

Abatacept :

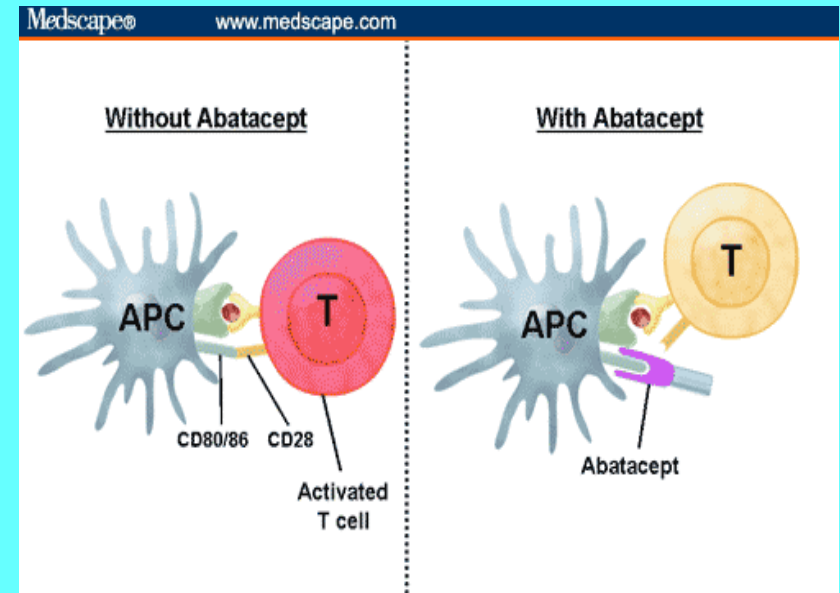
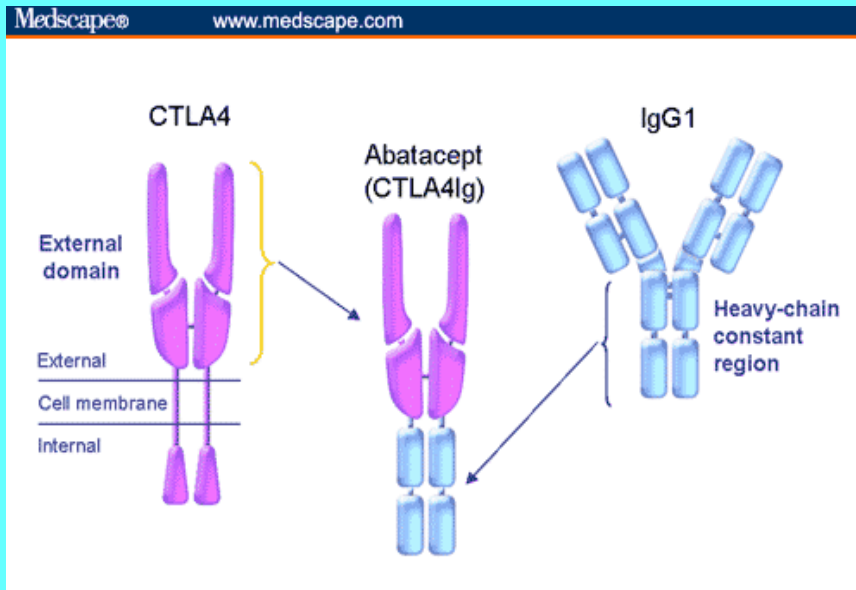
Δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης

(no conflict of interest)

Γ. Γιαννόπουλος

Abatacept (Orencia)

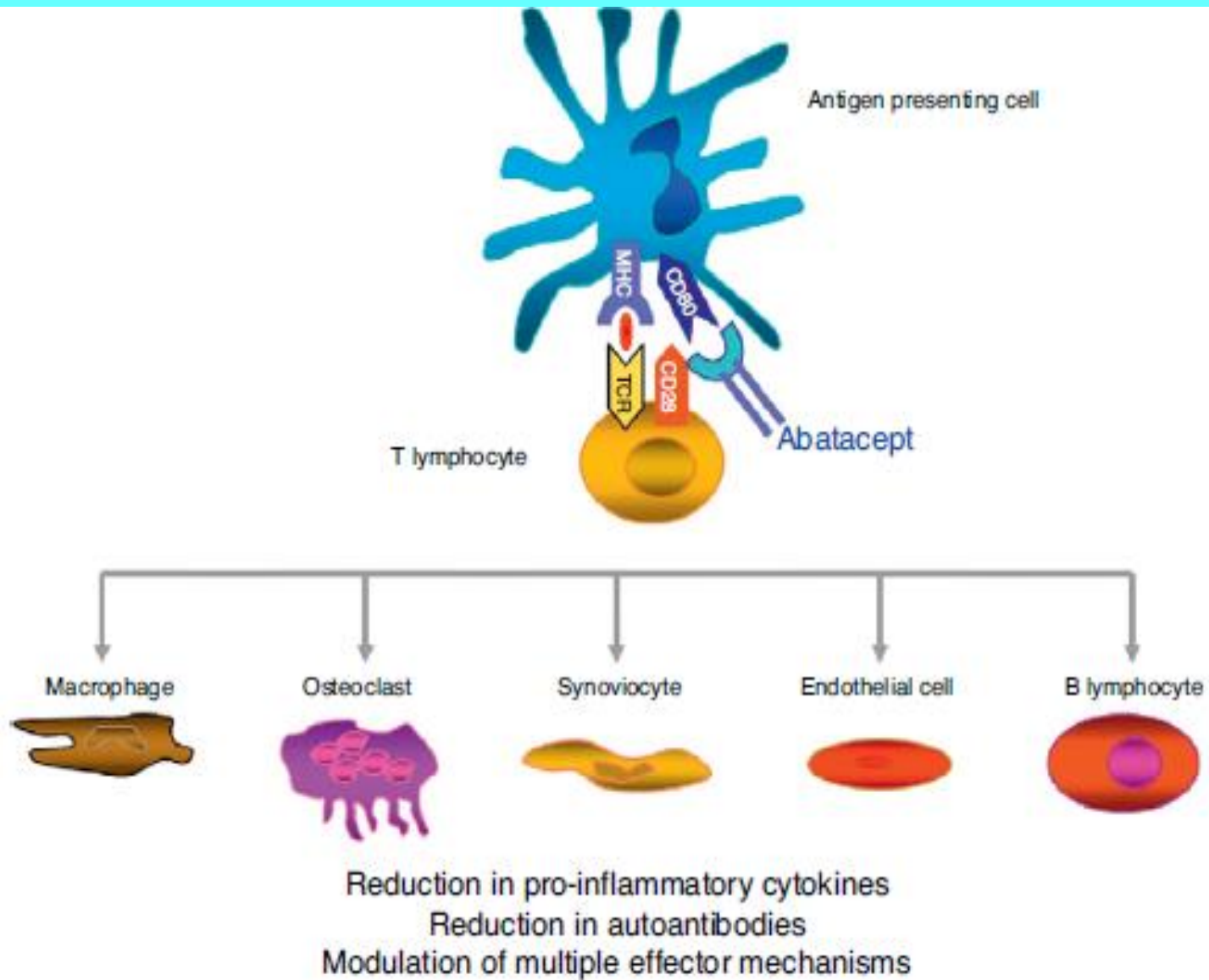
Επιλεκτικός αναστολέας της συνδιέγερσης του T κυττάρου μέσω της σύνδεσης με το CD80/86 και της παρέμβασης στην CD28 σηματοδότηση που είναι απαραίτητη για την πλήρη ενεργοποίηση...



T κύτταρα στην RA...

- Συνάθροιση μεγάλου αριθμού CD4+ στον ρευματοειδή αρθρικό υμένα...
- Μεταφορά T κυττάρων από ρευματοειδή αρθρικό υμένα σε πειραματόζωο με ανοσοανεπάρκεια, προκαλούν νόσο...
- .
- Μεταφορά CD4+ από προσβεβλημένο πειραματόζωο σε υγιές προκαλεί αρθρίτιδα...
- Συσχέτιση με MHC μόρια (HLA DRB1 -SE)

Buch MH et al. Arthritis Res Ther 2008;10(Suppl 1):S5



Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του Abatacept στην ΡΑ:

Σημαντική μείωση των επιπέδων των **προφλεγμονωδών κυτταροκινών** από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όταν συγκαλλιεργηθούν με CTLA4 Ig...

Σημαντική αναστολή (>95%) του πολλαπλασιασμού των Τ κυττάρων (παρθενικών και μνημονικών) κατά την αντιγονοπαρουσίαση από δενδριτικά κύτταρα...

Μείωση της γονιδιακής έκφρασης πολλών βιολογικών δεικτών (**biomarkers**) φλεγμονής και αρθρικής αποδόμησης(INF-γ, IL-6, IL-1β, TNFa, RANKL, MMP-1, MMP-3). Ελαχιστοποίηση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής.

Ελαχιστοποίηση του αριθμού των Τ κυττάρων που αποκτούν **T_{Fh}** φαινότυπο και μεταναστεύουν στα βλαστικά κέντρα προκειμένου να ενεργοποιήσουν τα Β λεμφοκύτταρα για την παραγωγή αυτοαντισωμάτων.

RCTs

Description of Abatacept Clinical Trials.

