

Νέες ενδείξεις αντι-TNF παραγόντων στην Ψωριασική Αρθρίτιδα

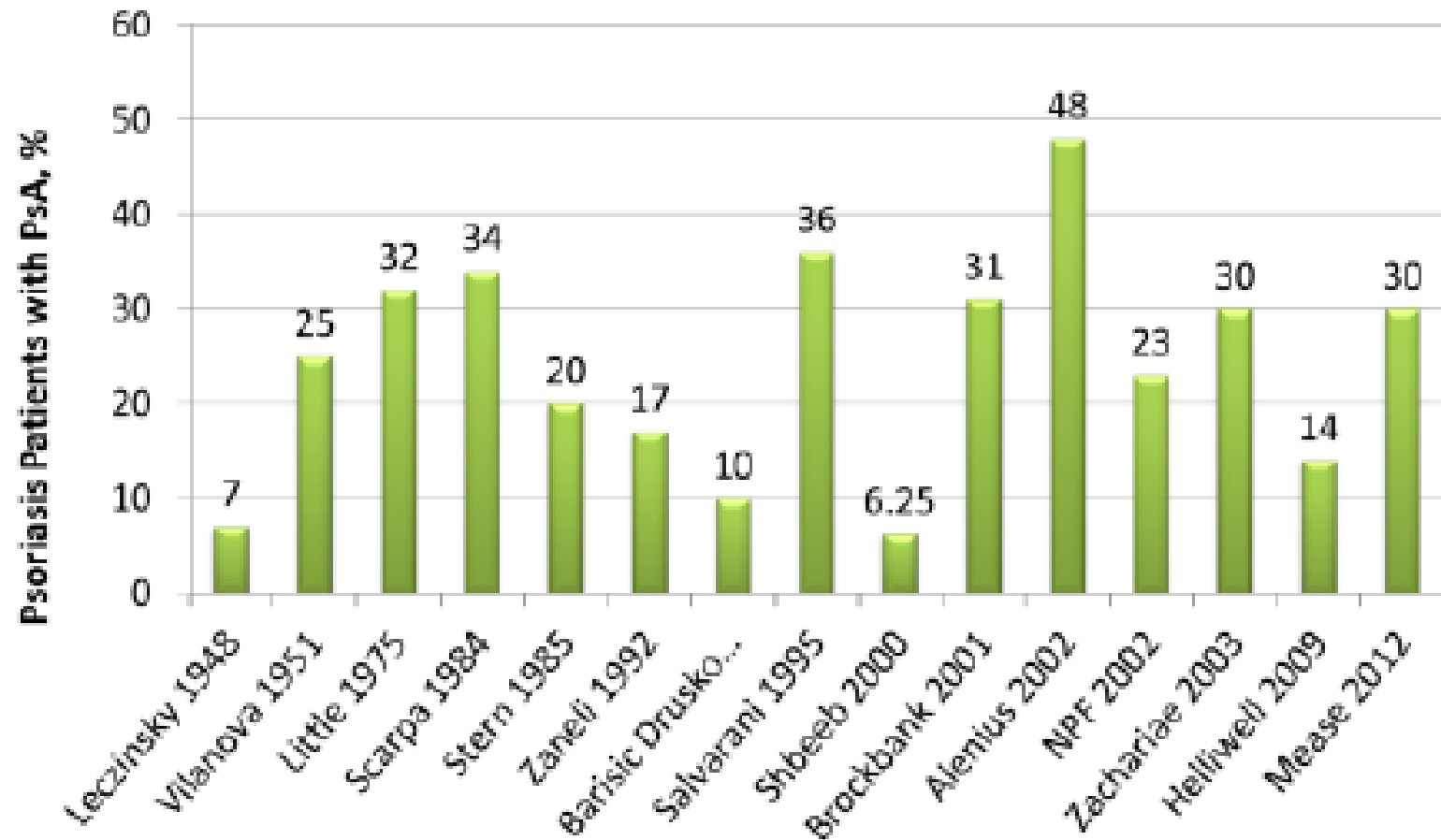
Κυριακή Μποκή
Σισμανόγλειο Νοσοκομείο
Αράχωβα 12-4-2014

*Σύγκρουση συμφερόντων
Disclosures-Conflict of interest*

ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

*Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Abbvie, Actelion, Roche, UCB*

Συχνότητα Ψωριασικής Αρθρίτιδας σε ασθενείς με Ψωρίαση

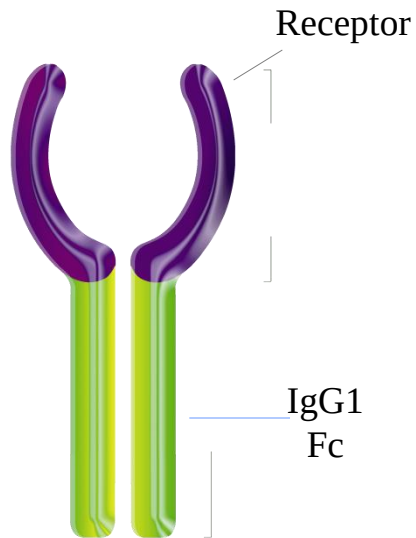


Η Ψωριασική Αρθρίτιδα δεν είναι καλοήθης νόσος

- Συγκρίσιμη δομική βλάβη στις αρθρώσεις με τις άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες
- Ψυχοσωματικές επιπτώσεις ψωρίασης
 - Κοινωνικό στίγμα
 - Σημαντική επίπτωση στην ποιότητα της ζωής
~ ΧΑΠ, ΣΔ, ΣΝ
 - Δυσκολίες προσαρμογής στη νόσο
 - **Παχυσαρκία**
 - Κατάθλιψη

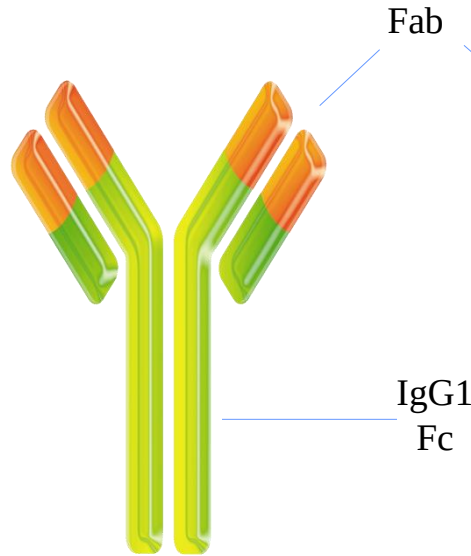
Three Classes of Anti-TNF: Fusion Protein and Antibodies

Etanercept
(Enbrel®)



Recombinant
receptor/Fc fusion
protein

Infliximab
(Remicade®)

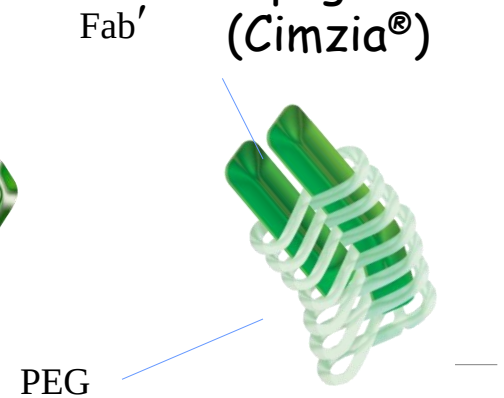


Monoclonal
antibody

Adalimumab
(Humira®)
Golimumab
(Simponi®)



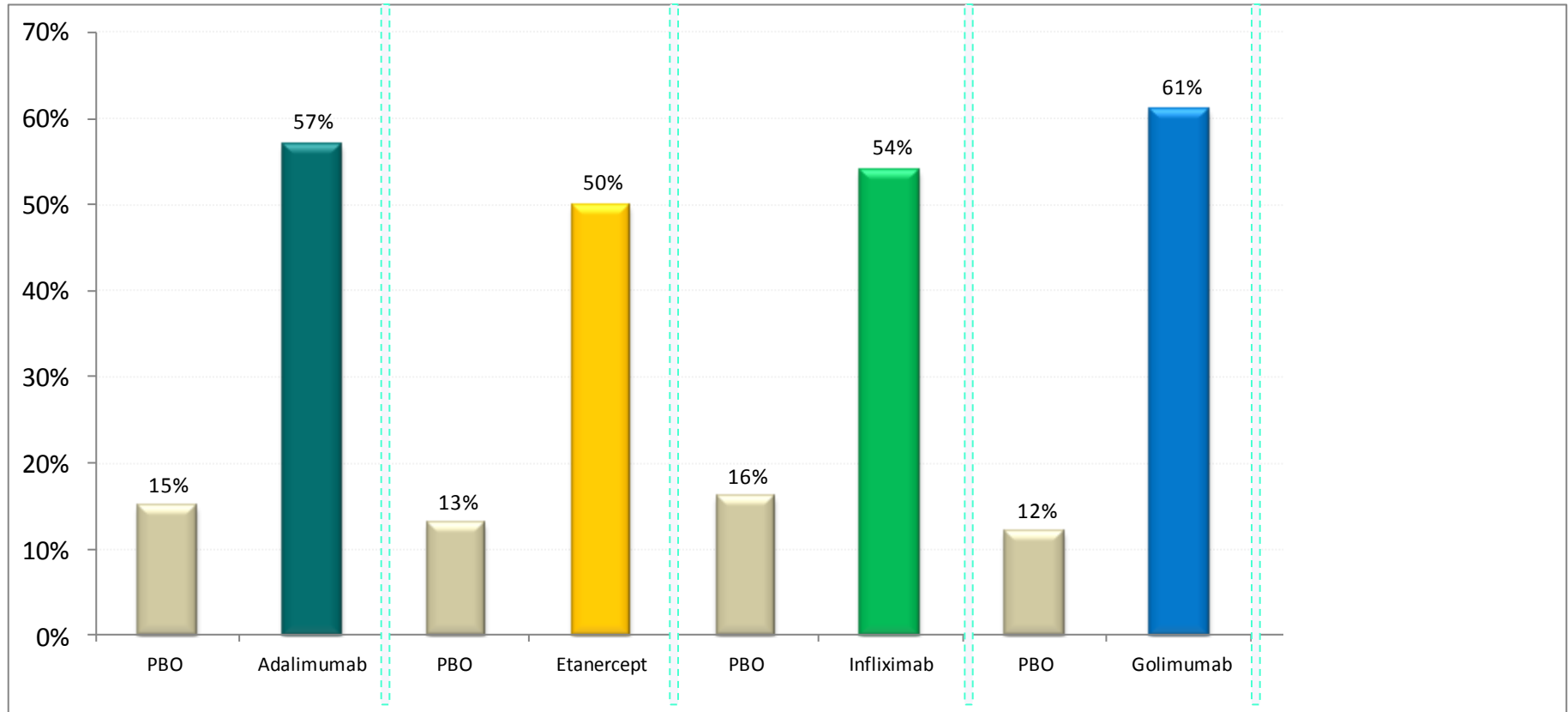
Certolizumab
pegol
(Cimzia®)



