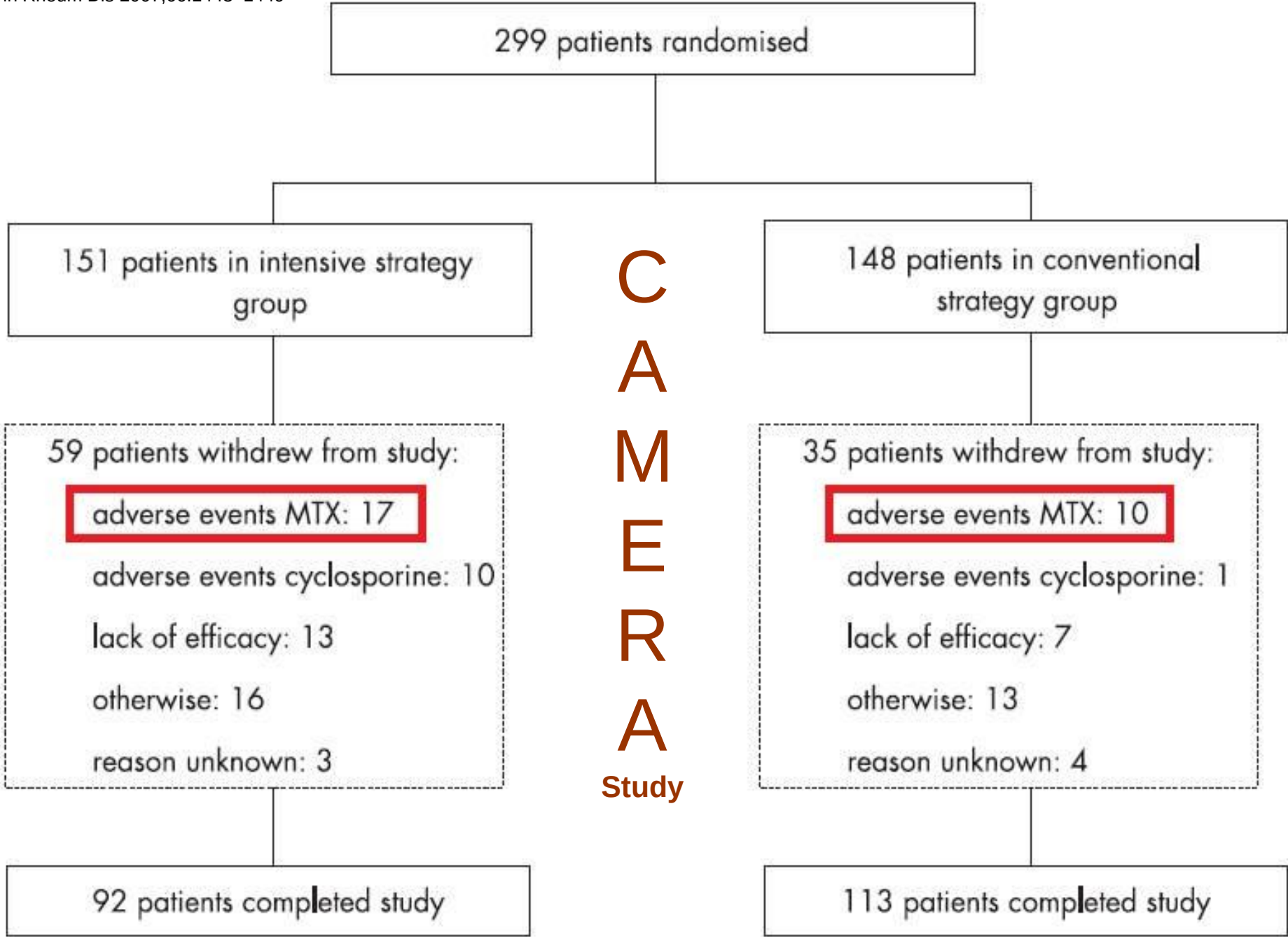
Number of patients	Mean dose of MTX (mg/week)	Mean duration (months)	Abnormally high ALT or AST	ALT or AST >2 ULN	Permanent discontinuation
3808 (16–1155)	10.5 (4.6–18)	55.8 (27–180)	769 (20.2%)	114/883 (12.9%)	66/1799 (3.7%)