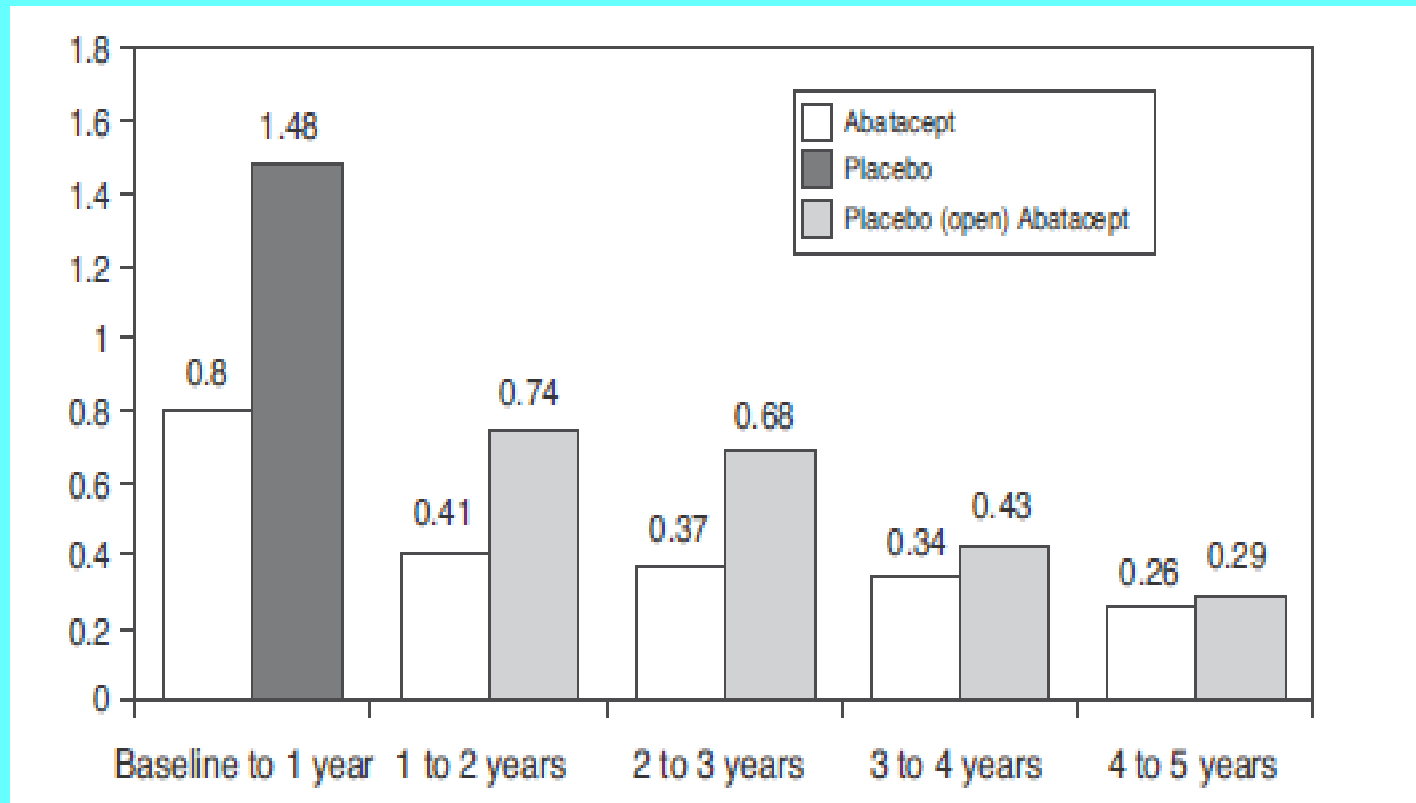
Study	Design	t	Population Included	Intervention	Comparator	Measured Outcomes
Phase IIb Kremer (2003, 2005) ^{28,29}	DB	6 m	339 RA with insufficient response to MTX	ABA 2 mg/kg+MTX (n=105) ABA 10 mg/kg+MTX (n=115)	PBO+MTX (n=119)	ACR20 at 6 months – ACR50 and 70 – SF-36 QL – Safety
AIM Kremer (2006) ³⁰	DB	1 year	652 AR with inadequate response to MTX	ABA 10 mg/kg+MTX	PBO+MTX	ACR20 at 6 months and 1 year – ACR50 and 70 – HAQ-DI – X ray progression (Genant-modified Sharp) – DAS28 at 6 and 12 months – SF-36 QL
ATTAIN Genovese (2005) ³²	DB	6 m	393 RA with insufficient response to anti TNF	ABA 10 mg/kg+MTX (n=258)	PBO+MTX (n=133)	ACR 20, 50, 70 DAS28 HAQ
ASSURE Weinblatt (2006) ⁶³	DB	1 year	1441 RA with insufficient response to DMARD, biologic or not. Patients with chronic stable disease were included (HF, COPD, DM and asthma)	ABA 10 mg/kg (n=959) ^a	PBO (n=482) ^a	Safety measuring infusion site reactions, adverse events and autoimmunity. HAQ Global evaluation of disease and pain as referred by the patient
ATTEST Schiff (2008) ³¹	DB	6 m	431 RA with insufficient response to MTX	ABA 10 mg/kg/4 s+MTX (n=156)	IFX 3 mg/kg+MTX (n=165) Placebo+MTX (n=110)	DAS28-ESR EULAR response criteria HAQ
AGREE Westhovens (2009) ³⁴	DB	1 year	509 RA with no prior MTX treatment	ABA 10 mg/kg/4 week+MTX (n=256)	PBO+MTX (n=253)	X ray progression (Genant score) DAS28-CRP ACR 50, 70 and 90 HAQ
ARRIVE Schiff (2009) ³³	O	6 m	1,046 RA with insufficient response to anti TNF	ABA 10 mg/kg/4 s no washout period (n=517)	ABA 10 mg/kg/4 s with washout (n=449)	Safety – DAS28-CRP

...και LTEs

Abatacept Efficacy Results in Long Term Extension Studies, Proportion of Patients That Achieved the Outcome at Study End With Respect to Patients Reaching the End of Study.

Study	No Prior MTX	DMARD Failure			Anti-TNF Failure
	AGREE	IIB	AIM	ATTEST	ATTAIN
<i>Extension time</i>	1 year	7 years	5 years	1 year	4.5 years
<i>Initial N/final n^a</i>	459/433	219/114	539/390	372/344	317/79
<i>Retention rate in the last year</i>	94.3	52	70.4	90.9	47.9 ^b
<i>ACR 20/50/70</i>					
RCT	–/57/32 ^c	77/53/29	82/54/32	67/40/25	50/20/10
LTE	–/60/50 ^c	84/68/51	84/61/40	87/61/41	ND
<i>Low activity</i>					
RCT	54.3	48.2	44.1	23	27.7
LTE	60	69.7	54.7	45	40
<i>Remission</i>					
RCT	46.1	25.3	25.4	20	15
LTE	55.2	48.2	33.7	26	25.7
<i>HAQ response</i>					
RCT	71.9	49.6	63.7	61.5	47.3
LTE	81.5	Maintained	74.2	Maintained	Maintained

Επίδραση στην ακτινολογική εξέλιξη (Genant score) – AIM study



Kremer JM et al. Ann Intern Med 2006 ; 144: 865-76

Μετα-ανάλυση (2011)

Trial	N	Mean HAQ CFB at 24 weeks (SD)	Mean HAQ CFB at 52 weeks (SD)	ACR-50 r at 24 weeks	ACR-50 r at 52 weeks	DAS28 < 2.6 r at 24 weeks	DAS28 < 2.6 r at 52 weeks
Abatacept + MTX							
AIM [14,18]	433	-0.59 (0.62)	-0.66 (0.62)	173	209	64	103
Kremer <i>et al.</i> 2005, Kremer <i>et al.</i> 2003 [16,17]	115	-0.42 (0.49*)	-0.47 (0.83*)	42	48	30	40
ATTEST [15]	156	-0.68 (0.22)	-0.67 (0.62)	63	71	18	29
Adalimumab + MTX							
ARMADA [25]	67	-0.62 (0.63)		37			
DE019 [24]	207	-0.56 (0.52)	-0.59 (0.57)	81	86		
Certolizumab + MTX							
RAPID I [26,27,29]	393	-0.58 (0.59)	-0.60 (0.59)	146	147		
RAPID II [28,29]	246	-0.50 (0.47)		80		23	
Etanercept + MTX							
Weinblatt <i>et al.</i> 1999 [32]	59	-0.70 (0.49*)		23			
TEMPO [30,31]	231	-0.89 (1.08*)	-0.97 (1.41*)	136	180	70	88
Golimumab + MTX							
GO-FORWARD [33,34]	89	-0.47 (0.55)		33		18	
Infliximab + MTX							
ATTEST [15]	165	-0.53 (0.29)	-0.59 (0.64)	61	60	21	20
ATTRACT [35,36]	86	-0.31 (0.49*)	-0.32 (0.60*)		21		
Rituximab + MTX							
DANCER [39,40]	122	-0.49 (0.55)		41			
Strand <i>et al.</i> 2006 [41]	40	-0.60 (0.92*)	-0.60 (0.88*)	17	14		
SERENE [37,38]	170	-0.42 (0.54*)	-0.47 (0.60*)	44	61	15	19
Tocilizumab + MTX							
OPTION [43,44]	205	-0.55 (0.82*)		90		47	
LITHE [42]	398				145		127

Table 5 Adjusted absolute efficacy for biologic DMARDs + MTX at 24/26 and 48/54 weeks