PEGylated
Fab' fragment
2 × 20 kDa PEG

Αντι-TNF παράγοντες στη Ψωριασική Αρθρίτιδα

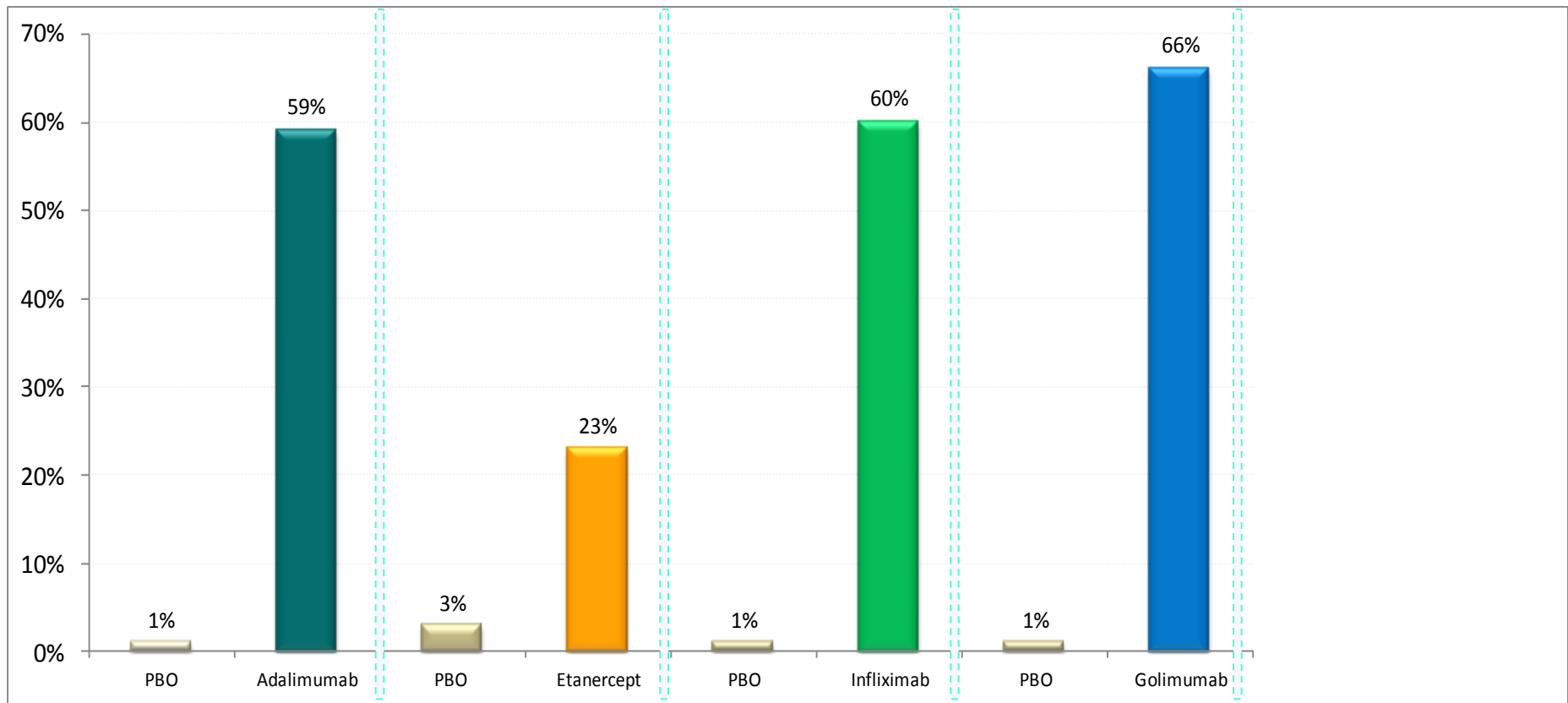
ACR 20 στις 24 εβδομάδες - Δεδομένα από Μελέτες έγκρισης



Mease et al. Arthritis Rheum 2005; Mease et al. Arthritis Rheum 2004; Antoni et al. ARD 2005; Kavanaugh et al. Arthritis Rheum 2009

Αντι-TNF παράγοντες στη Ψωριασική Αρθρίτιδα

PASI 75 στις 24 εβδομάδες - Δεδομένα από Μελέτες έγκρισης



Mease et al. Arthritis Rheum 2005; Mease et al. Arthritis Rheum 2004; Antoni et al. ARD 2005; Kavanaugh et al. Arthritis Rheum 2009



Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA)

P J Mease, R Fleischmann, A A Deodhar, et al.

Ann Rheum Dis 2014 73: 48-55 originally published online August 13, 2013

doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696

Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:48–55.

Μελέτη RAPID-PsA

Κριτήρια εισαγωγής

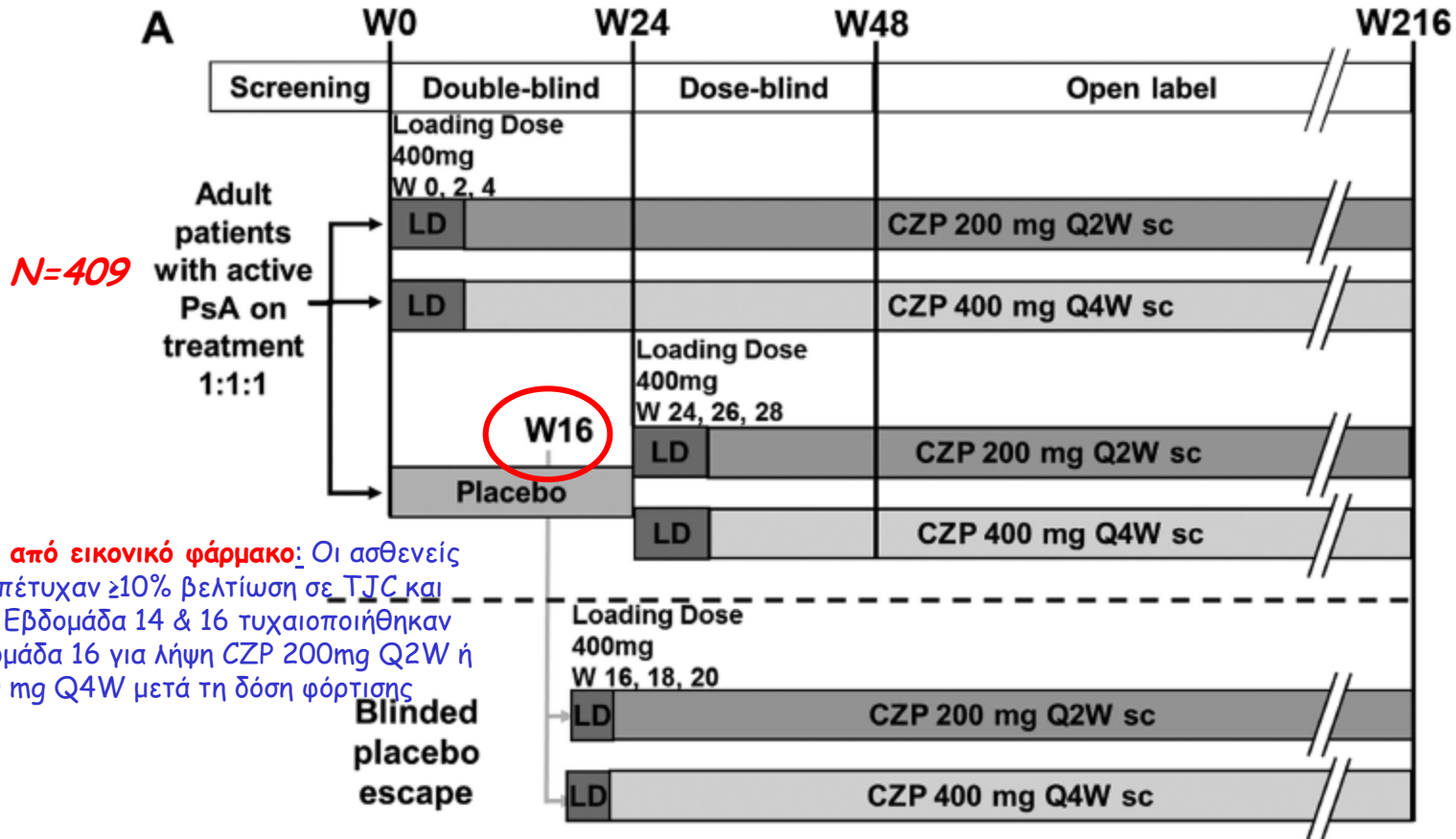
Phase III

- Ψωριασική αρθρίτιδα (κριτήρια CASPAR)
- Ασθενείς με ενεργό αρθρίτιδα
 - ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις
 - ≥ 3 διογκωμένες αρθρώσεις
 - TKE ≥ 28 mm/h
 - ή CRP ≥ 7.9 mg/L
- Δερματική νόσος:
 - ενεργείς βλάβες
 - ιστορικό ψωρίασης
- Αποτυχία σε αγωγή με:
 - ≥ 1 DMARD
- Χορήγηση MTX (μέχρι 25 mg/w), SSZ (μέχρι 3 g/d) ή LEF (μέχρι 20 g/d) ή/και Πρεδνιζόνης (< 10 mg/ημέρα) επιτρεπόταν σε σταθερές δόσεις

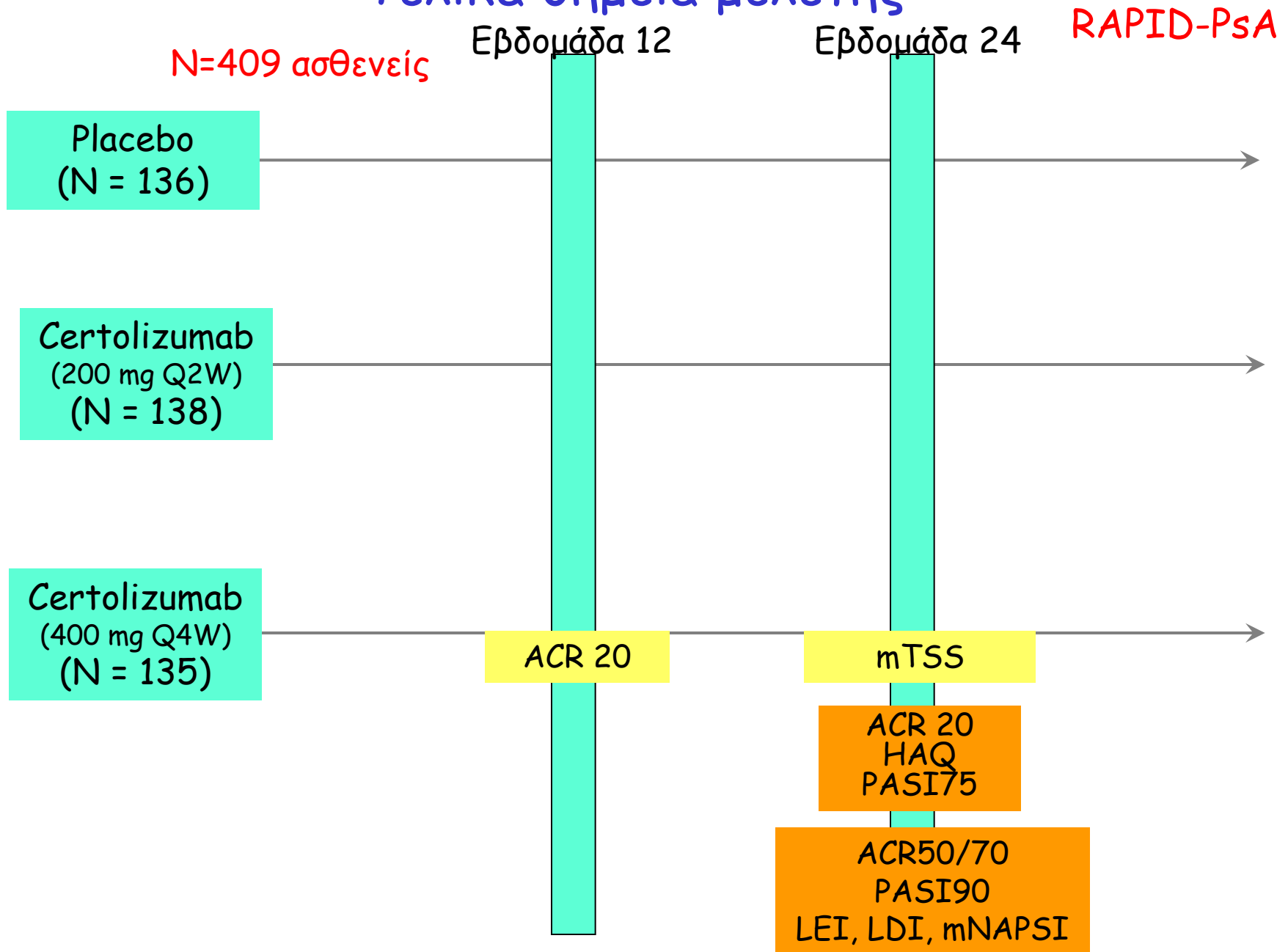
Ασθενείς με ενεργό PsA
 στους οποίους έχει
 αποτύχει η θεραπεία με ≥ 1
 DMARD (ή/και ≤ 1
 anti-TNF)