The SWEFOT Trial



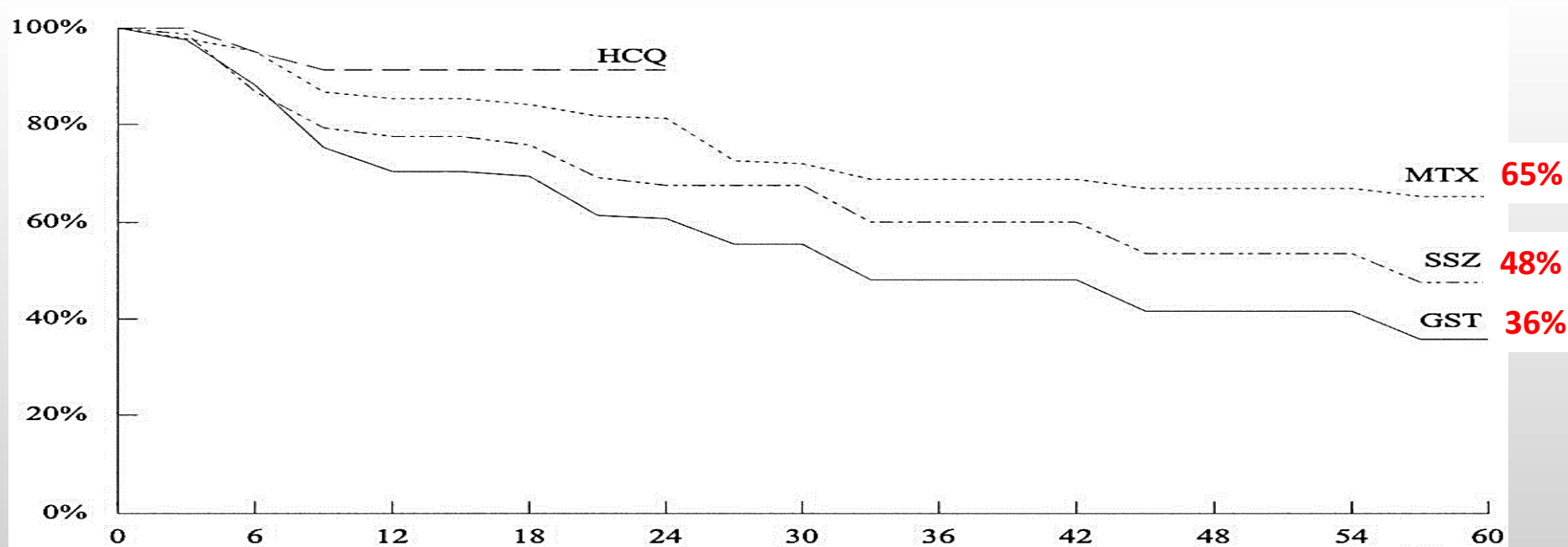
Δυσανεξία MTX στην RA - SWEFOT trial





Διακοπή MTX λόγω δυσανεξίας σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει βιολογικό

Study design	Μετα-ανάλυση 110 μελετών (RCTs και μελετών παρατήρησης)	Συχνότητα διακοπής λόγω τοξικότητας (%)
Level of evidence	Level: 2a	Διάρκεια θεραπείας = <u>5 years</u> - <u>MTX: 35%</u> - SSZ: 52%, - Gold: 64% Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για την MTX είναι 41 μήνες, για τον χρυσό 24 και για την SSZ 18 μήνες

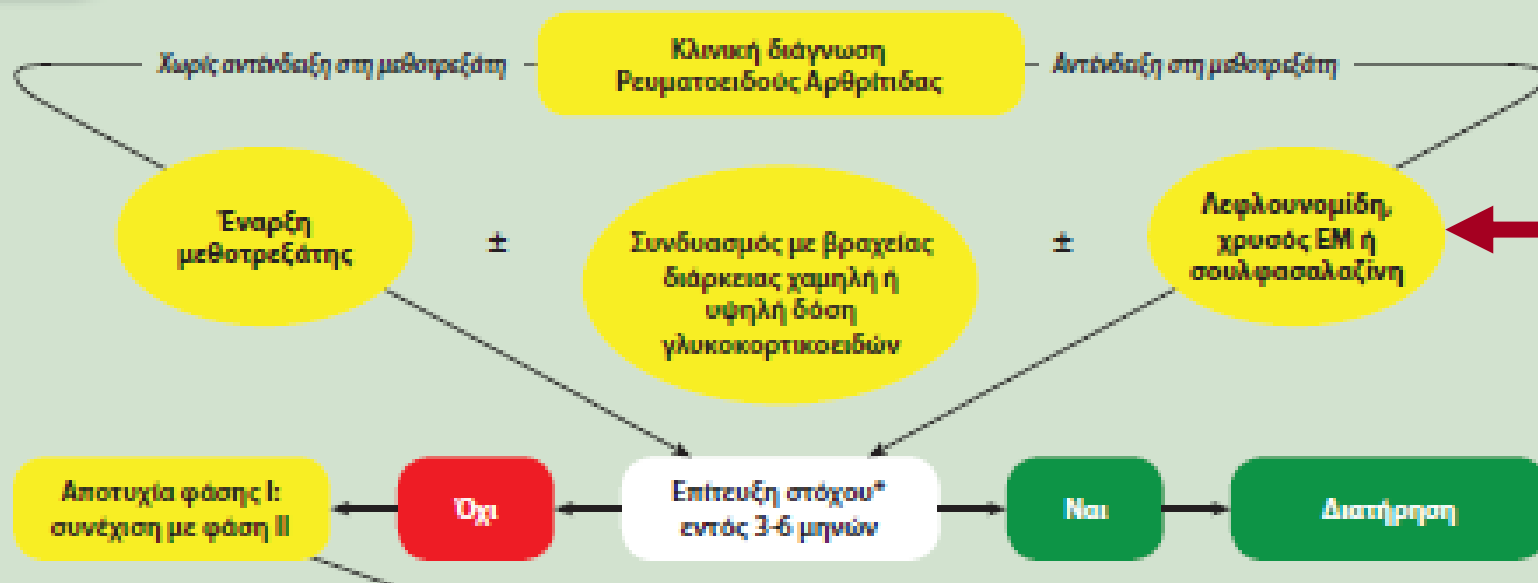


Οδηγία 4: Αντένδειξη MTX

Αλγόριθμος για τη θεραπεία της RA Κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR

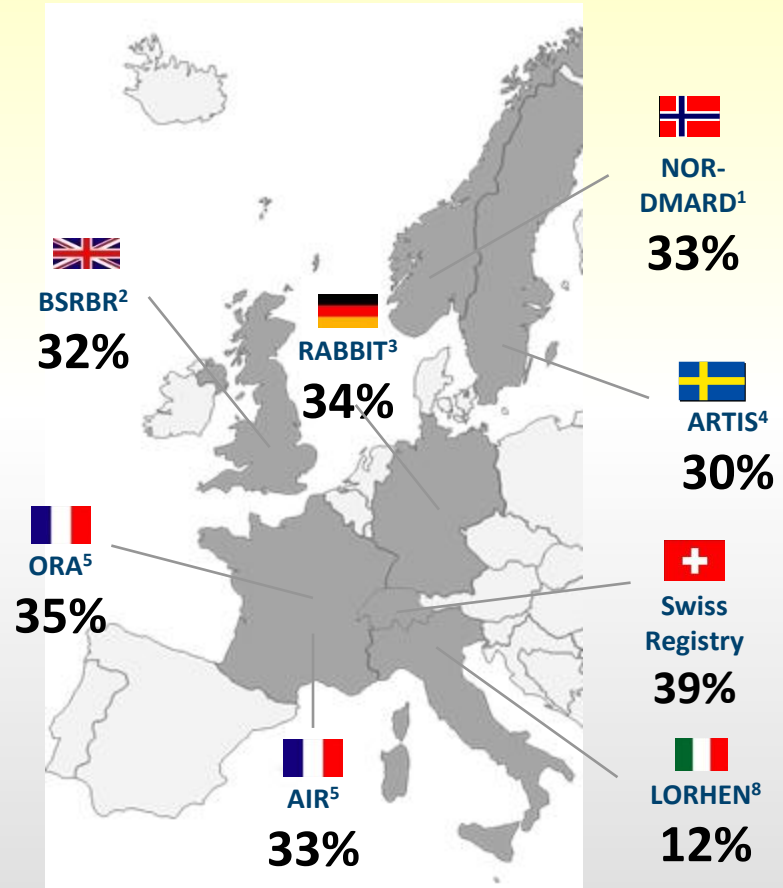
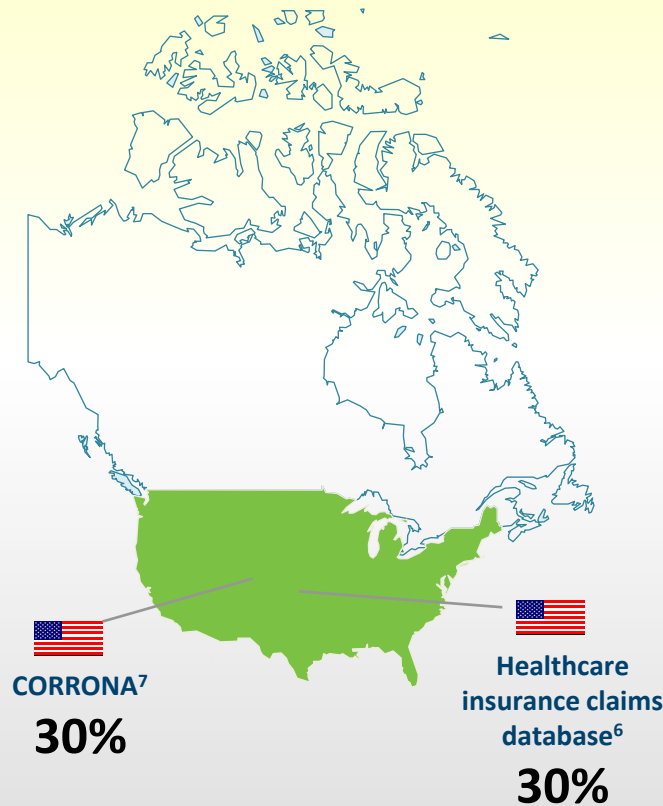
Josef S Smolen et. al. Ann Rheum Dis (2010) doi: 10.1136/ard.126532

Φάση I



Οδηγία 8: Biological agents are effective if synthetic DMARDs have failed and that they should **be combined with MTX (or other DMARDs)**, since this combination has greater efficacy than monotherapy with most biological agents

Μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα



All registries/studies are anti-TNF focused, other than ORA (abatacept), AIR (rituximab) and RABBIT (anti-TNFs and anakinra)

1. Heiberg MS et al. Arthritis Rheum. 2008 Feb 15;59:234-40; 2. Soliman MM, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70:583-589; 3. Listing J, et al. Arthritis Res Ther 2006; 8:R66; 4. Askling J, et al. Ann Rheum Dis 2007; 66:1339-1344; 5. Mariette X, et al. Rheumatology 2011;50:222-229; 6. Yazici Y, et al. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008; 66:77-85; 7. Lee SJ, et al. J Rheumatol 2009; 36:1611-1617; 8. Sarzi-Putini P, et al. Reumatismo, 2008; 60:290-295.

Μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα

RHEUMATOID ARTHRITIS **IN GREECE**: THE ECONOMIC BURDEN AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE; INTERIM ANALYSIS OF THE HORA STUDY

Results:

- ✓ Female (76.7%), mean $\pm$ SD age 59.1 $\pm$ 12.6, median time of disease duration 1.9 $\pm$ 9.1 years
- ✓ DMARDs: 36%
- ✓ **Biologic agents (monotherapy): 9.4%**
- ✓ Combination therapy (DMARD + biologic): 51%

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ. Πότε;

Phase I (MTX naïve)

Έναρξη MTX ή άλλου sDMARD σε περίπτωση δυσανεξίας στην MTX

Επί μη ανταπόκρισης ή δυσανεξίας και παρουσία κακών Π.Π

Phase II (DMARD's IR)

προσθήκη 1^{ου} βιολογικού σε DMARDs

Επί μη ανταπόκρισης ή δυσανεξίας

Phase III (TNFi IR)

αλλαγή σε δεύτερο βιολογικό και DMARDs

(I)

ΕΝΑΡΞΗ 1^{ΟΥ} ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

(II)

ΑΠΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ (1^{ΟΥ}) ΜΕ DMARDs ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

(III)