Treatments relative to effect	Absolute HAQ CFB at 24/26 weeks (95% CrL) *	Absolute HAQ CFB at 48/54 weeks (95% CrL) **	Proportion (%) of patients with ACR-50 at 24/26 weeks (95% CrL) *	Proportion (%) of patients with ACR-50 at 48/54 weeks (95% CrL)**	Proportion (%) of patients with DAS28 < 2.6 at 24/26 weeks (95% CrL)*	Proportion (%) of patients with DAS28 < 2.6 at 48/54 weeks (95% CrL)*
Placebo + MTX	-0.29 (-0.31; -0.26)	-0.29 (-0.34; -0.24)	11.9% (9.7%; 14.0%)	12.5% (9.4%; 15.5%)	2.6% (1.4%; 4.1%)	7.0% (4.7%; 9.8%)
Adalimumab + MTX	-0.61 (-0.77; -0.46)	-0.63 (-0.74; -0.51)	53.5% (28.0%; 77.9%)	49.5% (35.9%; 63.5%)		
Certolizumab Pegol + MTX	-0.67 (-0.82; -0.53)	-0.71 (-0.81; -0.61)	57.3% (31.2%; 79.9%)	51.7% (38.1%; 66.1%)	33.4% (4.4%; 90.0%)	
Etanercept + MTX	-0.56 (-0.75; -0.38)	-0.63 (-0.87; -0.39)	30.7% (15.6%; 65.2%)	43.2% (31.8%; 54.9%)	6.9% (1.0; 31.5%)	18.7% (1.8%; 73.3%)
Golimumab + MTX	-0.63 (-0.86; -0.39)		34.6% (9.7%; 69.2%)		9.6% (1.4%; 42.4%)	
Infliximab + MTX	-0.48 (-0.62; -0.33)	-0.48 (-0.59; -0.36)	26.0% (6.6%; 57.4%)	28.1% (19.4%; 38.3%)	12.6% (1.9%; 53.3%)	28.8% (1.9%; 89.5%)
Rituximab + MTX	-0.49 (-0.68; -0.31)	-0.59 (-0.91; -0.27)	35.3% (14.8%; 61.9%)	64.1% (32.4%; 91.3%)		
Tocilizumab + MTX	-0.49 (-0.73; -0.26)		47.5% (16.1%; 78.6%)		71.0% (19.0%; 98.9%)	
Abatacept + MTX	-0.58 (-0.70; -0.46)	-0.58 (-0.66; -0.50)	31.7% (15.9%; 50.6%)	35.4% (27.3%; 43.3%)	11.3% (3.7%; 28.8%)	40.2% (10.4%; 80.3%)

Μετα-ανάλυση (συνέχεια)

Table 4 Relative efficacy versus abatacept + MTX at 24/26 and 48/54 weeks

Treatment effect relative to Abatacept + MTX	Difference in mean HAQ CFB at 24/26 weeks (95% CrL)*	Difference in mean HAQ CFB at 48/54 weeks (95% CrL)**	OR for ACR-50 at 24/26 weeks (95% CrL)*	OR for ACR-50 at 48/54 weeks (95% CrL)**	OR for DAS28 < 2.6 at 24/26 weeks (95% CrL)*	OR for DAS28 < 2.6 at 48/54 weeks (95% CrL)*
Placebo + MTX	-0.30 (-0.41; -0.18)	-0.29 (-0.38; -0.21)	3.37 (1.49; 8.06)	3.84 (2.84; 5.26)	4.77 (1.60; 15.78)	8.82 (1.50; 57.83)
Adalimumab + MTX	0.03 (-0.16; 0.24)	0.05 (-0.09; 0.18)	0.40 (0.09; 1.50)	0.56 (0.29; 1.03)		
Certolizumab Pegol + MTX	0.08 (-0.09; 0.28)	0.13 (-0.00; 0.26)	0.35 (0.08; 1.33)	0.51 (0.26; 0.96)	0.26 (0.01; 3.90)	
Etanercept + MTX	-0.02 (-0.24; 0.21)	0.05 (-0.22; 0.32)	1.05 (0.17; 3.24)	0.72 (0.43; 1.19)	1.69 (0.21; 15.80)	2.94 (0.14; 67.12)
Golimumab + MTX	0.04 (-0.21; 0.30)		0.87 (0.16; 5.15)		1.18 (0.13; 11.66)	
Infliximab + MTX	-0.11 (-0.29; 0.08)	-0.11 (-0.22; 0.01)	1.31 (0.27; 7.61)	1.40 (0.93; 2.10)	0.88 (0.09; 7.76)	1.68 (0.14; 21.23)
Rituximab + MTX	-0.09 (-0.31; 0.14)	0.01 (-0.34; 0.35)	0.85 (0.20; 3.47)	0.31 (0.04; 1.37)		
Tocilizumab + MTX	-0.09 (-0.35; 0.18)		0.51 (0.10; 2.88)		0.05 (0.00; 0.79)	

Note: for HAQ CFB, negative values indicate a trend towards a clinical benefit for abatacept. For ACR-50 and DAS28 < 2.6, an OR > 1 indicates a trend towards a clinical benefit for abatacept.

Guyot et al. Arthritis Res Ther 2011

Έμμεση σύγκριση από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του Abatacept με όλους τους anti-TNF παράγοντες (UK)

(HAQ cfb, ACR 20/50/70 response)

Συγκρίσιμα ποσοστά βελτίωσης της λειτουργικότητας και ACR ανταπόκρισης (μέση μείωση HAQ : -0.30, πιθανότητα ACR 70 ανταπόκρισης 3.72 vs PLB) στους 6 μήνες....

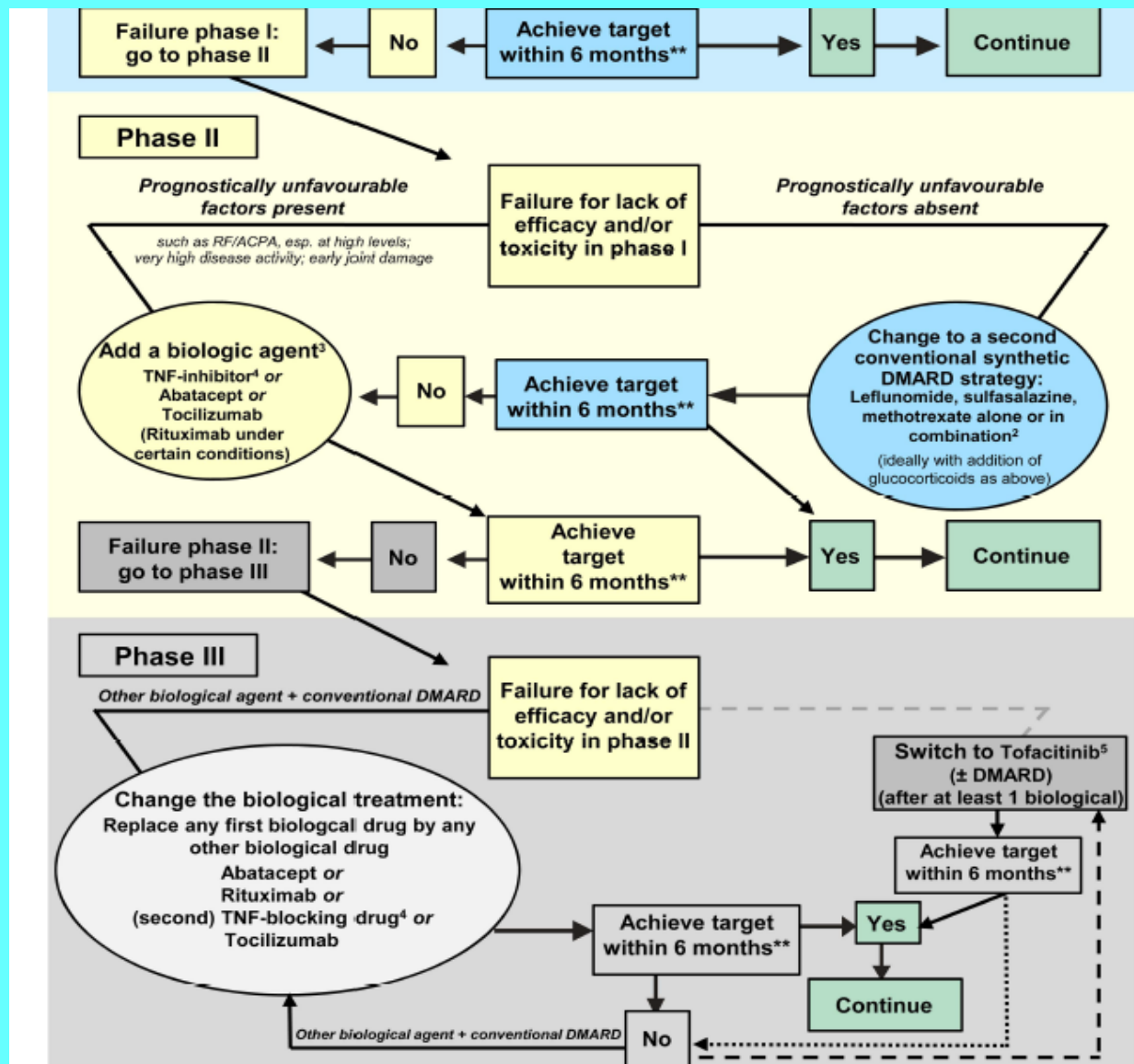
Guyot P et al. J Rheumatol 2012 ; 39 : 1198-1206