Σχεδιασμός της μελέτης

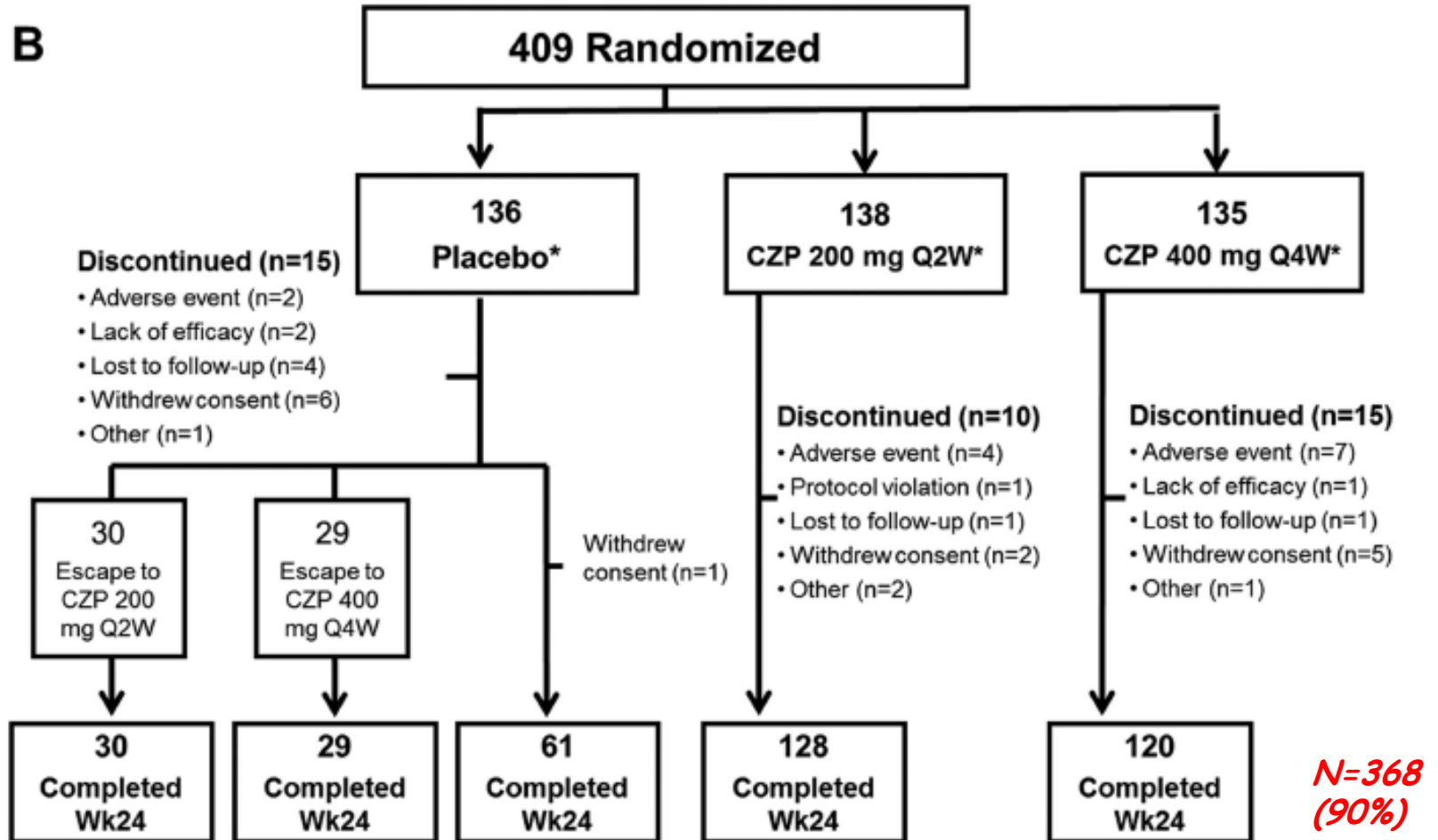
RAPID-PsA



Τελικά σημεία μελέτης



Κατανομή ασθενών



Αρχικά χαρακτηριστικά ασθενών

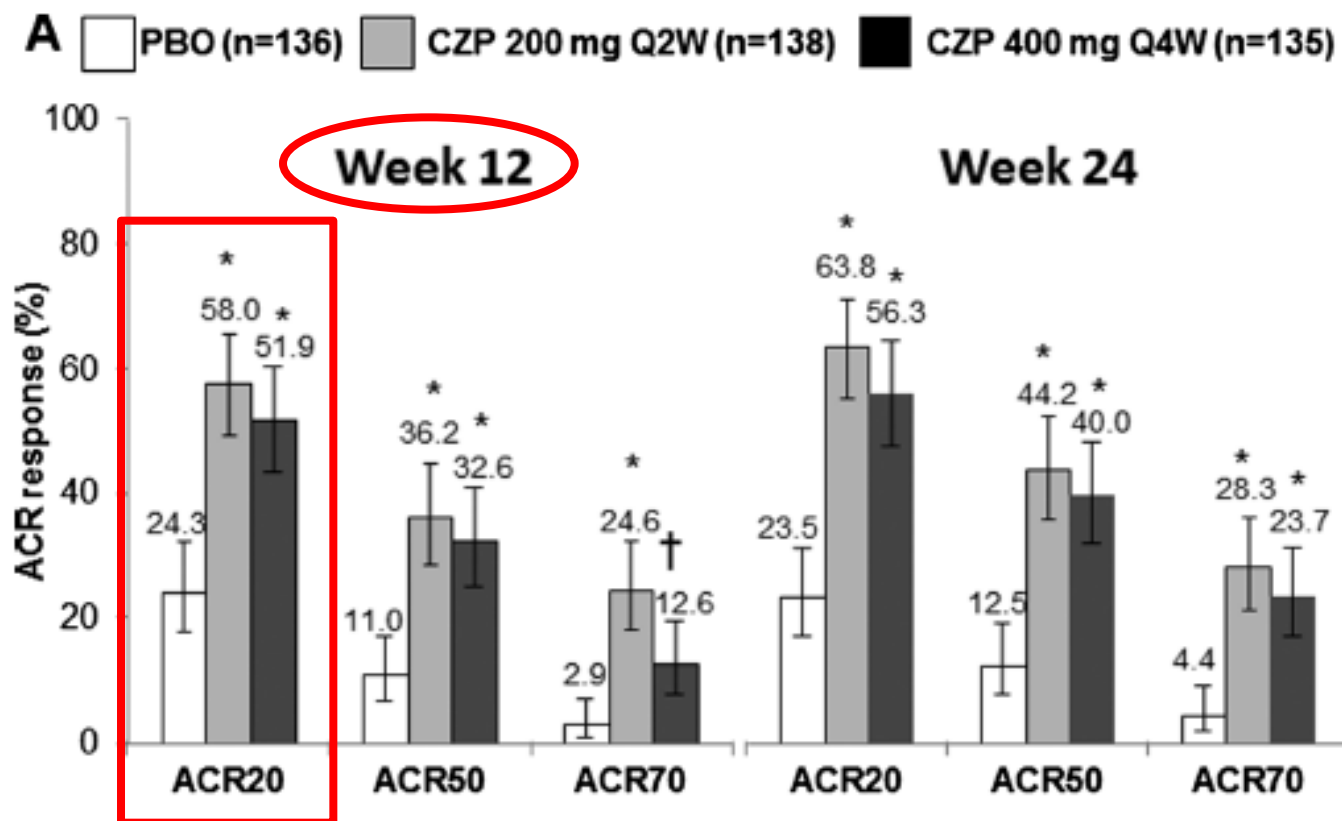
	Εικονικό φάρμακο (n=136)	CZP 200 mg Q2W (n=138)	CZP 400 mg Q4W (n=135)
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία (έτη), μέση (SD)	47.3 (11.1)	48.2 (12.3)	47.1 (10.8)
Γυναίκες, n (%)	79 (58.1)	74 (53.6)	73 (54.1)
Σωματικό βάρος (kg), μέση τιμή(SD)	82.6 (19.9)*	85.8 (17.7)	84.8 (18.7)
BMI (kg/m ²), μέση τιμή (SD)	29.2 (6.7)*	30.5 (6.2)	29.6 (6.6)
Προηγούμενες και παράλληλες φαρμακευτικές αγωγές			
Προηγούμενη χρήση συνθετικών DMARD, n (%)			
1	74 (54.4)	61 (44.2)	72 (53.3)
≥ 2	60 (44.1)	73 (52.9)	60 (44.4)
Προηγούμενη έκθεση σε anti-TNF, n (%)	26 (19.1)	31 (22.5)	23 (17.0)
Συγχωρηγούμενη μεθοτρεξάτη, n (%)	84 (61.8)	88 (63.8)	88 (65.2)
Μη συγχωρηγούμενα DMARD, n (%)	48 (35.3)	39 (28.3)	35 (25.9)

Αρχικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Εικονικό φάρμακο (n=136)	CZP 200 mg Q2W (n=138)	CZP 400 mg Q4W (n=135)
Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νόσο			
Διάρκεια της νόσου, μέση τιμή (SD)	7.9 (7.7)	9.6 (8.5)	8.1 (8.3)
TJC, μέση τιμή (SD)*	19.9 (14.7)	21.5 (15.3)	19.6 (14.8)
SJC, μέση τιμή (SD)*	10.4 (7.6)	11.0 (8.8)	10.5 (7.5)
<u>Ενθεσίτιδα, n (%)[†]</u>	91 (66.9)	88 (63.8)	84 (62.2)
<u>Δακτυλίτιδα, n (%)[‡]</u>	45 (33.1)	47 (34.1)	47 (34.8)
HAQ-DI, μέση τιμή (SD)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)
<u>BSA ≥3% για ψωρίαση, n (%)</u>	86 (63.2)	90 (65.2)	76 (56.3)
PASI, διάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη) [#]	7.1 (0.3 - 55.2)	7.0 (0.6 - 72.0)	8.1 (0.6 - 51.8)
Ονυχική νόσος, n (%)	103 (75.7)	92 (66.7)	105 (77.8)
mNAPSI, μέση τιμή (SD) [§]	3.4 (2.2)	3.1 (1.8)	3.4 (2.2)
CRP** (mg/L), διάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη)	9.0 (0.2 - 131.0)	7.0 (0.2 - 238.0)	8.7 (0.1 - 87.0)
ESR (mm/h), διάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη)	34.0 (6.0 - 125.0)	35.0 (5.0 - 125.0)	33.0 (4.0 - 120.0)

*Εξετάστηκαν 68 αρθρώσεις για ευαισθησία και 66 αρθρώσεις για οίδημα. [†] Παρουσία ενθεσίτιδας κατά την Έναρξη οριζόμενη ως αρχική βαθμολογία Δείκτη Ενθεσίτιδας Leeds > 0. [‡] Παρουσία δακτυλίτιδας κατά την έναρξη αξιολογούμενη με χρήση του Δείκτη Δακτυλίτιδας Leeds. [#] PASI – βαθμολογίες για τους ασθενείς με συμμετοχή επιφάνειας σώματος (BSA) στην ψωρίαση ≥ 3% κατά την Έναρξη. [§]mNAPSI – βαθμολογίες για ασθενείς με ονυχική νόσο. ** Φυσιολογικό εύρος CRP < 8,0 mg/L