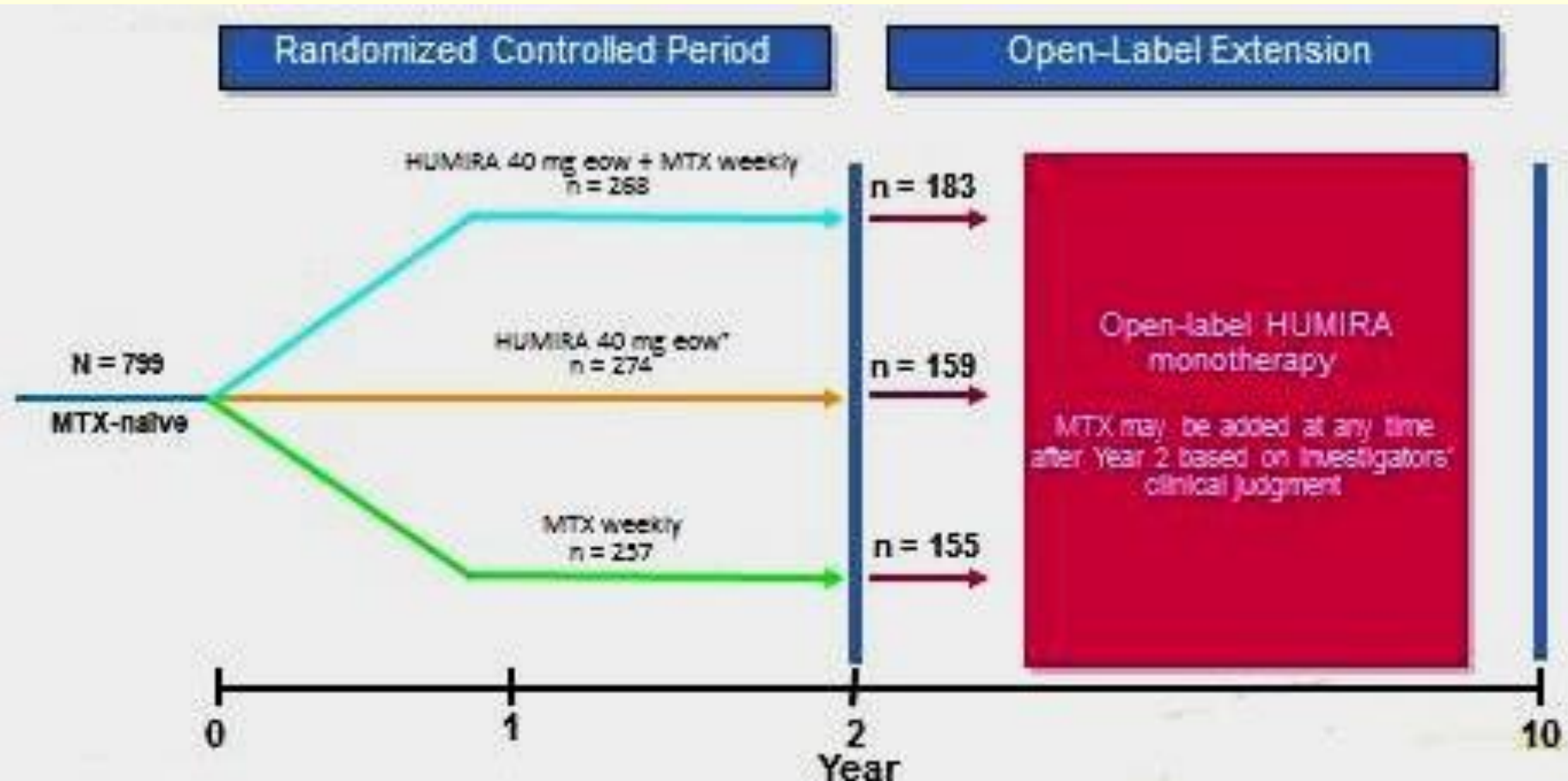
ΕΝΑΡΞΗ 2^{ΟΥ} ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βιολογικές Θεραπείες: Mono vs Combo

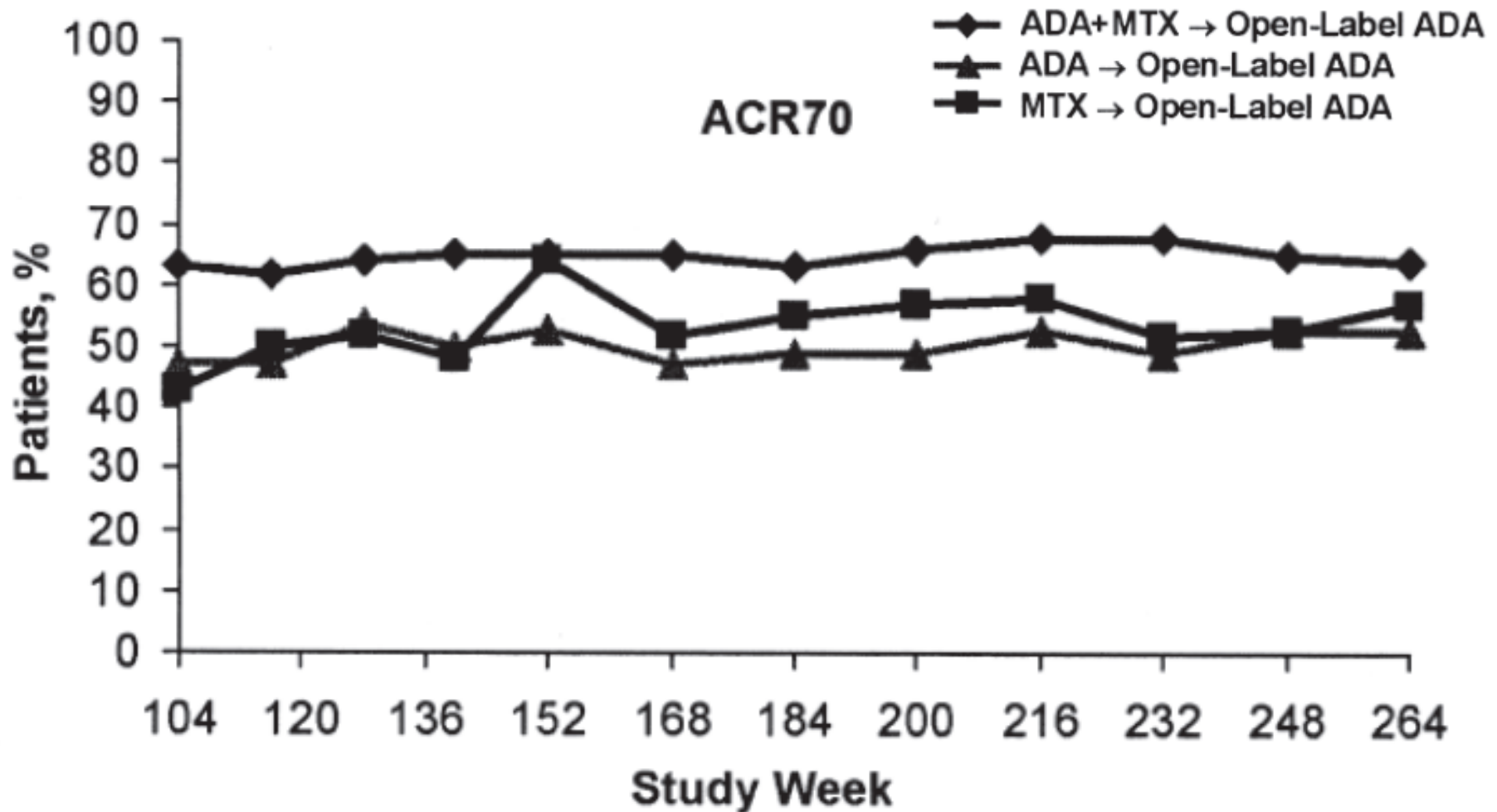
Τρόπος δράσης	Παράγοντας	Μονοθεραπεία	σε συνδυασμό με DMARDs
Anti-TNFs			
	Adalimumab	✓	✓
	Certolizumab pegol	✓	✓
	Etanercept	✓	✓
	Infliximab	✗	✓
	Golimumab	✗	✓
B-cell depletion	Rituximab	✗	✓
Anti - IL-6 inhibitor	Tocilizumab	✓	✓
T-cell co-stimulatory blockage	Abatacept	✗	✓
IL-1 receptor antagonist	Anakinra	✗	✓