Study treatments	Main outcomes reported
INF [all received same initial dose; non-responders (EULAR) at week 14 or 22 received dose escalation] Alternative TNFi	Efficacy responses at week 26: ACR20/50/70 36%/18%/7%, EULAR response 52%
ADA	DAS28 change vs baseline (6 months) -1.24 to -1.57 (depending on previous and alternative TNFi received)
Alternative TNFi	DAS28 change vs baseline (12 months): 1 prior biologic ($n=1395$): -1.7 2 prior biologics ($n=371$): -1.7 3 prior biologics ($n=49$): -1.2
ETA	Response to first TNFi vs second TNFi EULAR response at 6 months: ETA to ADA/INF: 23% vs 50%; INF to ADA/ETA: 16% vs 58%
ADA	DAS28 change vs baseline at 28 weeks: TNF-IR: -2.0 (pts with anti-INF or anti-ADA antibodies) and -1.20 (pts without anti-INF or anti-ADA antibodies) TNFi naïve: -2.1
ADA	Clinical efficacy at 3 years: DAS28 change vs baseline; TNF naïve: 5.9 to 3.0; TNF-IR: 6.3 to 3.5; ACR20/50 TNF naïve: 84%/67%; TNF-IR: 77%/53%
Washout ABA (pts discontinued TNFi for ≥ 2 months before screening) ($n=449$); direct switch ABA (pts received TNFi within 2 months of screening) ($n=597$)	Signs and symptoms: mean change in DAS28-CRP at 6 months; ABA washout: -2.0; ABA direct switch: -2.0 LDAS/remission (DAS28); ABA washout: 22.5%/12.0%; ABA direct switch: 22.3%/13.7%
ABA + MTX	Improvement in DAS 82%, 61% and 64% in HDAS, MDAS and LDAS, respectively, at year 1; improved disease state at year 2, 71% in DAS remission at year 1; maintained disease state at year 2
Open-label long-term extension (4 years) ABA + MTX ($n=317$)	ACR and DAS response ACR20/50/70 (4 years): 81%/45%/23% LDAS/DAS remission (4 years): 37%/26%
ABA + MTX	Efficacy (4 years): DAS28 change vs baseline: -2.90; HAQ-DI reduction: -0.6
ABA	EULAR response at 28 weeks: stopped TNFi for inefficacy ($n=12$): 66%; stopped TNFi for intolerance ($n=8$): 63%
Placebo + MTX ($n=209$); RTX + MTX ($n=308$)	Radiographic mean change mTSS at week 56: placebo ($n=186$): 2.31; RTX ($n=277$): 1.00 ($P=0.005$)

Study treatments	Main outcomes reported
Placebo + MTX ($n=209$); RTX + MTX ($n=308$)	Radiographic mean change mTSS at week 104; placebo ($n=187$): 2.81; RTX ($n=281$): 1.14 ($P<0.0001$)
All pts: open-label RTX (1 course) + MTX; from 24 weeks, randomization (double-blind) to placebo + MTX ($n=157$); RTX + MTX ($n=318$)	Signs and symptoms: ACR20 at week 48; placebo: 45%; RTX: 54% ($P=0.02$); mean change in DAS28 at week 48; placebo: -1.5; RTX: -1.9 ($P=0.006$)
RTX repeat treatment	ACR response by course (C1/C2/C3/C4): ACR20: 61%/70%/71%/64%; ACR50: 30%/41%/47%/42%; ACR70: 12%/19%/25%/21%
RTX	DAS28 change vs baseline (6 months): TNF naïve: 6.2 to 4.1; 1 prior TNFi: 6.1 to 4.1; >1 prior TNFi: 5.6 to 4.3
RTX	DAS28 change vs baseline: 16 weeks: -1.8; 1 year: -1.9; 2 years: -2.2
RTX	Clinical efficacy at 24 weeks: ACR20: 58%; ACR50: 27%; ACR70: 7%; DAS28 change vs baseline: -2.0 EULAR response: 73%
RTX	Clinical efficacy at 24 weeks: DAS28-CRP vs baseline: -1.6 EULAR response: 71%
RTX	DAS28 change vs baseline: seronegative pts: -0.6; seropositive pts: -2.2
RTX	EULAR response: good/moderate/no: 63%/11%/26%
RTX	Clinical efficacy at 24 weeks/48 weeks: ACR20: 48%/83%; ACR50: 8%/38%; EULAR response: 70%/85%
RTX	DAS28 change vs baseline at 3 months -3.3
Alternative TNFi ($n=679$) or RTX ($n=171$)	DAS28 change vs baseline (6 months) All TNFi: -1.37 ADA/INF: -1.15 ETA: -1.58 RTX: -1.79 ($P=0.002$ vs ADA/INF; $P=0.22$ vs ETA)
Alternative TNFi ($n=1201$) or RTX ($n=425$)	DAS28 change vs baseline (9-12 months) TNFi: -1.34 RTX: -1.84 ($P=0.016$) EULAR good/moderate response TNFi: 71% RTX: 83% ($P=0.04$)
Alternative TNFi ($n=106$) or RTX ($n=90$)	DAS28 change vs baseline (6.6 months) TNFi: -1.19 RTX: -1.64 ($P=0.013$)
Alternative TNFi ($n=101$) or RTX ($n=101$)	Efficacy endpoints (week 24) DAS28 change vs baseline Alternative TNFi: 1.68 RTX: 1.42 EULAR response Alternative TNFi: 60% RTX: 59%
Alternative TNFi ($n=98$) or RTX ($n=102$)	DAS28 change vs baseline TNFi: +0.96 RTX: -2.39
Alternative TNFi ($n=24$) RTX ($n=51$)	DAS28 change vs baseline at 3 months Alternative TNFi: -1.5 RTX: -3.2
Alternative TNFi ($n=389$) RTX ($n=255$)	Radiographic annualized rate of joint erosion progression Alternative TNFi: +0.17% RTX: +0.01% ($P=0.52$)

Με βάση τα δεδομένα των μελετών , υπάρχει πλέον ισχυρή τεκμηρίωση ότι το Abatacept:

- Είναι αποτελεσματικό ως προς την κλινική βελτίωση ασθενών με ΡΑ που δεν έχουν ανταποκριθεί στην αγωγή με συνθετικά DMARDs ή anti-TNFα (1b).
- Είναι αποτελεσματικό σε πρώιμη ΡΑ με κακούς προγνωστικούς δείκτες ως φάρμακο πρώτης γραμμής (1b) (όχι επίσημη ένδειξη).
- Επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη (2b)
- Έχει υψηλά ποσοστά επιβίωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα (2b).

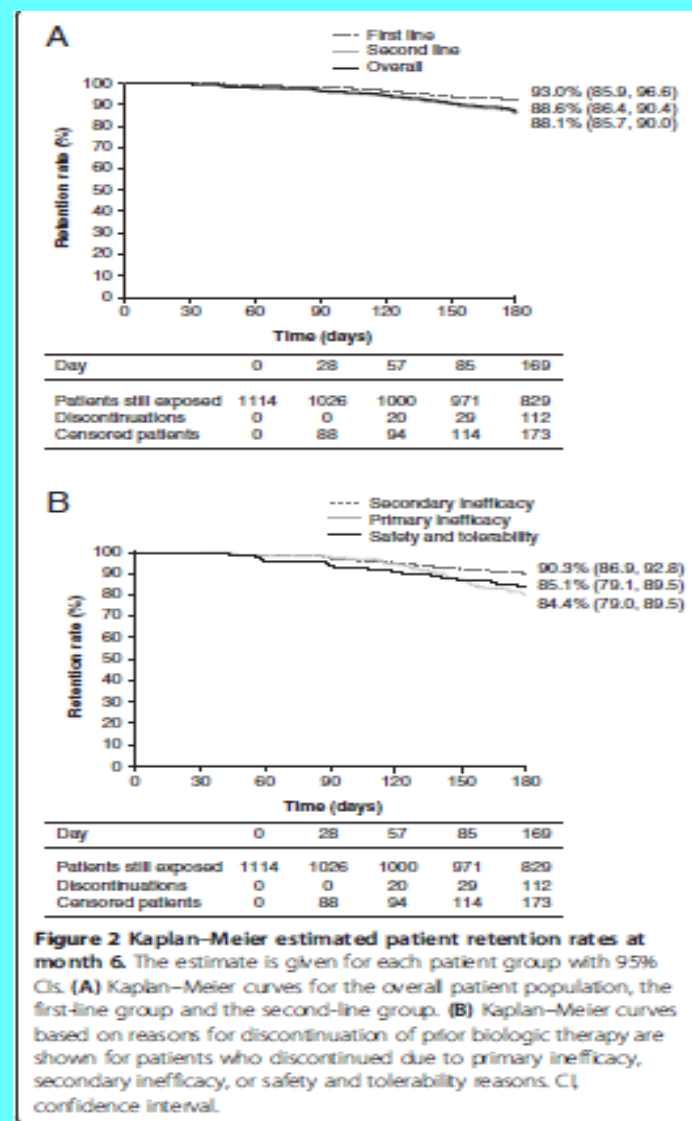


..... και μετά τις μελέτες ?

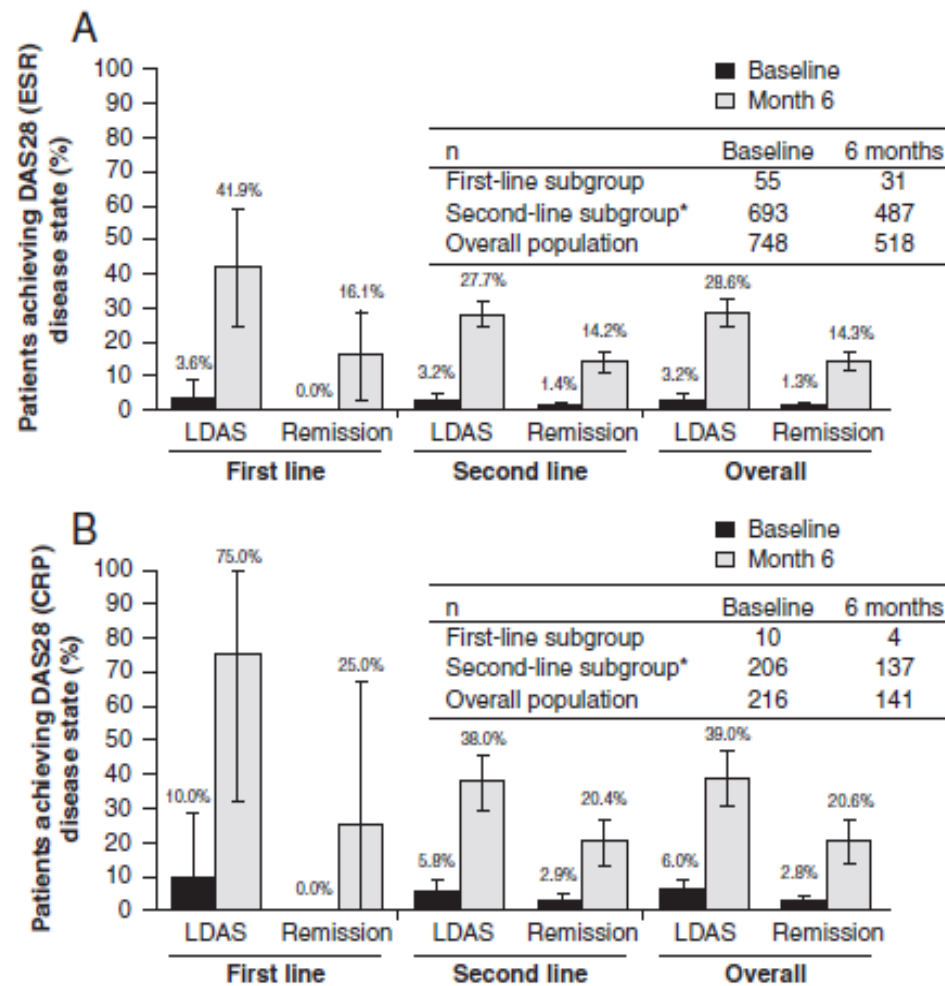
in a “real world” setting.....