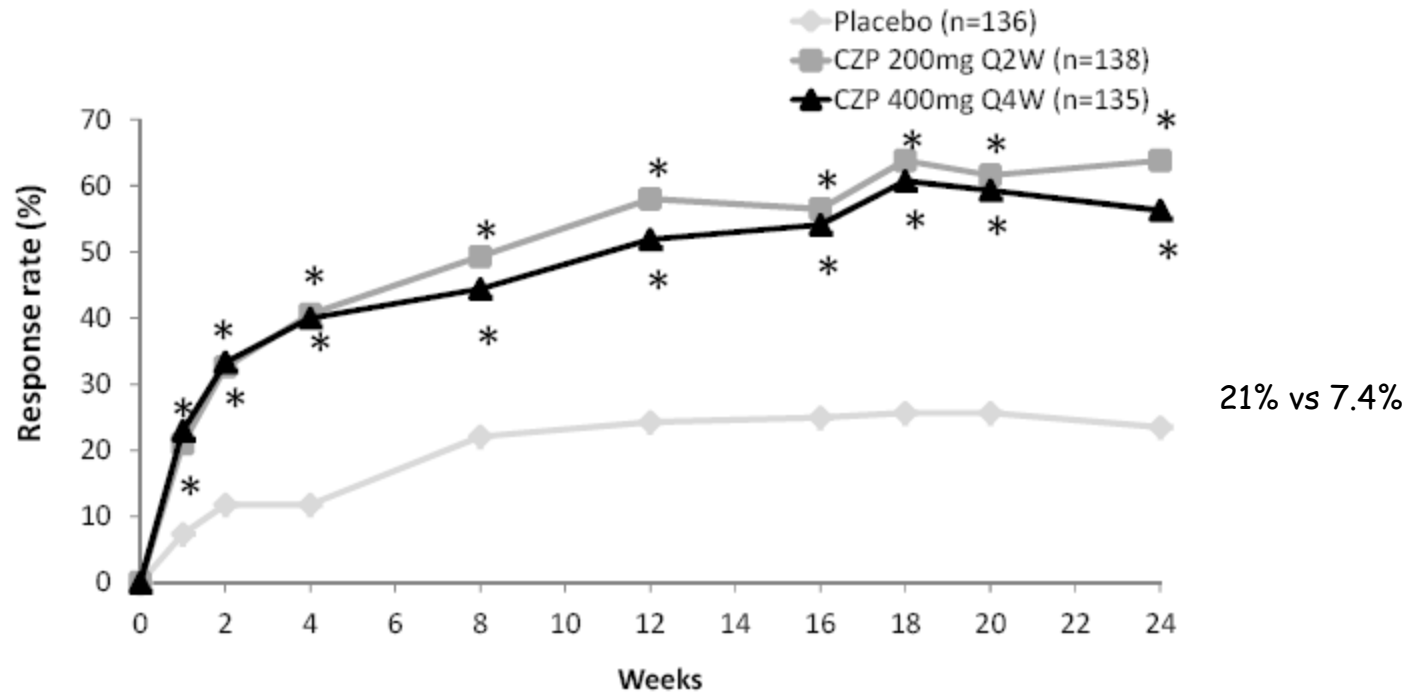
Θεραπευτικό αποτέλεσμα



Πρωτεύον κλινικό
τελικό σημείο

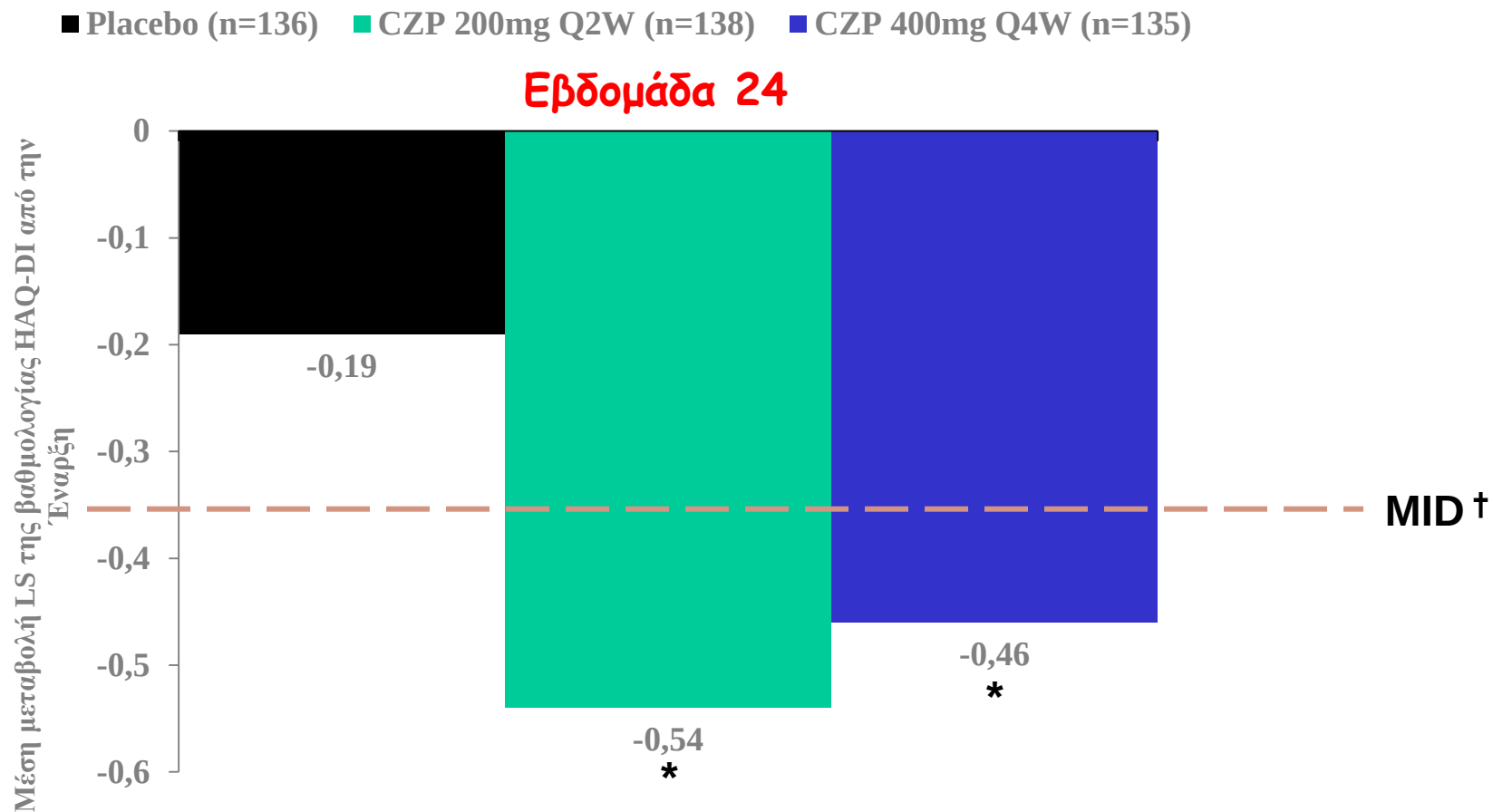
Γρήγορη έναρξη δράσης

Figure S1: ACR20 response rates over time



*Nominal p value ≤ 0.001 versus placebo. Q2W: Every 2 weeks, Q4W: Every 4 weeks.