Διακοπή MTX μετά από 2ετή LDA

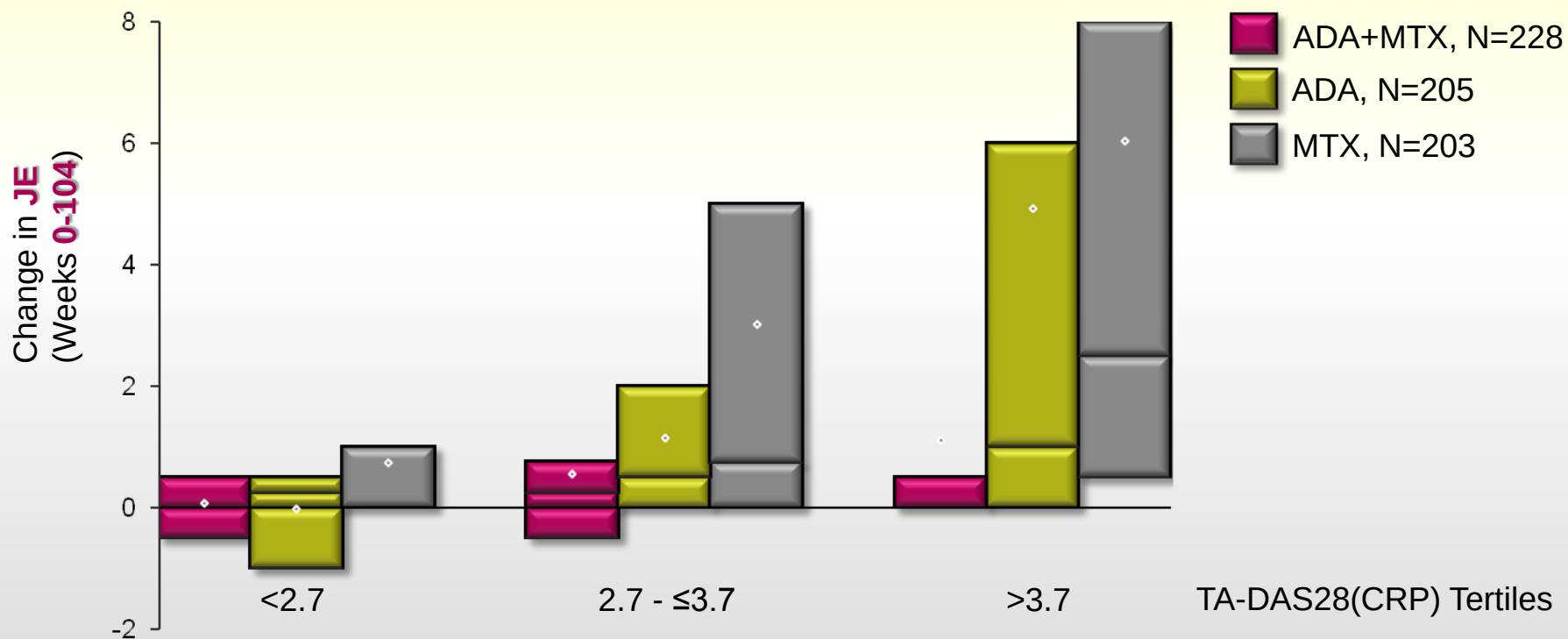
PREMIER study



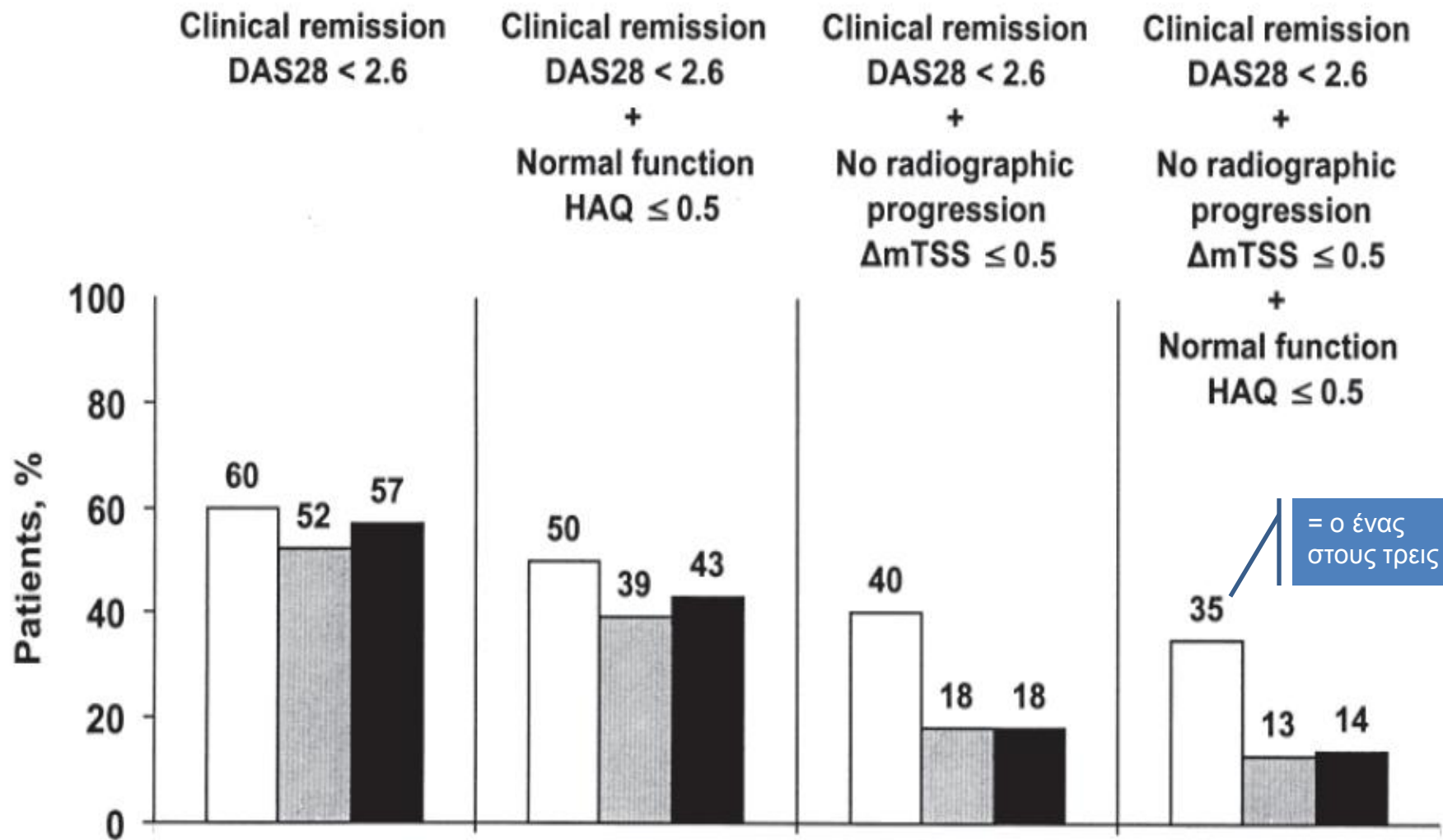
Μετά την διακοπή MTX



Θεραπεία και ακτινολογική εξέλιξη



□ ADA+MTX → Open-label ADA (n = 117)
 ▨ ADA → Open-label ADA (n = 105)
 ■ MTX → Open-label ADA (n = 106)



Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70

This article was published in the following Dove Press journal:
Biologics: Targets and Therapy
11 December 2012

Monotherapy

Adalimumab 40 mg/2 weeks
Certolizumab pegol 200 mg/2 weeks
Etanercept 2 × 25 mg/week
Tocilizumab 8 mg/kg/4 weeks
Control (= placebo or sulfasalazine)