ACTION study:

Προοπτική μελέτη παρατήρησης για την βιωσιμότητα και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς (n= 1114) που είτε δεν είχαν πάρει βιολογικό DMARD, είτε είχαν αποτυχία σε 1 τουλάχιστον βιολογικό DMARD.....



ACTION study (2)...



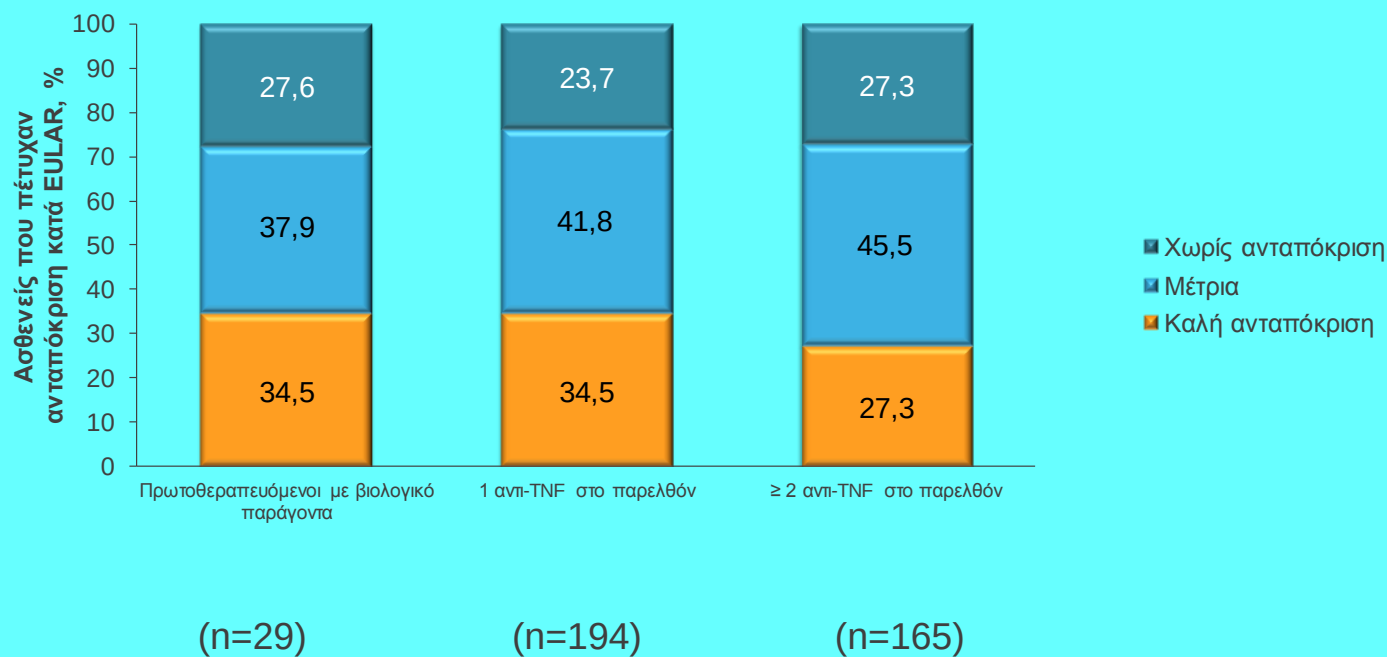
ACTION study (3)

Table 4 Subgroup analysis of second-line abatacept effectiveness by reasons for treatment failure

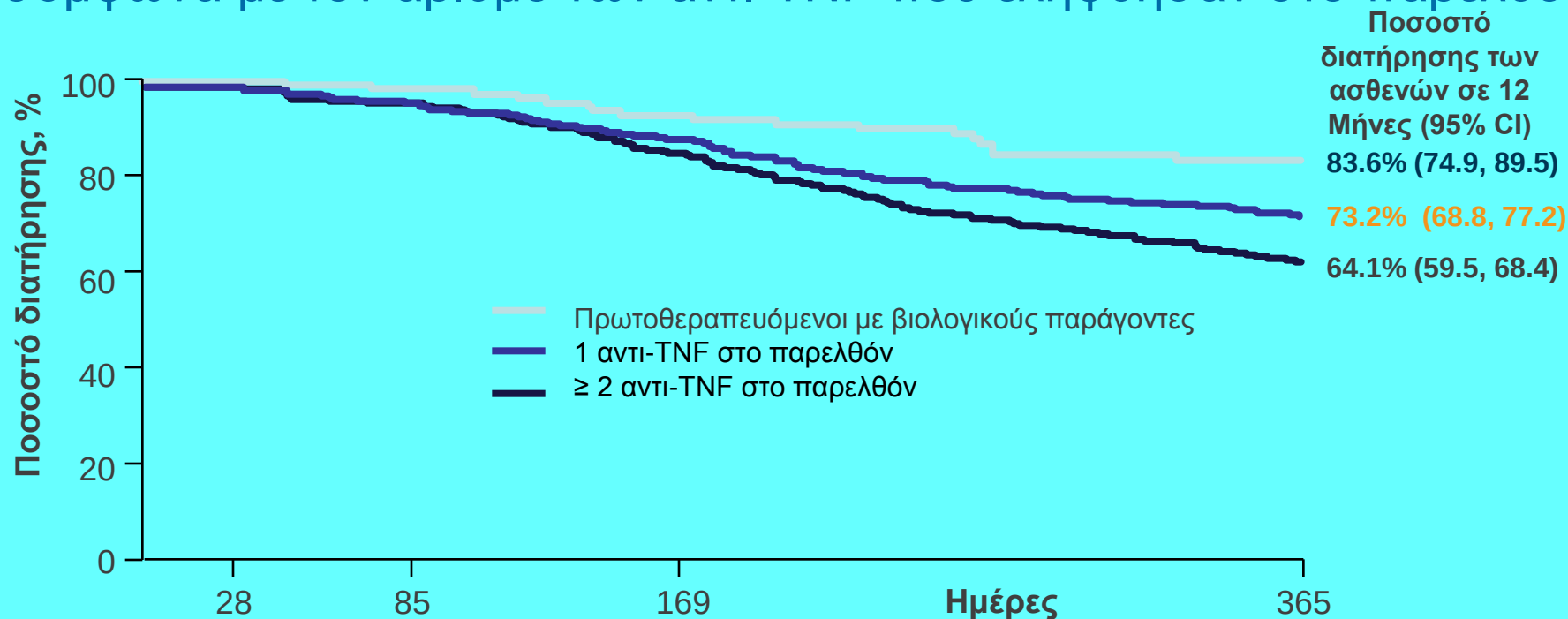
Measure	Baseline		Change from baseline to month 6		Remission at month 6		LDAS at month 6	
	N	Mean (SD)	N	Mean (95% CI)	N	Percent (95% CI)	N	Percent (95% CI)
Primary inefficacy								
DAS28 (ESR)	129	5.6 (1.3)	113	-1.5 (-1.7, -1.2)	119	17.6 (10.8, 24.5)	119	29.4 (21.2, 37.6)
DAS28 (CRP)	35	5.2 (1.3)	26	-1.3 (-2.0, -0.7)	32	12.5 (1.0, 24.0)	32	34.4 (17.9, 50.8)
CDAI	140	32.1 (13.1)	129	-13.9 (-16.3, -11.5)	136	2.9 (0.1, 5.8)	136	27.9 (20.4, 35.5)
Secondary inefficacy								
DAS28 (ESR)	249	5.6 (1.1)	219	-1.4 (-1.6, -1.2)	240	10.4 (6.6, 14.3)	240	25.0 (19.5, 30.5)
DAS28 (CRP)	74	5.5 (1.3)	55	-1.6 (-2.0, -1.3)	68	20.6 (11.0, 30.2)	68	38.2 (26.7, 49.8)
CDAI	295	32.5 (13.0)	279	-15.4 (-17.1, -13.8)	288	4.2 (1.9, 6.5)	288	29.5 (24.2, 34.8)
Safety and tolerability								
DAS28 (ESR)	91	5.5 (1.3)	84	-1.5 (-1.8, -1.2)	98	18.4 (10.7, 26.0)	98	29.6 (20.6, 38.6)
DAS28 (CRP)	27	4.8 (1.4)	22	-1.5 (-2.2, -0.9)	26	30.8 (13.0, 48.5)	26	42.3 (23.3, 61.3)
CDAI	121	30.4 (13.4)	115	-15.2 (-17.6, -12.8)	119	8.4 (3.4, 13.4)	119	38.7 (29.9, 47.4)

CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; DAS, Disease Activity Score; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Αναλογία ασθενών που πετυχαίνουν ανταπόκριση κατά EULAR το Μήνα 12



Ποσοστό διατήρησης της αγωγής στους 12 μήνες. σύμφωνα με τον αριθμό των αντι-TNF που ελήφθησαν στο παρελθόν



Abatacept σε σχετικά πρώιμη PA (≤ 2 έτη) vs μακροχρόνια PA (≥ 10 έτη)

- Σε σύνολο 108 ασθενών και στις 2 ομάδες, στους 23 με πρώιμη νόσο διαπιστώθηκαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά DAS28-CRP ύφεσης:

35,2% vs 19.4% στον 1^ο χρόνο ($p < 0.01$) και

46,0% vs 30,9% στον 3^ο χρόνο ($p < 0.01$)

Επίσης, σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του HAQ-DI (75.2% vs 60.4%-
- $p < 0.05$)

Ισχυροποίηση της ένδειξης για πρώιμη χορήγηση Abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην MTX και χωρίς προηγούμενη λήψη άλλου βιολογικού παράγοντα.

EXTENDED REPORT

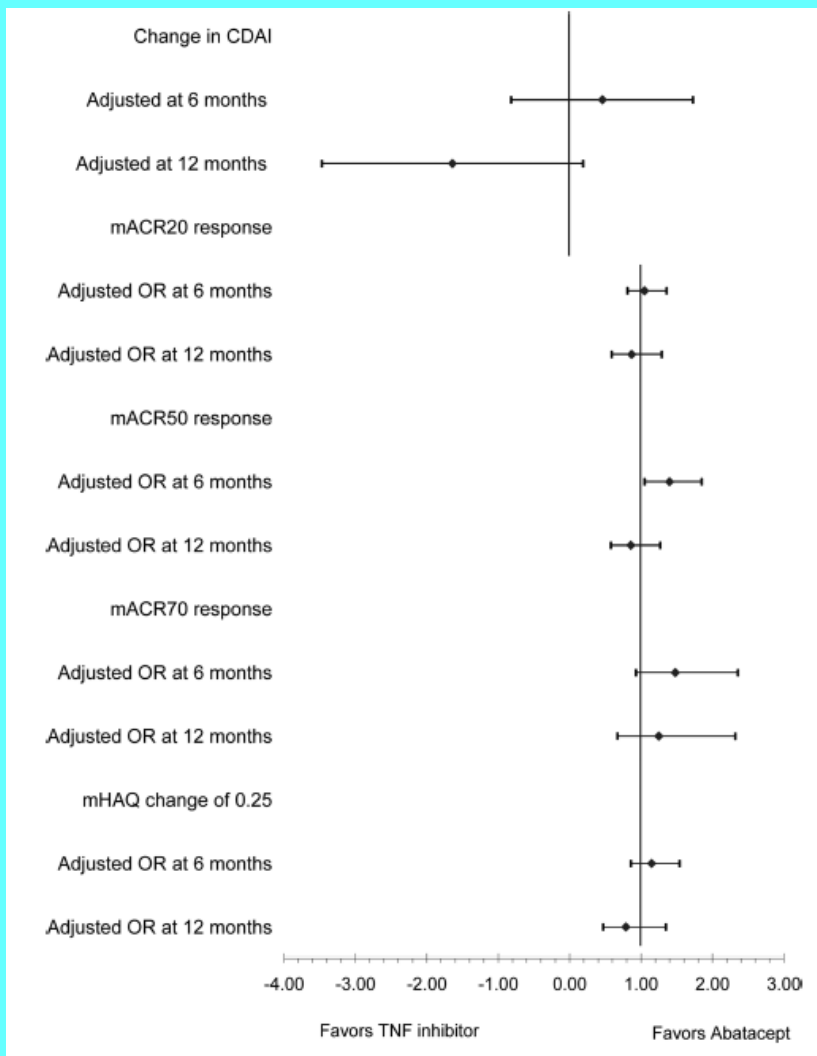
The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor

Leslie R Harrold,¹ George W Reed,¹ Joel M Kremer,² Jeffrey R Curtis,³
Daniel H Solomon,⁴ Marc C Hochberg,⁵ Jeffrey D Greenberg⁶

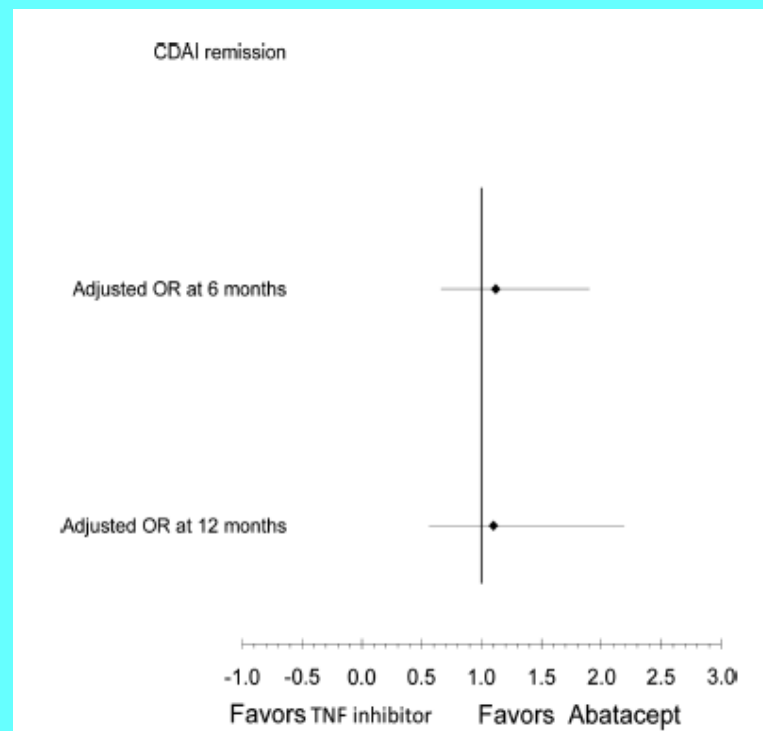
$$\begin{aligned} \text{mDAS28} = & 0.53 \times \sqrt{(28\text{TJC})} + 0.31 \times \sqrt{(28\text{SJC})} \\ & + 0.25 \times \text{mHAQ} + 0.001 \times \text{PAIN} + 0.005 \\ & \times \text{EGA} + 0.014 \times \text{PGA} + 1.694 \end{aligned}$$

Ann Rheum Dis 2014

Μελέτη της αποτελεσματικότητας στους 6 και 12 μήνες (431/311 ABA, 746/493 anti-TNFα)



CDAI change, ACR 20/50/70 , HAQ και CDAI remission.



Έκβαση παρόμοια....

Ευρωπαϊκά αρχεία βιολογικών παραγόντων από 8 χώρες

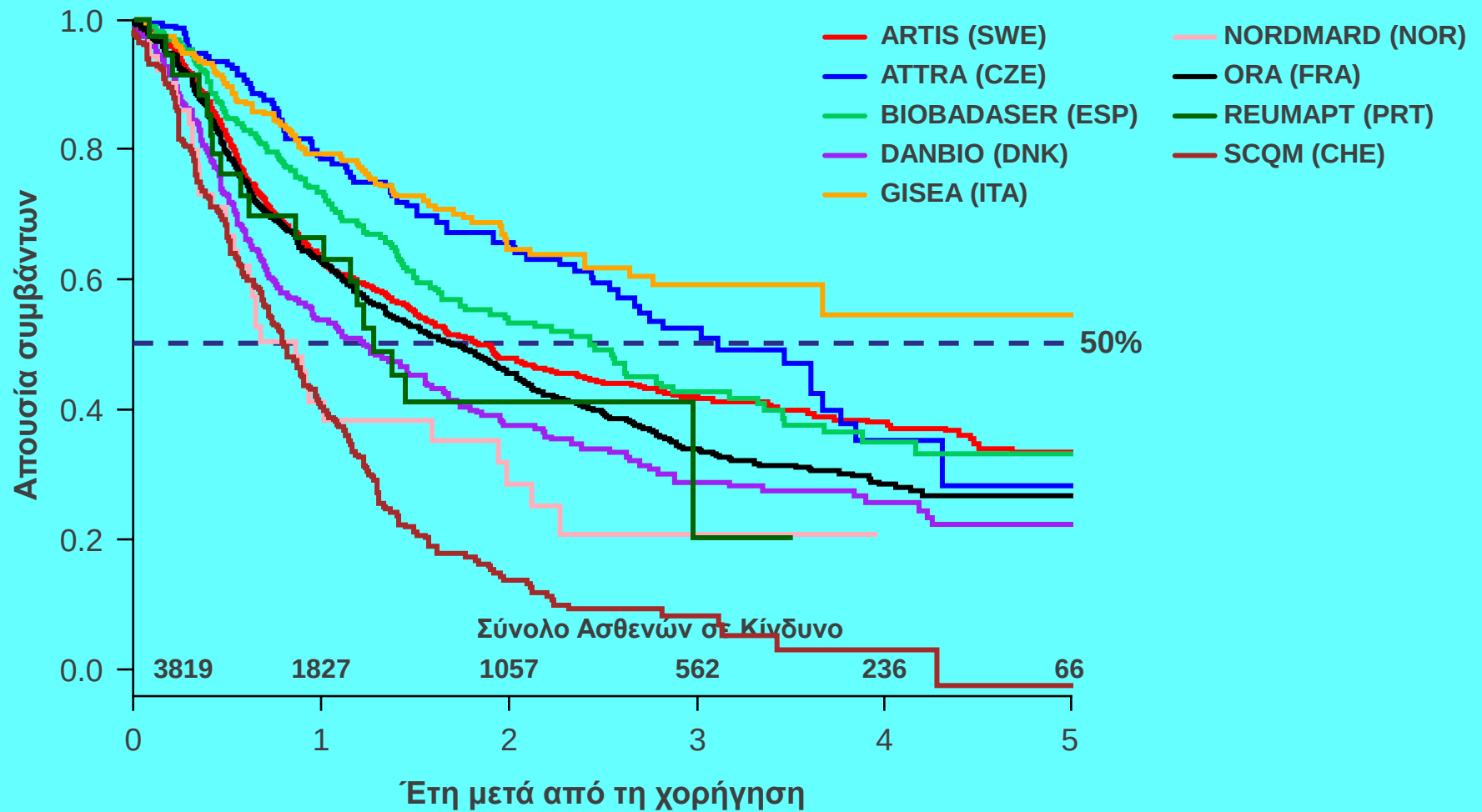
(Σουηδία, Τσεχία, Ισπανία, Δανία, Ιταλία, Νορβηγία, Γαλλία, Ελβετία)

Διάρκεια επιβίωσης/διατήρησης Abatacept σε 4041 ασθενείς (ανισομερώς κατανεμημένους ανά χώρα- μικρότερος αριθμός 52, μεγαλύτερος 1032), που μελετήθηκαν για 5 χρόνια. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών είχε βαριά και ανθεκτική RA , αλλά υπήρχε μεγάλη ανομοιογένεια ως προς το ιστορικό προηγούμενων θεραπειών .

Η μέση διάρκεια διατήρησης κυμάνθηκε επίσης κατά πολύ:

Σουηδία 1.0 έτη, Τσεχία 3.1 έτη, Ισπανία 2.6 έτη, Δανία 1.3 έτη, Ιταλία>4 έτη, Νορβηγία 0.9 έτη, Γαλλία 1.8 έτη, Ελβετία 0.9 έτη.

Η ανομοιογένεια αυτή αντανακλά πιθανές διαφορές ως προς την ευκολία πρόσβασης στους βιολογικούς παράγοντες.



CORRONA registry (Βορ. Αμερική) :

Αποτελεσματικότητα και βιωσιμότητα του ABA σε σύγκριση με anti-TNFα (ως πρώτου βιολογικού παράγοντα) .

57 ασθενείς σε Abatacept, 213 σε anti-TNFα για 24 μήνες..

Βιωσιμότητα Abatacept στους 6, 12 και 24 μήνες : 84, 67 και 56% αντίστοιχα
Βιωσιμότητα anti-TNF » » : 81, 67 και 55% »

Hazard ratio ABA vs anti-TNF : 0.88

Στον 1 χρόνο, μεγαλύτερη μείωση στην συνολική εκτίμηση(-4.07) και στην κλίμακα πόνου (-5.09) με το Abatacept.

- Συγκρίσιμη βιωσιμότητα και αποτελεσματικότητα

CORRONA registry 2011

<u>Abatacept</u>	<u>6 months (335 pts)</u>	<u>12 months (241 pts)</u>
------------------	---------------------------	----------------------------

CDAI change	6.6	7.9
-------------	-----	-----

ACR 50 response	18%	19%
-----------------	-----	-----

<u>Anti-TNFa</u>	<u>6 months (546 pts)</u>	<u>12 months (399 pts)</u>
------------------	---------------------------	----------------------------

CDAI change	6.0	8.2
-------------	-----	-----

ACR 50 response	15%	19%
-----------------	-----	-----

Harrold LR et al. ACR 2011

ORA registry (Γαλλία)

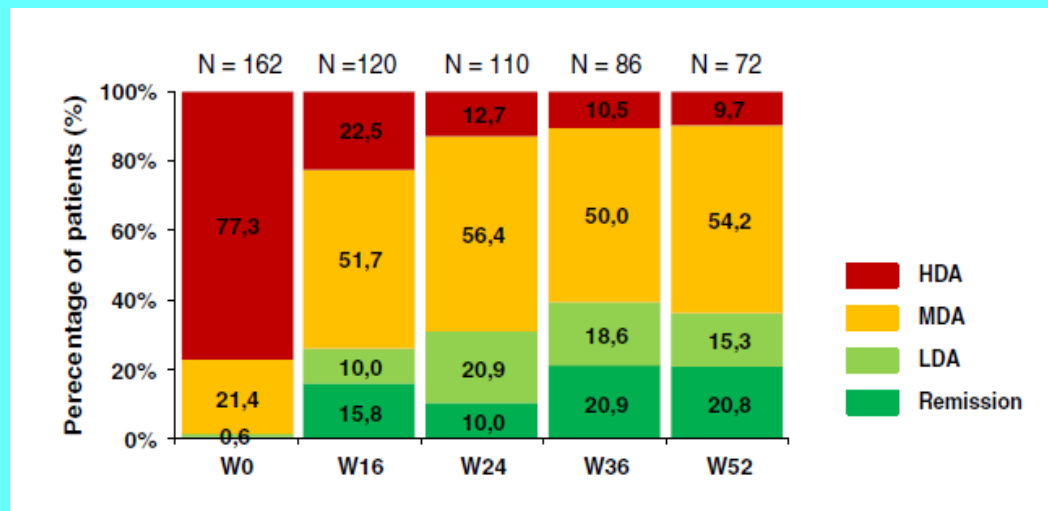
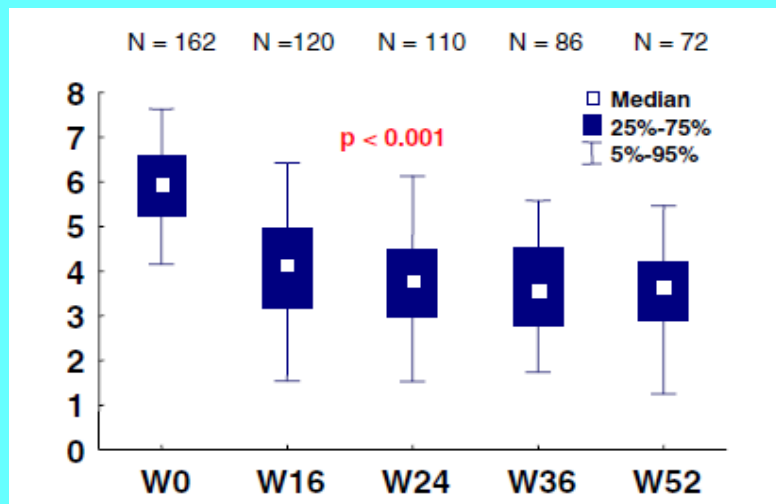
Abatacept : 364 ασθενείς (89,3% προηγηθείσα λήψη anti-TNFα)
Σε 6 μήνες ,
EULAR response 58.8%- 22.0% good, 36.8% moderate)

Rituximab : 1732 ασθενείς (78.8% προηγηθείσα λήψη anti-TNFα)
Σε 6 μήνες,
EULAR response 61.7% - 20.9 % good, 40.8% moderate

Gottenberg JE et al. ACR 2011

ATTRA registry

(162 ασθενείς σε Abatacept μετά από αποτυχία anti-TNF)



Βιωσιμότητα θεραπείας στους 12 μήνες : 82%

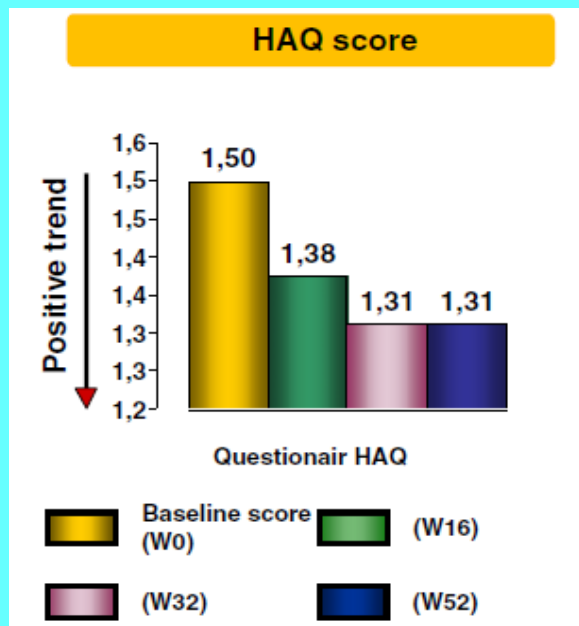


Table 1 Reasons for termination of abatacept therapy

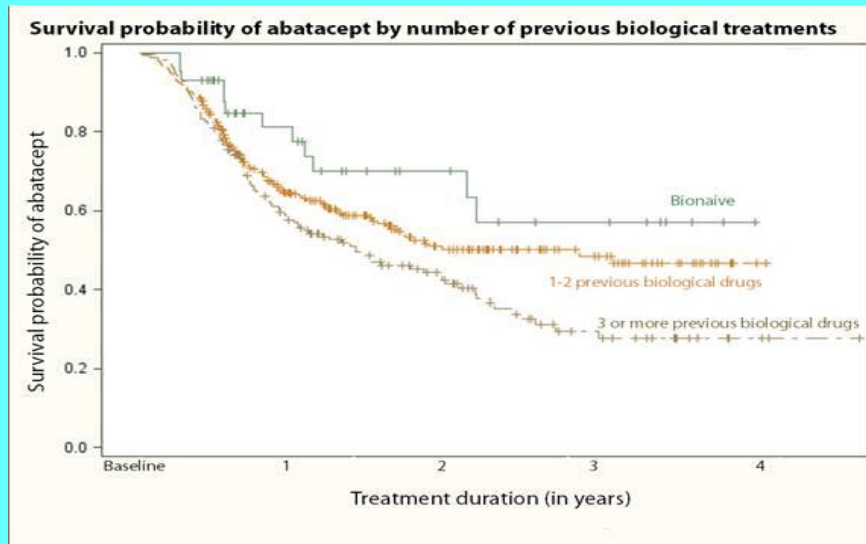
Reasons for termination (N=56)	N	Percentage (%)
Side effects	11	19.6
Lack of effect	25	44.6
Patient's wish	1	1.8
Disease remission	2	3.6
Death of patient	2	3.6
Loss of effect	10	17.9
Other	5	8.9

Horak P et al.Clin Rheumatol 2013; 32: 1451-58

Σουηδικό αρχείο

473 ασθενείς – 44(9%) σε Abatacept ως πρώτο βιολογικό παράγοντα, 263 (55%) μετά από αποτυχία 1 ή 2 βιολογικών και 167 (36%) μετά από αποτυχία ≥ 3 βιολογικών.

Στον 1^ο, 2^ο και 3^ο χρόνο αντίστοιχα, επιβίωση : 78, 70 και 57%, 64, 50 και 49% , 57, 41 και 29%.



DANBIO registry (Δανία)

Παρόμοια αποτελέσματα σε 341 ασθενείς με μέση διάρκεια νόσου 4 έτη και μέσο αριθμό προηγηθέντων βιολογικών 3 :
επιβίωση 28% στον 3^ο χρόνο,
και ποσοστά μέτριας – καλής ανταπόκρισης στον 1^ο, 2^ο και 3^ο χρόνο 76, 79 και 85% αντίστοιχα.

DANBIO registry 2011

150 ασθενείς (anti-TNF IR >90%) σε 6 και 12 μήνες :

DAS28 CRP remission : 19 και 26 % αντίστοιχα

Good or moderate EULAR response: 70 και 77% αντίστοιχα .

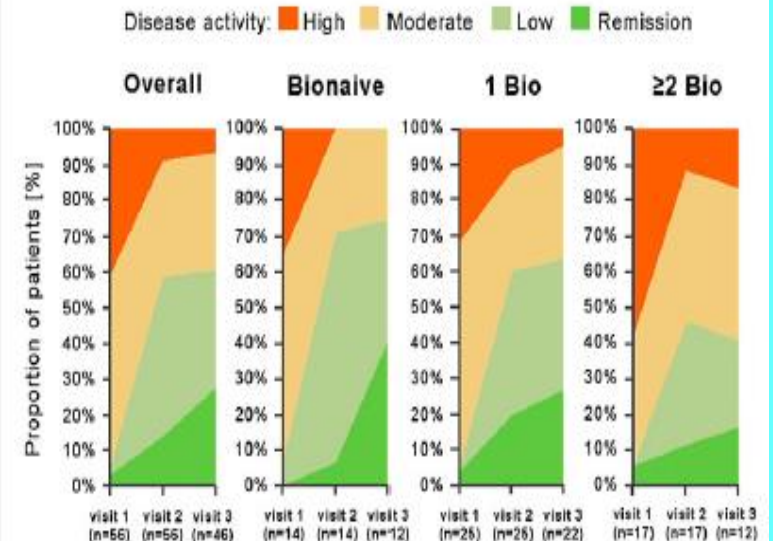
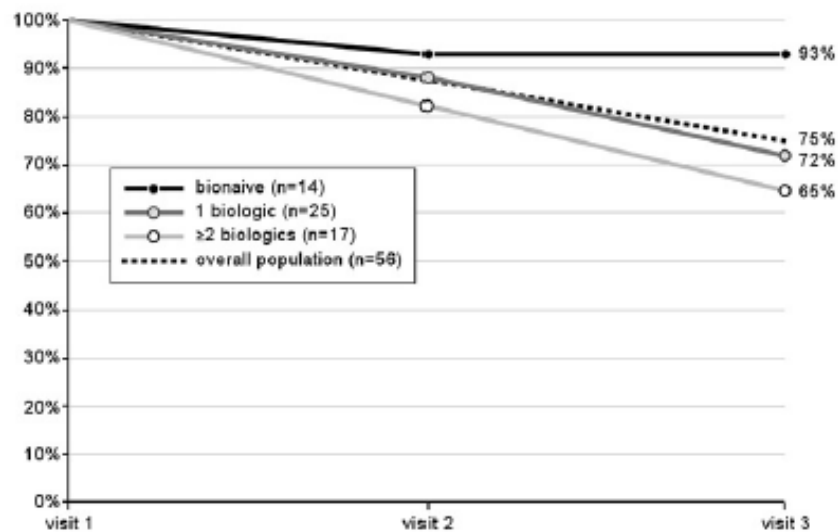
Ιταλικό αρχείο (GISEA) :

Σε 375 ασθενείς , με προηγούμενη λήψη 2 βιολογικών, 5ετής επιβίωση Abatacept στο 55 % (μέση διάρκεια > 4 χρόνια)

Για 3 anti-TNF (Etanercept, Infliximab , Adalimumab) , επιβίωση στα 4 χρόνια:

- ETA (311 pts) : 51,4% (3.1±2 years)
- INF (218 pts) : 37.6% (2.7±2 »)
- ADA (324 pts): 36.4% (2.6±2 »)

Ελβετικό αρχείο



Dudler J et al. Swiss Med Wkly 2013

Υποδόριο Abatacept (δεδομένα από RCTs)

- Όχι υποδεέστερο σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από το IV Aba (ACQUIRE) .
- Μπορεί να γίνει αλλαγή από Ε.Φ σε ΥΔ , χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας (ATTUNE).
- Μπορεί να γίνει φόρτιση με Εφ ΑΒΑ και συνέχιση της αγωγής με ΥΔ .
- Μπορεί να χορηγηθεί και σαν μονοθεραπεία (ACCOMPANY).
- Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με αυτήν του Adalimumab (AMPLE).

Δεδομένα ασφάλειας – συστάσεις

Συνολικά , ανεπιθύμητες ενέργειες περισσότερες από το placebo
(RR : 1.05, 95% CI : 1.01-1.08)

Συχνότερες ΑΕ : ναυτία, κεφαλαλγία

Σχετικά χαμηλό ποσοστό οξείας αντίδρασης στην έγχυση (0,1 -1%) στην μακροχρόνια χορήγηση, μεγαλύτερα ποσοστά στους πρώτους μήνες, αλλά συγκρίσιμα με του placebo.

Συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ΑΕ : 5% (placebo : 2.2%)

Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων συγκρίσιμος με αυτόν της MTX ,
χαμηλότερος από αυτόν με τους άλλους βιολογικούς παράγοντες ,
σημαντικά χαμηλότερος από Infliximab, Certolizumab , Tocilizumab.
(OR vs Placebo : 0.58)

Φυματίωση

Αν και έχει διαπιστωθεί μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με τους anti-TNFα , πρέπει να γίνεται ο έλεγχος για λανθάνουσα Tb σύμφωνα με τις οδηγίες.

Ηπατίτιδα Β και C.

Ελάχιστα δεδομένα – απουσιάζουν οι ειδικές συστάσεις.

Σε ελάχιστες περιπτώσεις χρ. ηπατίτιδας Β δεν παρατηρήθηκε αναζωπύρωση όταν χορηγήθηκε και προφύλαξη. Σε ελάχιστες περιπτώσεις ηπατ. C, η χορήγηση ABA δεν προκάλεσε ηπατική διαταραχή.

1. Mahajan D et al. J Clin Rheumatol 2010; 332-4

2. Zisopoulos D et al. Ann Rheum Dis 2010; suppl 3: 200

Νεοπλάσματα (εκτός από μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος)

Κίνδυνος εμφάνισης όχι υψηλότερος από τον αναμενόμενο σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα... ¹

Νοσήματα πνευμόνων

COPD: έχει παρατηρηθεί συχνότερη εμφάνιση εξάρσεων ΧΑΠ , βρογχίτιδας και πνευμονίας σε σύγκριση με το placebo (10% vs 0 %) και οξείας αντίδρασης στην έγχυση (43% vs 24%) ² .

ILD: Απουσία δεδομένων – στενή παρακολούθηση

1. Simon AL et al. Ann Rheum Dis 2009 : 1829-36

2. Rao BS et al. Respirology 2011

Απομυελινωτική νόσος :

Στις κλινικές μελέτες , 2 περιπτώσεις, όχι σαφές αν η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη του αναμενομένου....

(Abatacept αποτελεσματικό σε MS ?)

Σε περίπτωση χορήγησης, στενή νευρολογική παρακολούθηση ...

Smitten AC et al. Arthritis Rheumatism 2008

Ανοσογονικότητα :

Σε ~ 4000 ασθενείς μέσα σε 8 χρόνια , anti-abatacept abs σε ποσοστό 5%.

Η παρουσία τους δεν συνδυάστηκε με μείωση της αποτελεσματικότητας ή αυξημένη συχνότητα ΑΕ.....

Όχι ANA, anti-dsDNA .

Όχι εμφάνιση ΣΕΛ. Εμφάνιση ψωρίασης σε 0.57% και αγγειίτιδας σε 0.18%.

Εμβολιασμοί

Αντένδειξη για εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς (Χορήγηση τουλάχιστον 3 μήνες μετά την διακοπή.

Αδρανοποιημένα ή κυτταρικά συστατικά μπορούν να χορηγούνται οποιαδήποτε χρονική στιγμή, αλλά ενδεχόμενο μειωμένης αποτελεσματικότητας (ιδιαίτερα για την γρίπη).

Κύηση

Συνιστάται η διακοπή 3 μήνες πριν την σύλληψη .

Περι-εγχειρητικά

Απουσία δεδομένων....

Συμπέρασμα :

Και από τα δεδομένα που καταγράφουν την καθημερινή κλινική εμπειρία , φαίνεται ότι επιβεβαιώνονται τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών για το Abatacept :

- Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και επιβίωση με τους άλλους βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά RA και με ανεπαρκή ανταπόκριση είτε σε συμβατικό DMARD, είτε σε προηγούμενο βιολογικό DMARD.
- Καλύτερο profile ασφάλειας (τάση για χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων , χαμηλή ανοσογονικότητα).

**Thanks for
your attention.**