Μέση μεταβολή HAQ-DI

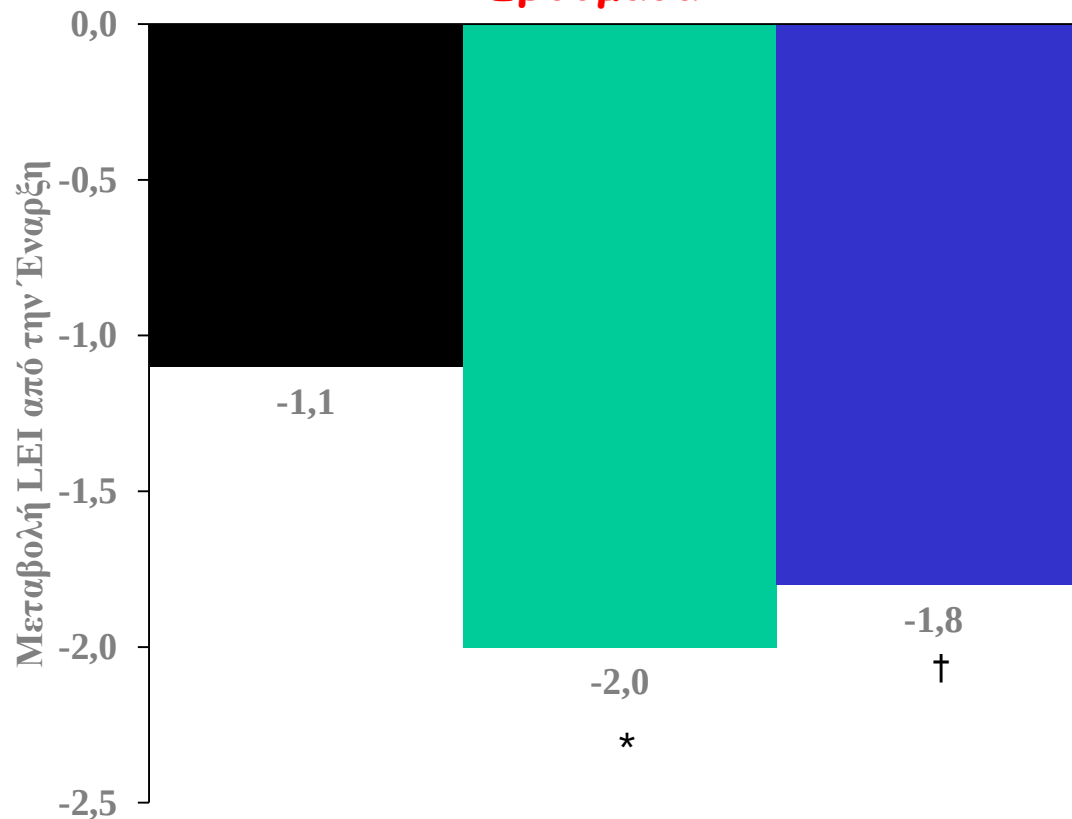


*p < 0,001 CZP έναντι PBO

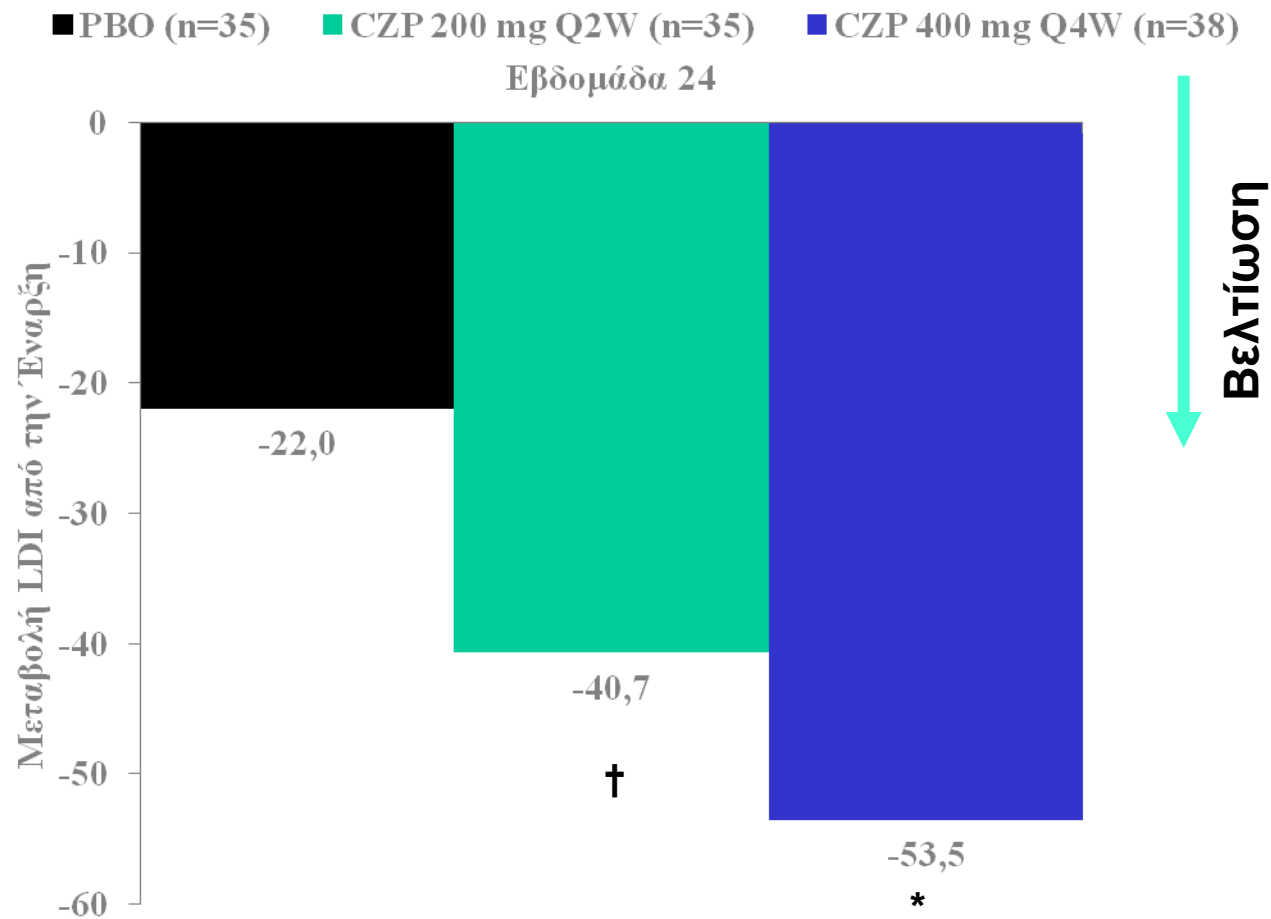
Μεταβολή LEI σε ασθενείς με ενθεσίτιδα

■ Placebo (n=91) ■ CZP 200mg Q2W (n=88) ■ CZP 400mg Q4W (n=84)

Εβδομάδα 24



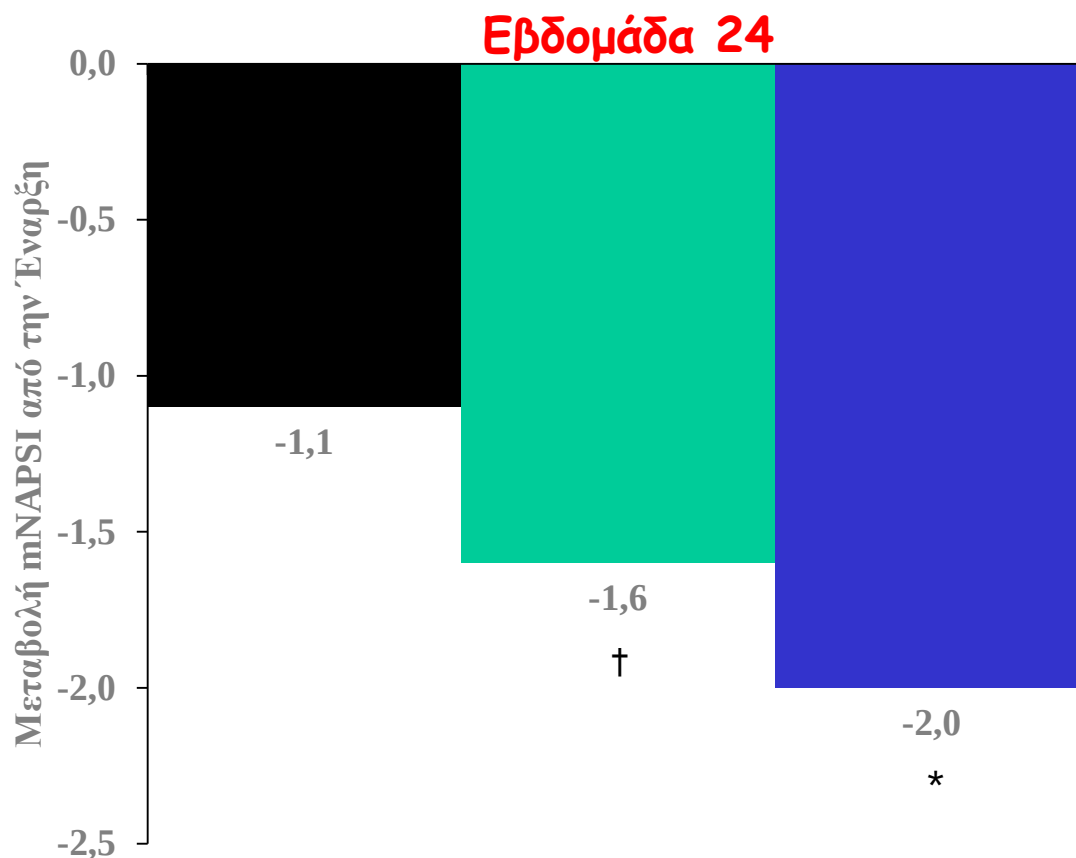
Μεταβολή LDI σε ασθενείς με δακτυλίτιδα



*p < 0.,01. †p <0,05 CZP έναντι PBO. LOCF. RS

Μεταβολή δείκτη mNAPSI ψωριασικής ονυχίας

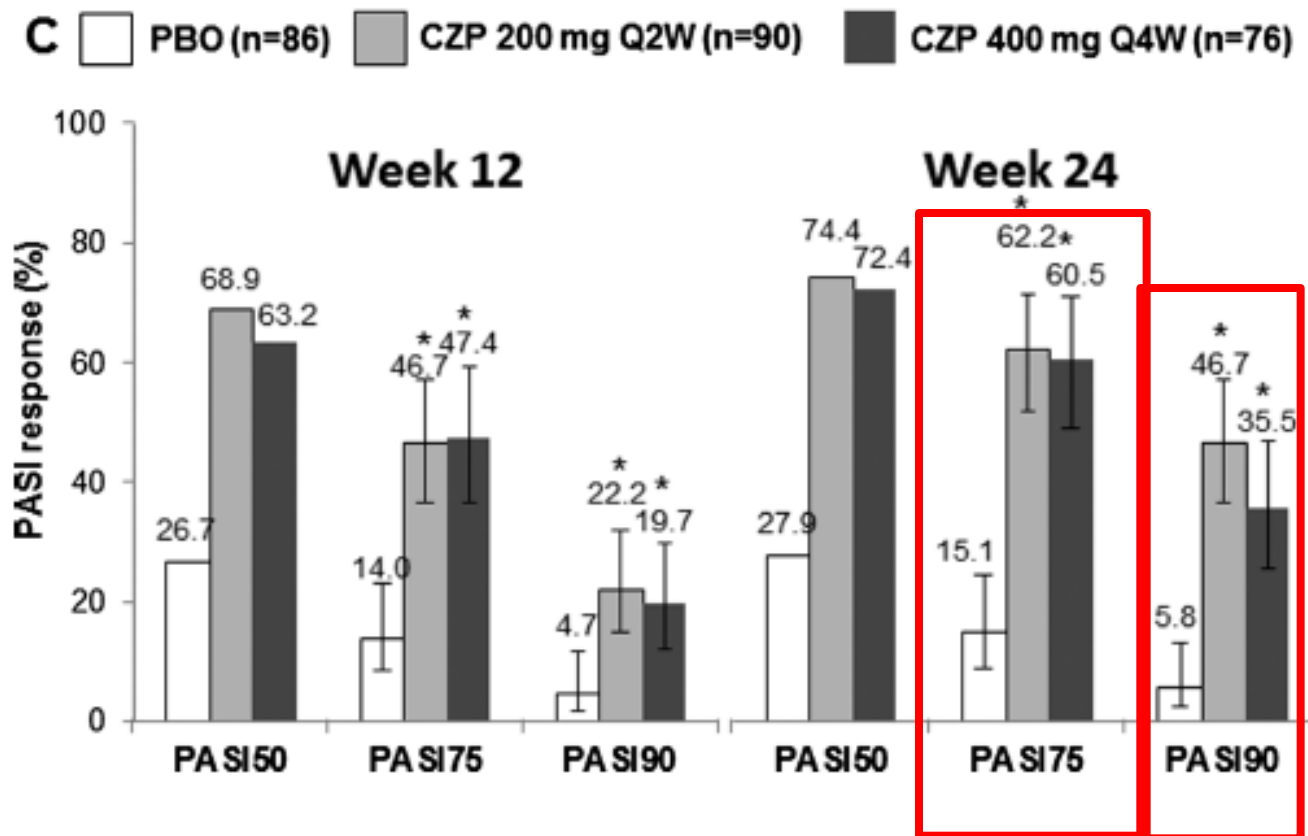
■ Placebo (n=103) ■ CZP 200mg Q2W (n=92) ■ CZP 400mg Q4W (n=105)



*p < 0.,01. † p < 0,05 CZP έναντι PBO (μοντέλο ANCOVA). LOCF. 73,7% RS

Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:48-55

Αποτελεσματικότητα **RAPID-PsA** Βελτίωση δερματικού εξανθήματος

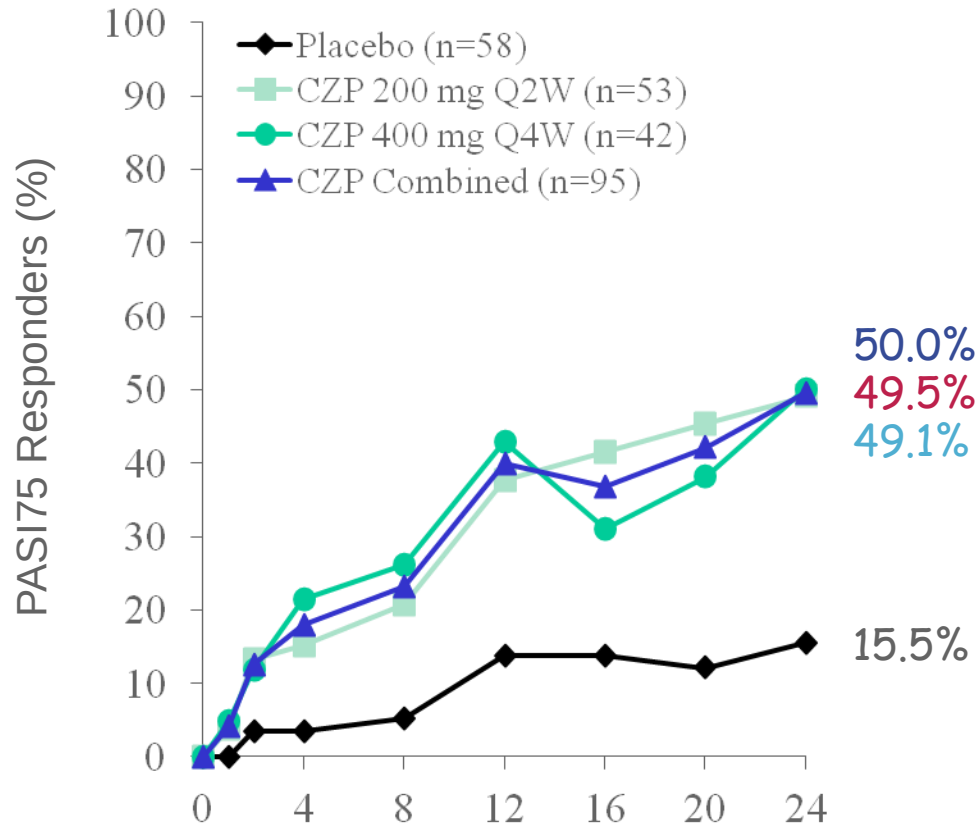


Υποομάδα ασθενών με συμμετοχή επιφάνειας σώματος $\geq 3\%$ στη ψωρίαση κατά την έναρξη