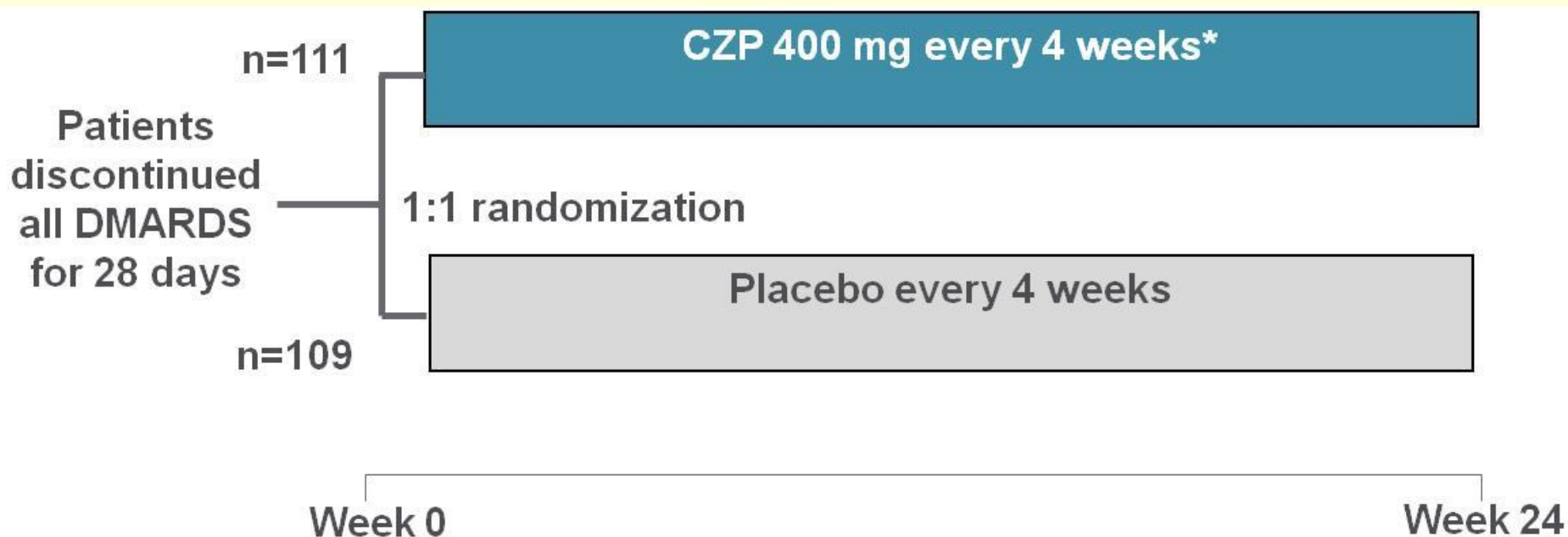
Monotherapy: Enbrel vs other biologics

Treatment	Control	Fixed effects OR v control (95% CrI)	Random effects OR v control (95% CrI)
ACR 20			
ETN 2 × 25 mg/week	ADA 40 mg/2 weeks	2.396 (0.957, 6.623)	2.333 (0.238, 25.484)
ETN 2 × 25 mg/week	SUL	7.452 (3.522, 16.502) [‡]	7.524 (1.059, 52.521) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week	TOC 8 mg/kg/4 weeks	0.454 (0.121, 1.702)	0.451 (0.03, 7.062)
ACR 50			
ETN 2 × 25 mg/week	ADA 40 mg/2 weeks	2.866 (0.824, 12.549)	2.641 (0.342, 20.704)
ETN 2 × 25 mg/week	SUL	5.593 (2.408, 14.723) [‡]	5.621 (1.196, 28.531) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week	TOC 8 mg/kg/4 weeks	0.296 (0.012, 2.726)	0.244 (0.005, 4.144)
ACR 70[†]			
ETN 2 × 25 mg/week	ADA 40 mg/2 weeks	1.73 (0.197, 82.237)	1.743 (0.066, 195.274)
ETN 2 × 25 mg/week	SUL	19.117 (3.202, 526.039) [‡]	18.744 (1.47, 686.342) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week	TOC 8 mg/kg/4 weeks	0.367 (0.002, 24.795)	0.201 (0, 58.072)

Μετα-ανάλυση: αποτελέσματα

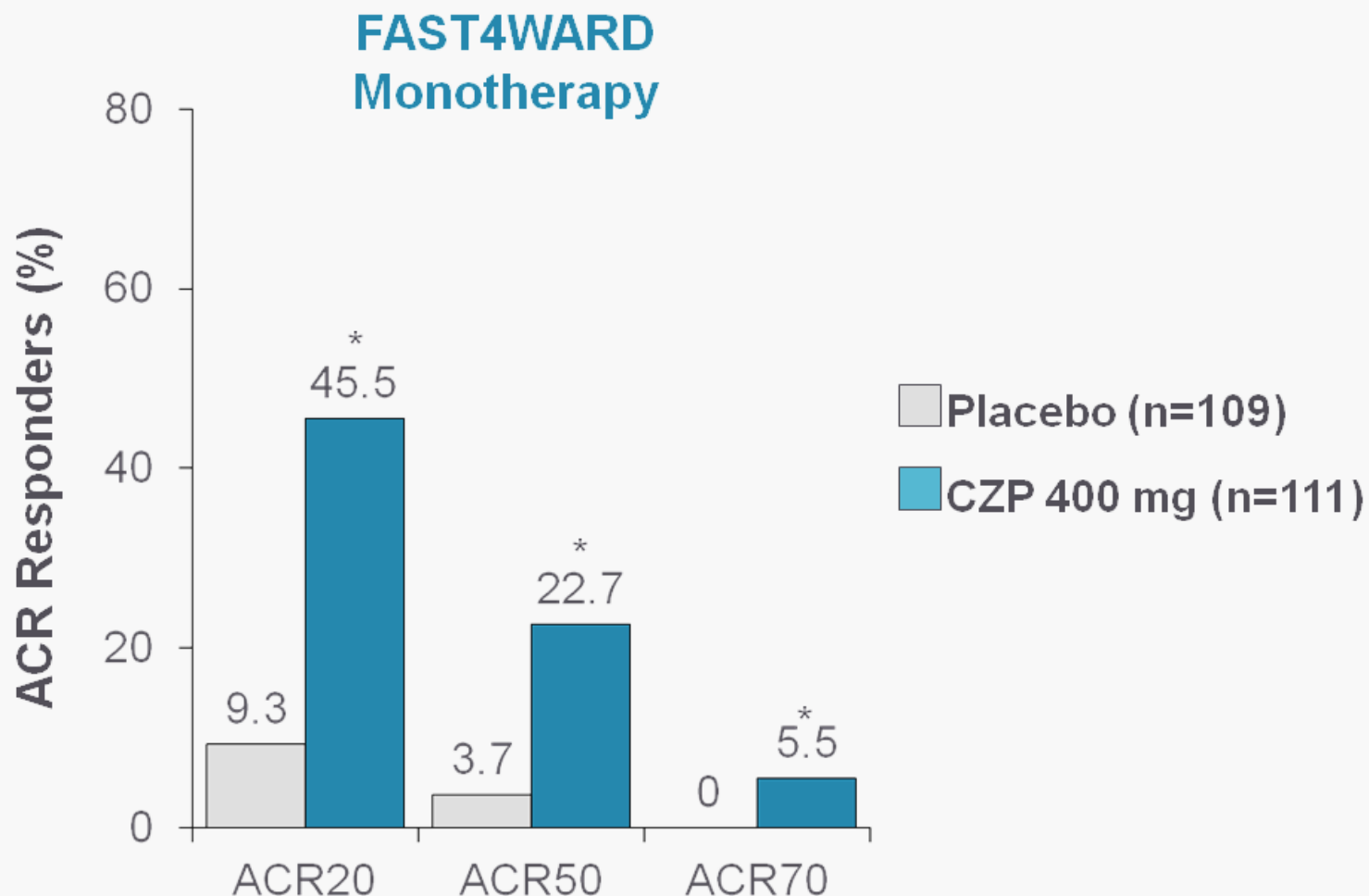
- 29 studies for combination therapy and **14 for monotherapy** meta-analyses
- Licensed biologic combinations had significantly higher odds of ACR 20/50/70 compared to DMARDs alone
- Etanercept combination was significantly better than adalimumab and infliximab in improving ACR 20/50/70 outcomes
- No significant differences between the etanercept combination and certolizumab pegol or tocilizumab
- **Licensed-dose etanercept, adalimumab, and tocilizumab monotherapy were significantly better than placebo in improving ACR 20/50/ 70 outcomes**

FAST4WARD – Study Design



The approved maintenance dose for CZP is 200 mg every 2 weeks and MTX should be continued during treatment where possible

CZP mono: Αποτελεσματικότητα



*Significantly different from placebo

EULAR: Μονοθεραπεία

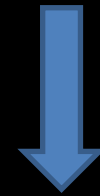
Οδηγία 8 (σχόλια κειμένου)

It is noteworthy that some TNF inhibitors such as adalimumab and etanercept are licensed as monotherapy on the basis of their efficacy in clinical trials, but the data on their clinical superiority compared with MTX monotherapy are partly mixed.