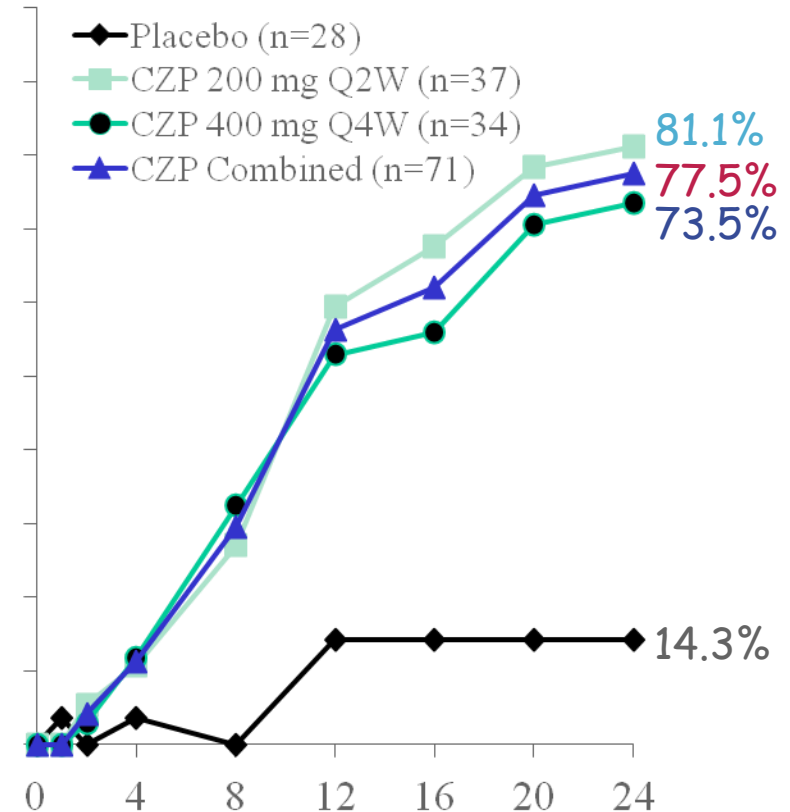
PASI75 Response Rates to Week 24

- Post-hoc Analysis

Baseline PASI <10

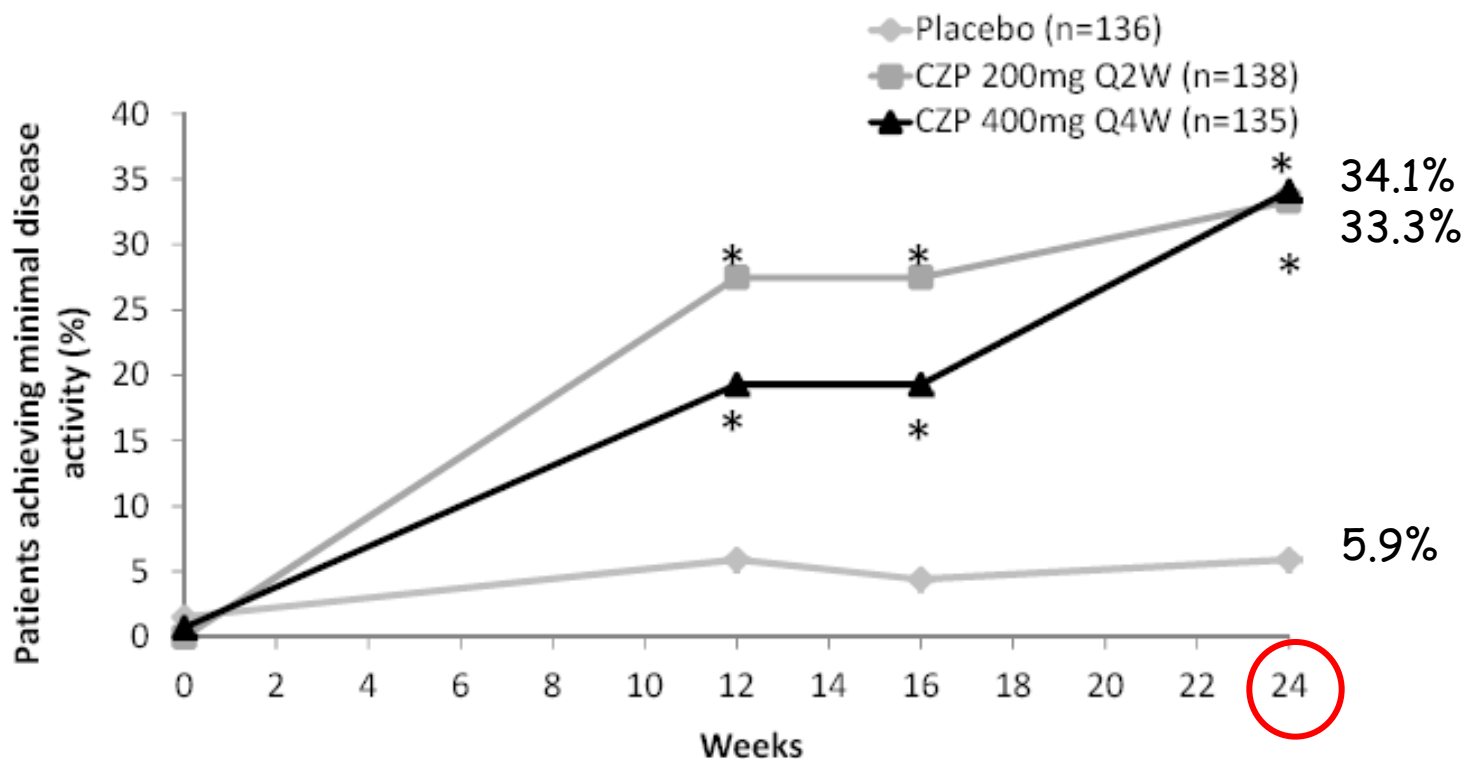


Baseline PASI ≥10



Ελάχιστη ενεργότητα νόσου (MDA)

Figure S2: Patients achieving MDA response over time



*Nominal p value <0.001 versus placebo. Q2W: Every 2 weeks, Q4W: Every 4 weeks.

Ελάχιστη ενεργότητα νόσου

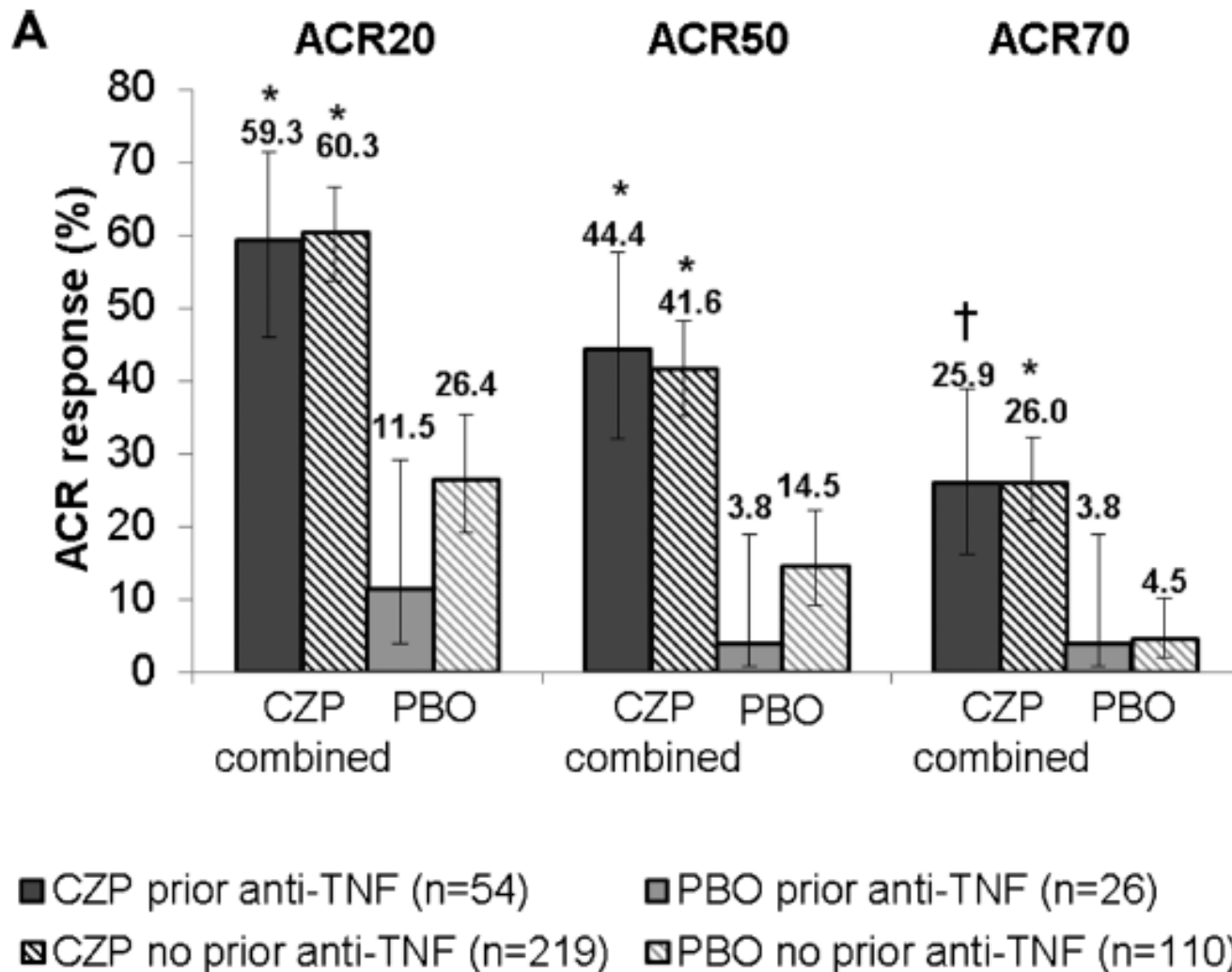
Table 3 Minimal disease activity (MDA) criteria in PsA⁵³

A patient is classified as having MDA when they meet five of the seven following criteria:

- Tender joint count ≤ 1
- Swollen joint count ≤ 1
- PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3
- Patient pain VAS ≤ 15
- Patient global activity VAS ≤ 20
- HAQ ≤ 0.5
- Tender enthesal points ≤ 1

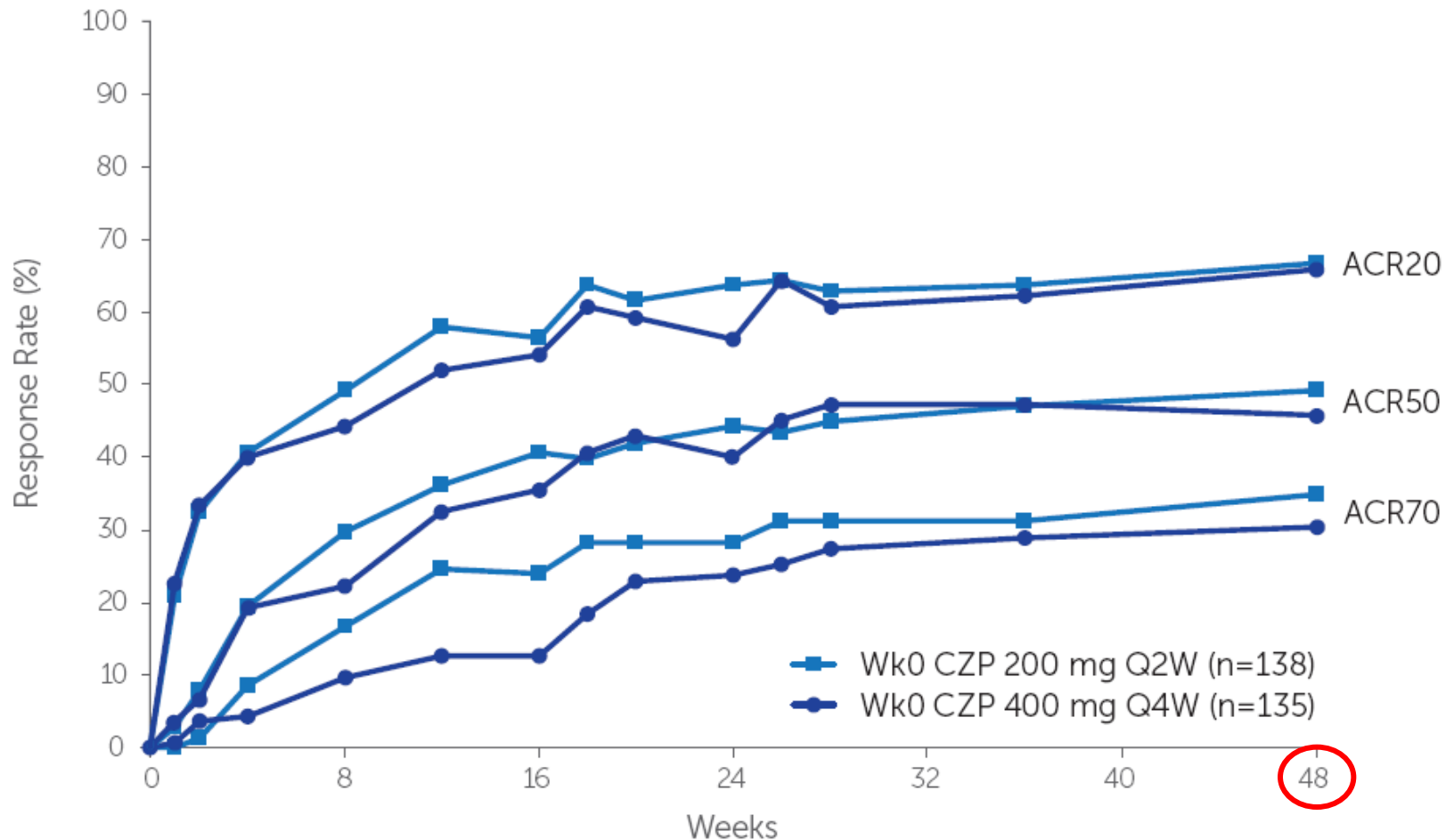
BSA, body surface area; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis; VAS, visual analogue scale.

Θεραπευτικό αποτέλεσμα ανεξάρτητο προηγούμενης αντι-TNF θεραπείας



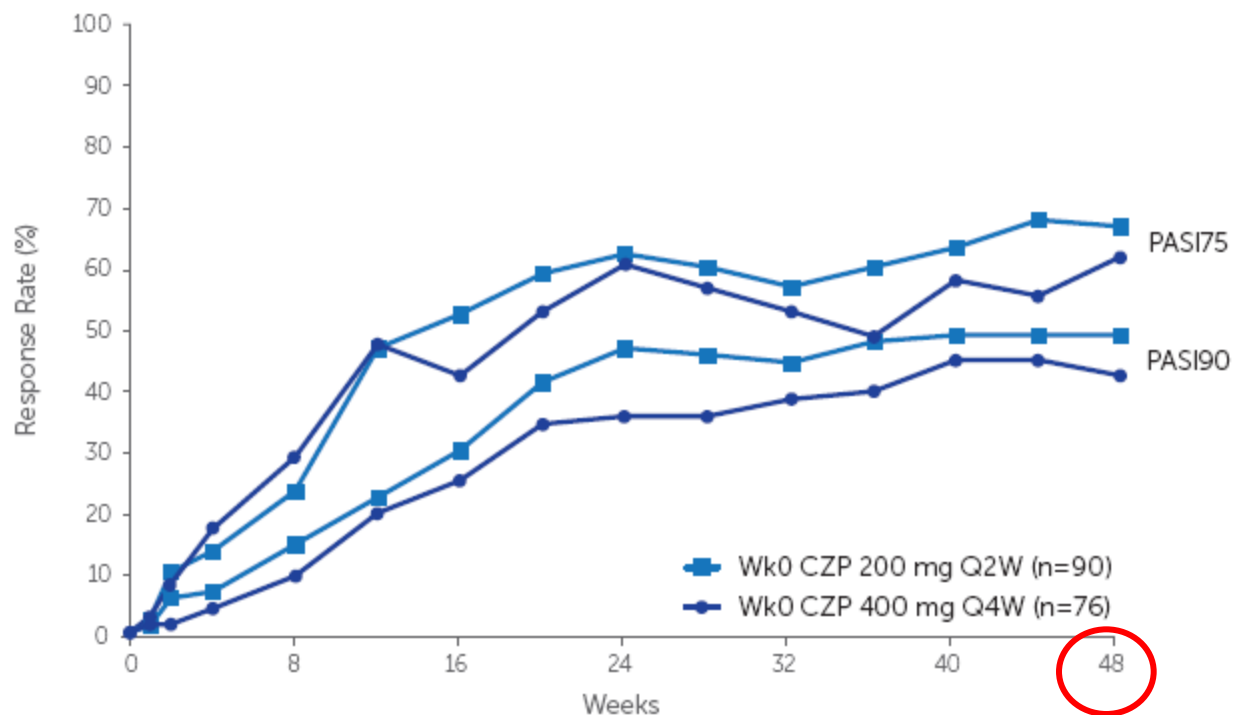
Διατήρηση κλινικής αποτελεσματικότητας

ACR response rates



Διατήρηση κλινικής αποτελεσματικότητας

B) PASI75 and PASI90 response rates for patients with $\geq 3\%$ psoriasis BSA at baseline





Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol

D van der Heijde, R Fleischmann, J Wollenhaupt, et al.

Ann Rheum Dis published online August 13, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697

van der Heijde D, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–5.

Μεθοδολογία εκτίμησης ακτινολογικής εξέλιξης

- Η εξέλιξη της δομικής βλάβης (α/α) δύσκολα εκτιμάται με ακρίβεια στις κλινικές μελέτες
- Πρώιμη απόσυρση από το placebo (μη ανταπόκριση)
- Δεν υπάρχουν δεδομένα (2 ακτινογραφίες)
- Διαταραχή ισορροπίας στις ομάδες σύγκρισης
- Πρόβλημα για τη στατιστική ανάλυση
- Αντικατάσταση των «απολεσθέντων» δεδομένων
- Συνθήκες για τη στατιστική
- Ασθενείς με <2 βαθμολογίες mTSS
- Προκαθορισμένη μεθοδολογία
- Post hoc μεταanalύσεις

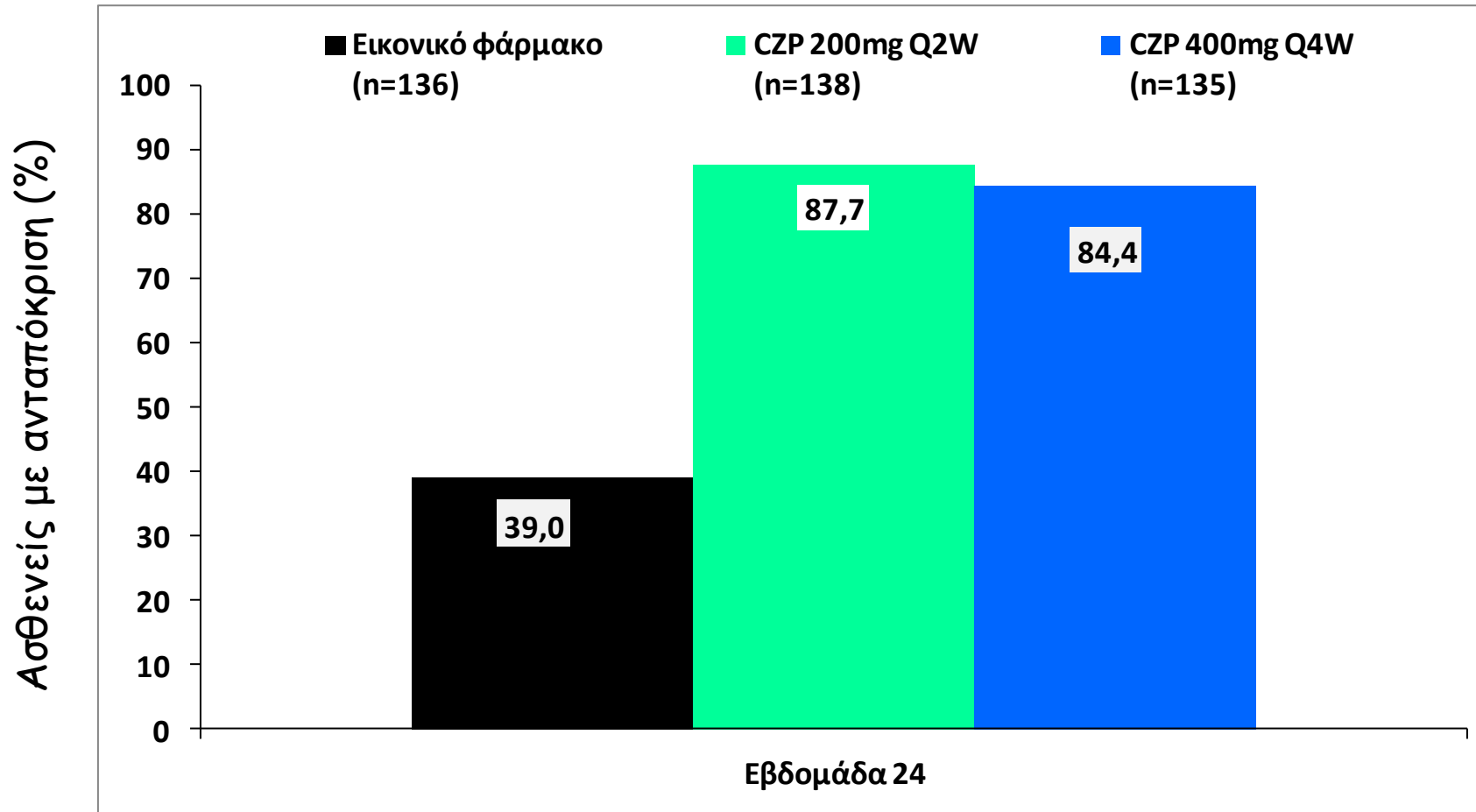
Εναλλακτικές μεθοδολογίες στατιστικής ανάλυσης: Αποτελέσματα

Table 1 Post hoc analyses of change from baseline at week 24 in mTSS

		mTSS change from BL at week 24			
Imputation in patients with <2 analysable mTSS*		Placebo (n=136)	CZP 200 mg Q2W (n=138)	CZP 400 mg Q4W (n=135)	CZP 200 mg Q2W+CZP 400 mg Q4W (n=273)
Prespecified†	Minimum observed score (0) if missing BL Maximum observed score (356.5) if missing week 24	28.9 (7.73)	11.5 (7.59) p=0.071‡	25.1 (7.92) p=0.688‡	18.3 (6.07) p=0.203
Post hoc 1§	No imputation	0.29 (0.08)	0.01 (0.08) p=0.004‡	0.12 (0.08) p=0.083‡	0.06 (0.06) p=0.008
Post hoc 2¶	Median mTSS change from BL of all patients observed	0.28 (0.07)	0.01 (0.07) p=0.004‡	0.11 (0.08) p=0.072‡	0.06 (0.06) p=0.007
Post hoc 3¶	Mean mTSS change from BL of all patients observed	0.28 (0.07)	0.01 (0.07) p=0.004‡	0.11 (0.08) p=0.072‡	0.06 (0.06) p=0.007
Post hoc 4¶	Maximum mTSS change from BL of all patients observed	0.66 (0.13)	0.18 (0.13) p=0.003‡	0.52 (0.13) p=0.380‡	0.35 (0.10) p=0.028
Post hoc 5¶	Maximum mTSS change from BL by treatment group	0.39 (0.11)	0.14 (0.11) p=0.077‡	0.49 (0.12) p=0.483‡	0.31 (0.09) p=0.538

Με βάση την προκαθορισμένη μεθοδολογία*, το πρωτεύον ακτινολογικό τελικό σημείο δεν επετεύχθη.

Ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη την Εβδομάδα 24 (ασθενείς χωρίς εξέλιξη: μεταβολή mTSS από την έναρξη $\leq 0,5$)



Χρησιμοποιήθηκε NRI για ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και αποσύρθηκαν την Εβδομάδα 16. Οι ασθενείς οι οποίοι αποσύρθηκαν την Εβδομάδα 16 λόγω έλλειψης κλινικής ανταπόκρισης ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με ακτινογραφική εξέλιξη.

Van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:233-237

*CZP έναντι PBO $p < 0,001$

Table 3 Adverse events during the 24 week, placebo-controlled, double-blind phase, by treatment group

TEAE	Placebo (n=136) n (%)*	CZP 200 mg (n=138) n (%)	CZP 400 mg (n=135) n (%)
Any TEAE	92 (67.6)	94 (68.1)	96 (71.1)
TEAEs by intensity			
Mild	74 (54.4)	78 (56.5)	77 (57.0)
Moderate	49 (36.0)	47 (34.1)	45 (33.3)
Severe	2 (1.5)	7 (5.1)	7 (5.2)
Discontinuations due to TEAEs	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (4.4)
Drug-related TEAEs	37 (27.2)	39 (28.3)	41 (30.4)
<u>Serious TEAEs</u>	6 (4.4)	8 (5.8)	13 (9.6)
Infections	52 (38.2)	60 (43.5)	54 (40.0)
Upper respiratory infections	21 (15.4)	38 (27.5)	38 (28.1)
Serious infections	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.5)
Injection-site reactions	3 (2.2)	6 (4.3)	13 (9.6)
Injection site pain	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.7)
Death	0	1 (0.7)†	1 (0.7)‡

*Placebo escape at week 16; Data not adjusted for exposure.

†Myocardial infarct.

‡Sudden death of unknown cause.

CZP, certolizumab pegol; PBO, placebo; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; TEAE, treatment emergent adverse events—all events after initial study treatment dose.

Table S8: TEAEs with an incidence of >3% in either CZP group during the 24-week double-blind period

System Organ Class Preferred Term	Placebo* (n=136) n(%)**	CZP 200 mg Q2W (n=138) n(%)**	CZP 400 mg Q4W (n=135) n(%)**
Gastrointestinal disorders	19 (14.0)	26 (18.8)	18 (13.3)
Diarrhea	4 (2.9)	7 (5.1)	5 (3.7)
Abdominal pain upper	2 (1.5)	5 (3.6)	3 (2.2)
General disorders and administration site conditions	11 (8.1)	13 (9.4)	26 (19.3)
Fatigue	2 (1.5)	4 (2.9)	4 (3.0)
Infections and infestations	52 (38.2)	60 (43.5)	54 (40.0)
Oral herpes	3 (2.2)	2 (1.4)	4 (3.0)
Bronchitis	6 (4.4)	4 (2.9)	4 (3.0)
Nasopharyngitis	10 (7.4)	18 (13.0)	9 (6.7)
Upper respiratory tract infection	7 (5.1)	12 (8.7)	13 (9.6)
Pharyngitis	3 (2.2)	6 (4.3)	4 (3.0)
Sinusitis	1 (0.7)	3 (2.2)	6 (4.4)
Urinary tract infection	9 (6.6)	3 (2.2)	4 (3.0)
Investigations	14 (10.3)	20 (14.5)	24 (17.8)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.5)	4 (2.9)	7 (5.2)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.7)	4 (2.9)	6 (4.4)
Hepatic enzyme increased	2 (1.5)	5 (3.6)	4 (3.0)
Blood CPK increased	4 (2.9)	5 (3.6)	6 (4.4)
Nervous system disorders	10 (7.4)	10 (7.2)	12 (8.9)
Headache	2 (1.5)	6 (4.3)	5 (3.7)

*placebo escape at week 16; **Not adjusted for exposure; CZP: Certolizumab pegol; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks; CPK: creatine phosphokinase.

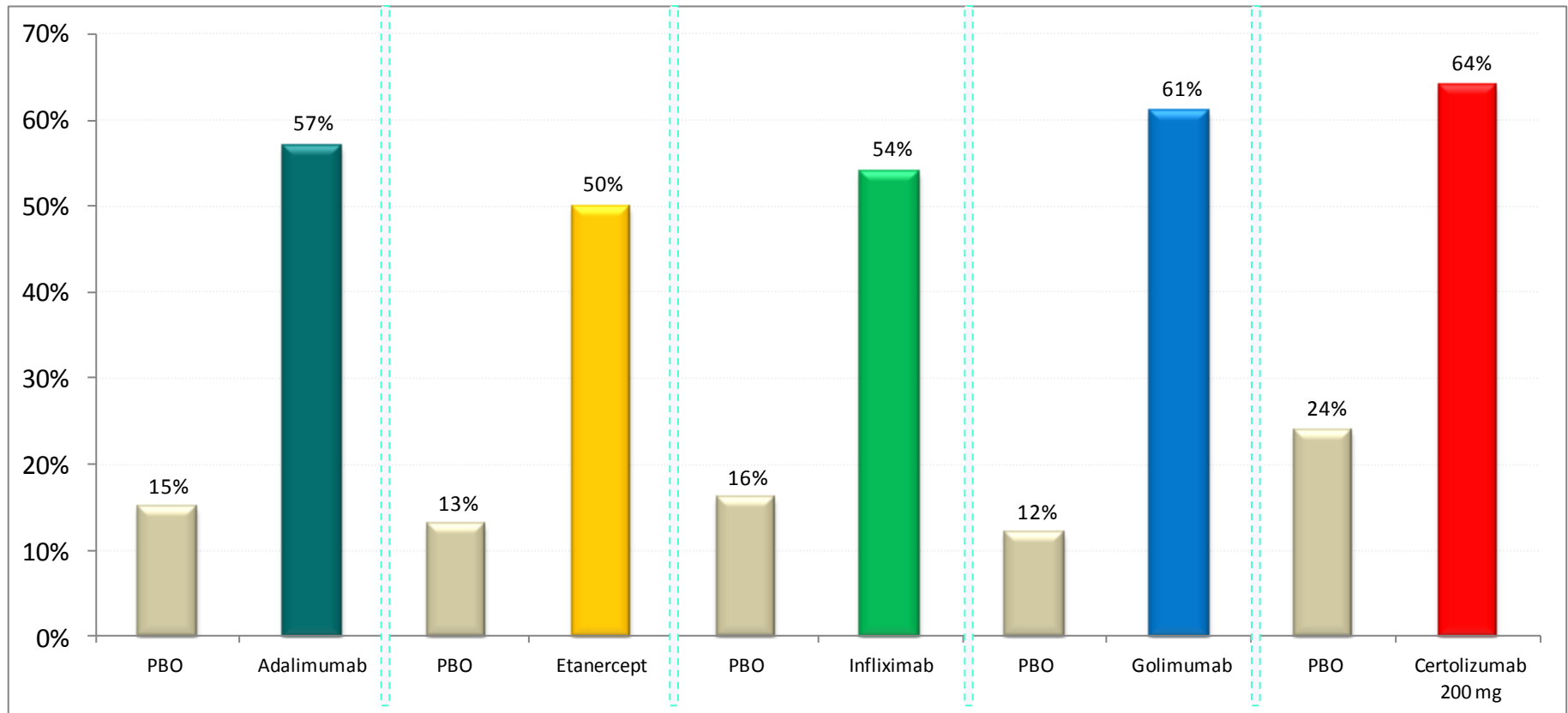
Συμπεράσματα

RAPID-PsA

- Certolizumab: Αποτελεσματικότητα σε σημεία & συμπτώματα
- Ταχεία έναρξη δράσης
- Παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντι-TNF
- Με βάση την προκαθορισμένη μεθοδολογία, το πρωτεύον ακτινογραφικό τελικό σημείο δεν επετεύχθη. Σε post-hoc μετανάλυση κατεδείχθη αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης

Αντι-TNF παράγοντες στη Ψωριασική Αρθρίτιδα

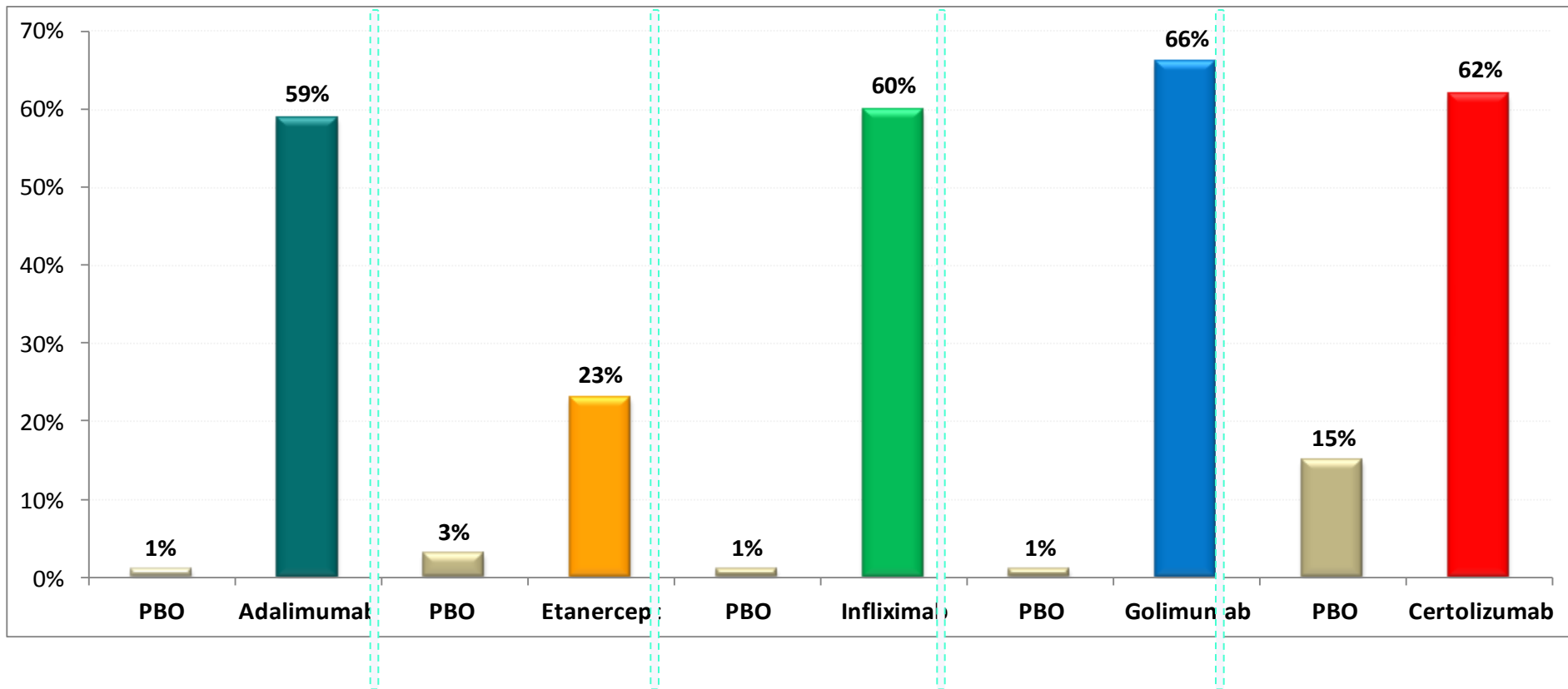
ACR 20 στις 24 εβδομάδες - Δεδομένα από Μελέτες έγκρισης



Mease et al. Arthritis Rheum 2005; Mease et al. Arthritis Rheum 2004; Antoni et al. ARD 2005; Kavanaugh et al. Arthritis Rheum 2009; Mease et al. ARD 2014

Αντι-TNF παράγοντες στη Ψωριασική Αρθρίτιδα

PASI 75 στις 24 εβδομάδες - Δεδομένα από Μελέτες έγκρισης



Mease et al. Arthritis Rheum 2005; Mease et al. Arthritis Rheum 2004; Antoni et al. ARD 2005; Kavanaugh et al. Arthritis Rheum 2009; Mease et al. ARD 2014