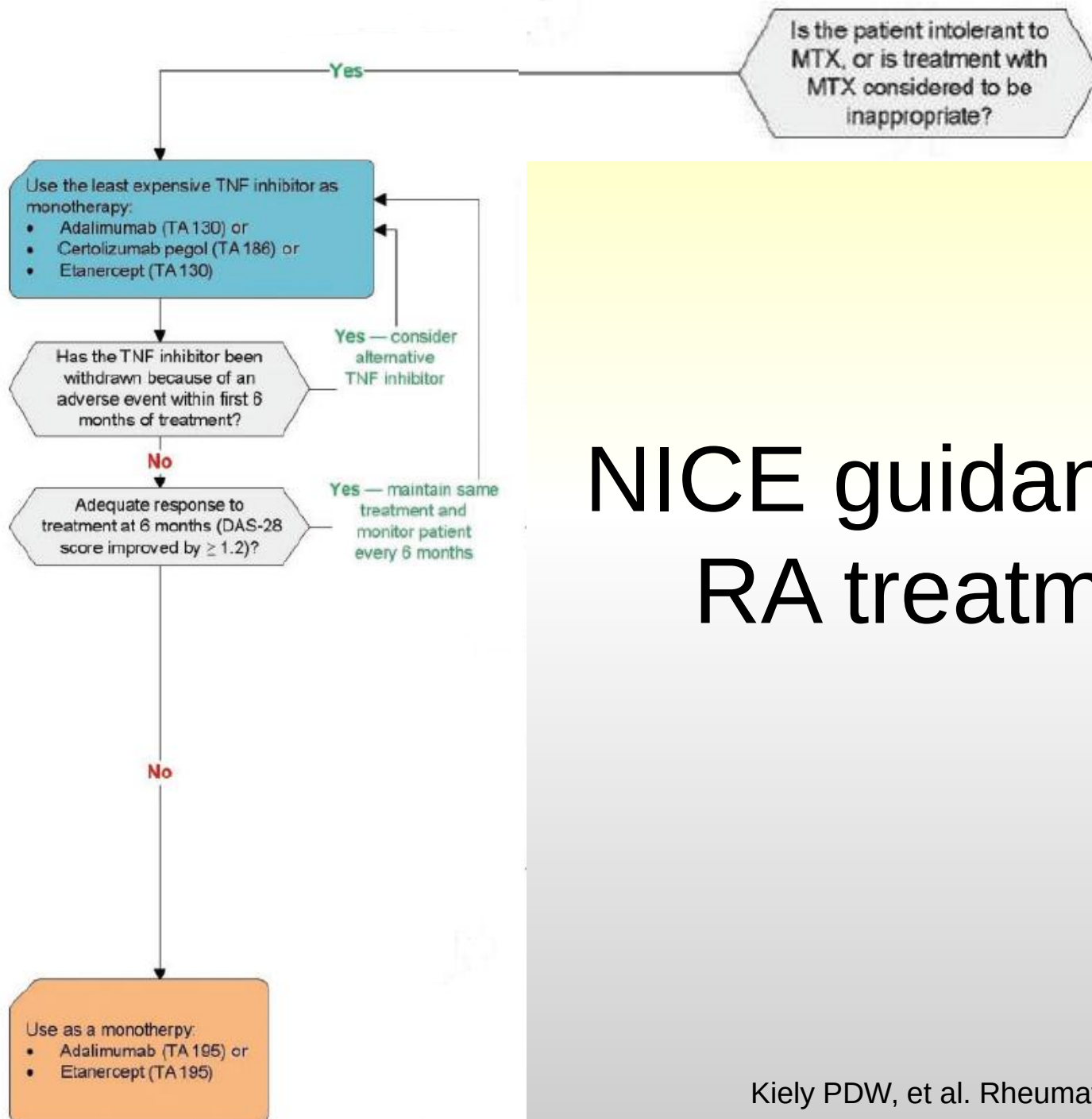
Recent data suggest that monotherapy with tocilizumab is more effective than monotherapy with DMARDs such as MTX; however, this RCT did not include a third arm using the combination of both so that it is not clear to date whether in patients with early RA monotherapy with tocilizumab is similarly or less effective than combination therapy with tocilizumab and MTX.

A black and white close-up portrait of Hugh Laurie, portraying Dr. Gregory House. He has a serious, intense expression, looking directly at the camera. His dark, slightly messy hair and light-colored eyes are prominent features. The lighting is dramatic, with strong highlights on his face and deep shadows around his eyes and under his chin.

N.I.C.E



**Dr House of
Rheumatology??**



NICE guidance for RA treatment

NICE guidance for RA treatment

Scenario	MTX tolerant		MTX intolerant	
	NICE approved	Licensed options	NICE approved	Licensed options
DMARD-IR	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab
DMARD-IR, anti-TNF contraindication		Abatacept, tocilizumab		Tocilizumab
Anti-TNF intolerant	Alternative from adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, rituximab, tocilizumab	Alternative from adalimumab, certolizumab pegol, etanercept	As DMARD-IR
Anti-TNF ineffective	Rituximab	As anti-TNF intolerant	Alternative from adalimumab, etanercept	As DMARD-IR
Anti-TNF ineffective, rituximab contraindication	Adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, tocilizumab	As DMARD-IR	Alternative from adalimumab, etanercept	As DMARD-IR
Rituximab intolerant	As anti-TNF ineffective, rituximab contraindication	As DMARD-IR	Not applicable	Not applicable
Rituximab ineffective	Tocilizumab	As DMARD-IR	Not applicable	Not applicable

Ε.Ρ.Ε 2013

- Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών
 - Γ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ
 - Σελίδα 69 – Οδηγία 19
 - Το tocilizumab μπορεί να χορηγείται και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με αντένδειξη ή τοξικότητα σε μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδα

