



Δράση του Abatacept στην επαγωγή των αυτοαντισωμάτων και κλινική ανταπόκριση



8^ο Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ
Χανιά, Απρίλιος 2016

Δαούσης Δημήτρης
Επίκουρος καθηγητής
Παθολογίας/Ρευματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Σύγκρουση συμφερόντων

- Αμοιβή για ομιλία και συμμετοχή σε advisory board από την BMS

Abatacept-Νεότερα δεδομένα

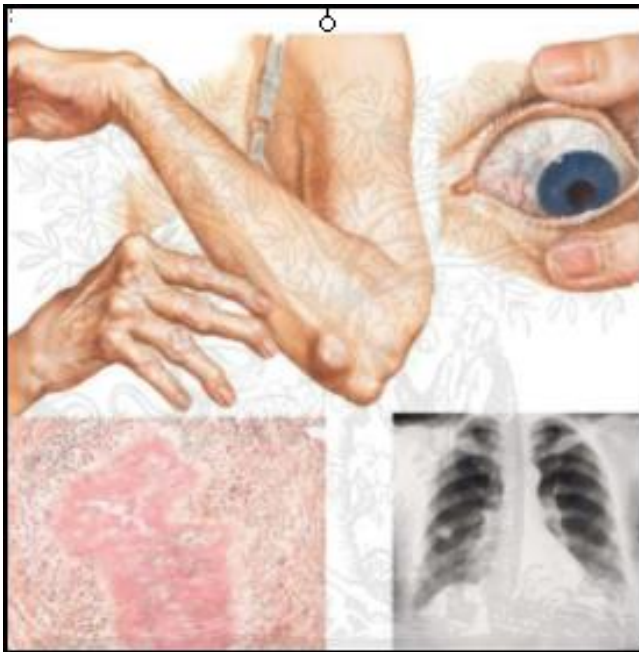
- Τι δεδομένα υπάρχουν από την χρήση του abatacept σε πρώιμη νόσο και σε οροθετικούς ασθενείς?
- Οι ασθενείς με πρώιμη νόσο απαντούν καλύτερα σε θεραπείες
- Οι οροθετικοί ασθενείς έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά

NEWS & VIEWS

RHEUMATOID ARTHRITIS

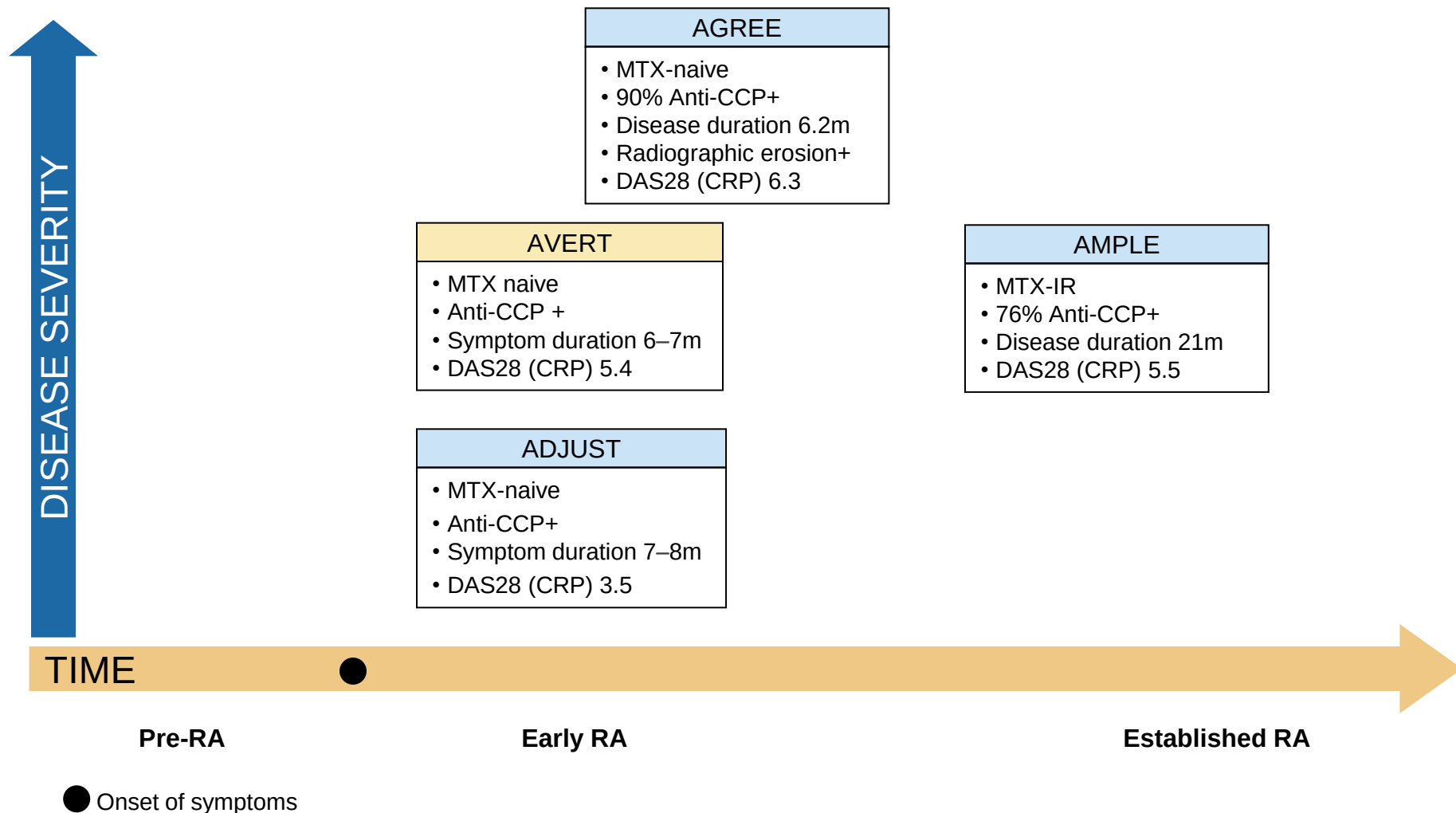
Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease?

Nina A. Dahan and Rene E. M. Toes



- ΌΧΙ
- Διαφορές στον κλινικό φαινότυπο
- Διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο
- Διαφορετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες

Μελέτες του abatacept στην RA με αυτοαντισώματα και κακούς προγνωστικούς παράγοντες



Bathon J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;**70**:1949–56; Emery P, et al. EULAR 2014. Paper presentation OP0026; Schiff M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;**73**:86–94;

Buch M, et al. EULAR 2014. Abstract number SAT0238; Emery P, et al. *Ann Rheum Dis*. 2010;**69**:510–6.

Συγκεντρωτικά τα κλινικά χαρακτηριστικά στην έναρξη

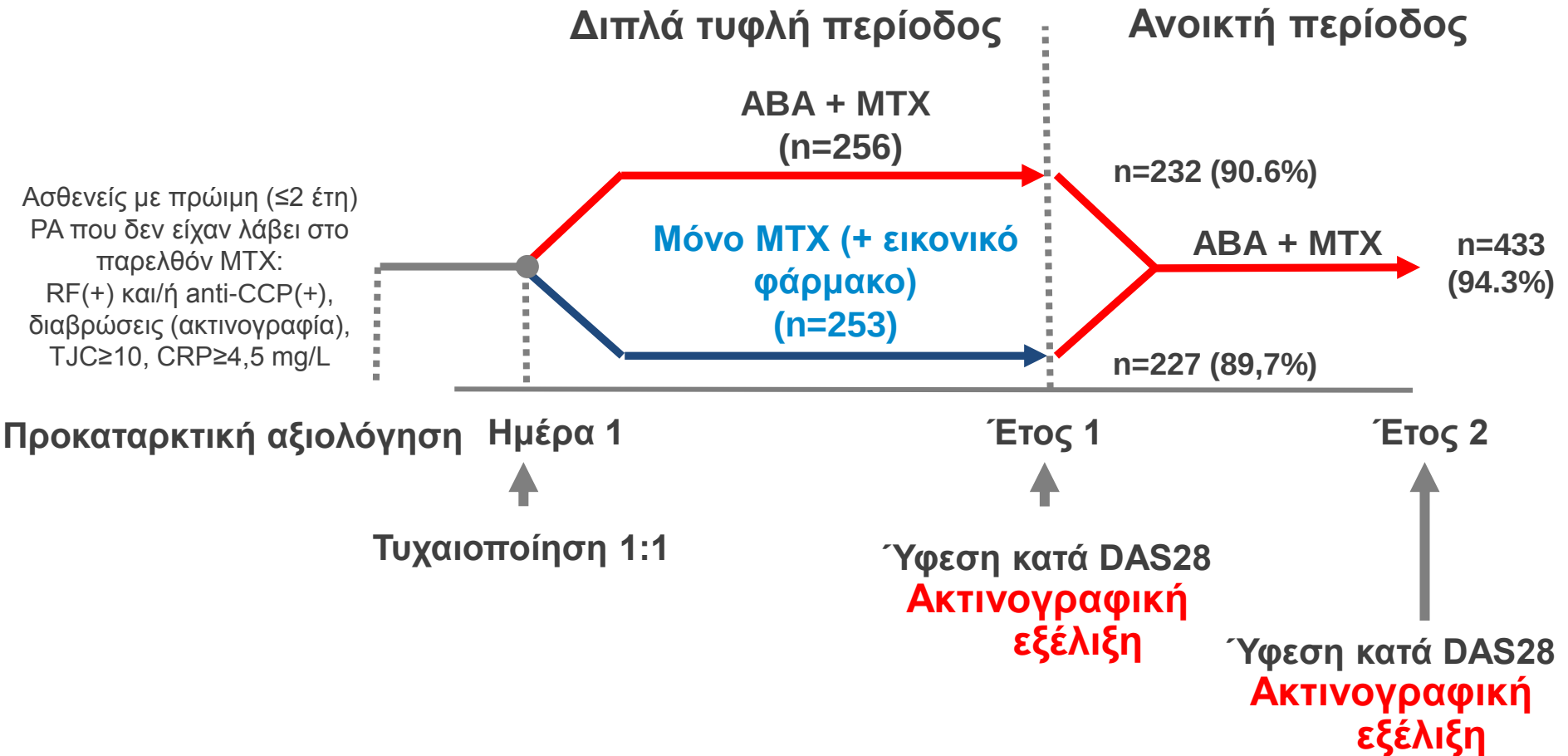
	ADJUST	AVERT	AGREE	AMPLE
Aba Tx	MonoTx	Combo, Mono	Combo	Combo
CCP +	100%	100%	90%	77%
RF +	71–85%	95%	96%	76%
Disease duration (months)	-	-	6.2	21
Symptom duration (months)	7–8	6–7	-	-
Baseline DAS	3.5	5.4	6.3	5.5
CRP (mg/dl)	1.0	1.7	3.1	1.6
Baseline HAQ	-	1.4	1.7	1.5

Bathon J, *et al. Ann Rheum Dis.* 2011;**70**:1949–56; Emery P, *et al. EULAR* 2014. Paper presentation OP0026; Schiff M, *et al. Ann Rheum Dis.* 2014;**73**:86–94;

Buch M, *et al. EULAR* 2014. Abstract number SAT0238; Emery P, *et al. Ann Rheum Dis.* 2010;**69**:510–6.

Σχεδιασμός της μελέτης

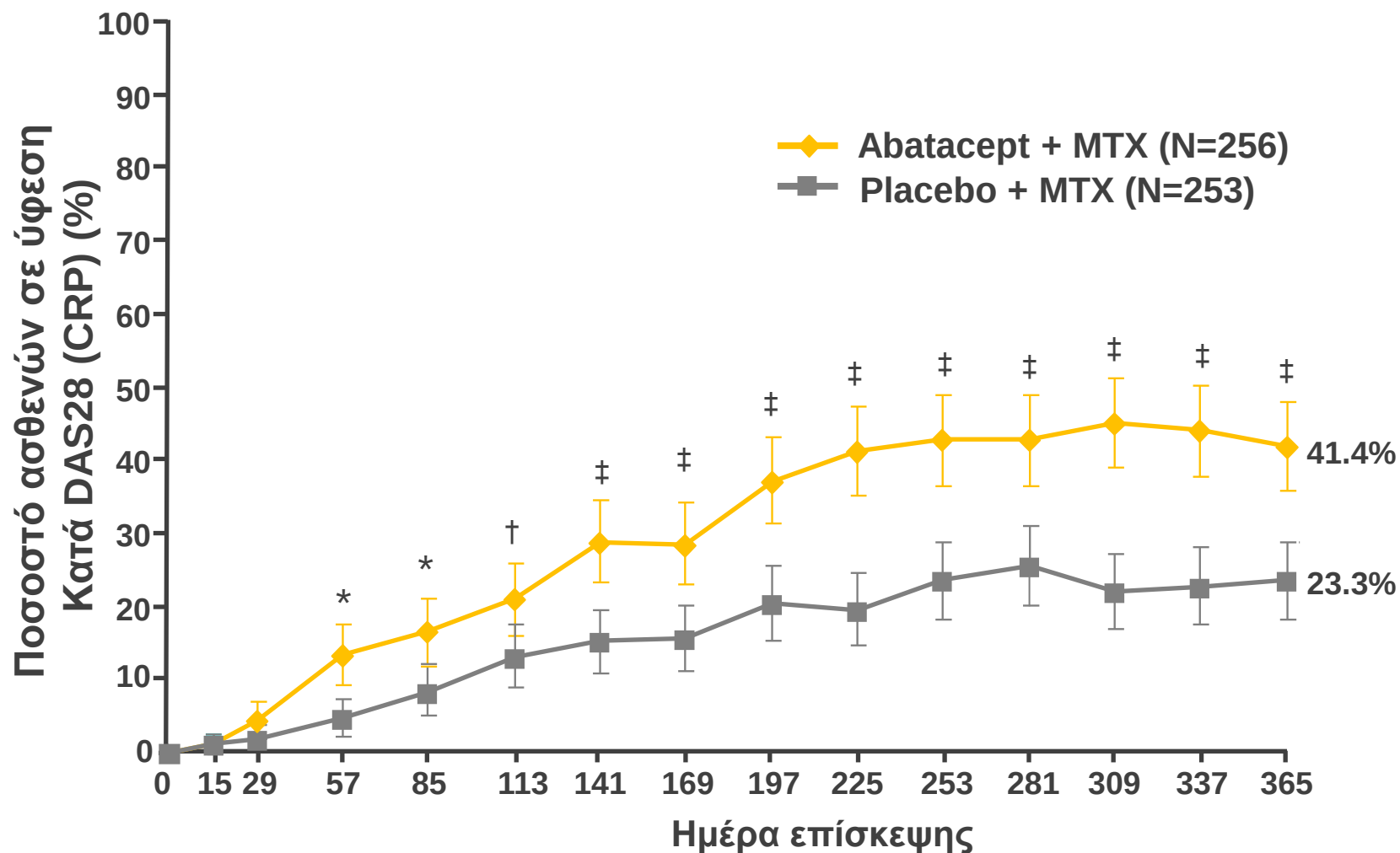
AGREE
IV abatacept, MTX naive



MTX, μεθοτρεξάτη. CCP, κυκλικό κιτρολλινωμένο πεπτιδίο. TJC, αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων. CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. ABA, abatacept

Bathon J, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:1949-56.

Ανταπόκριση κατά DAS28 (CRP)

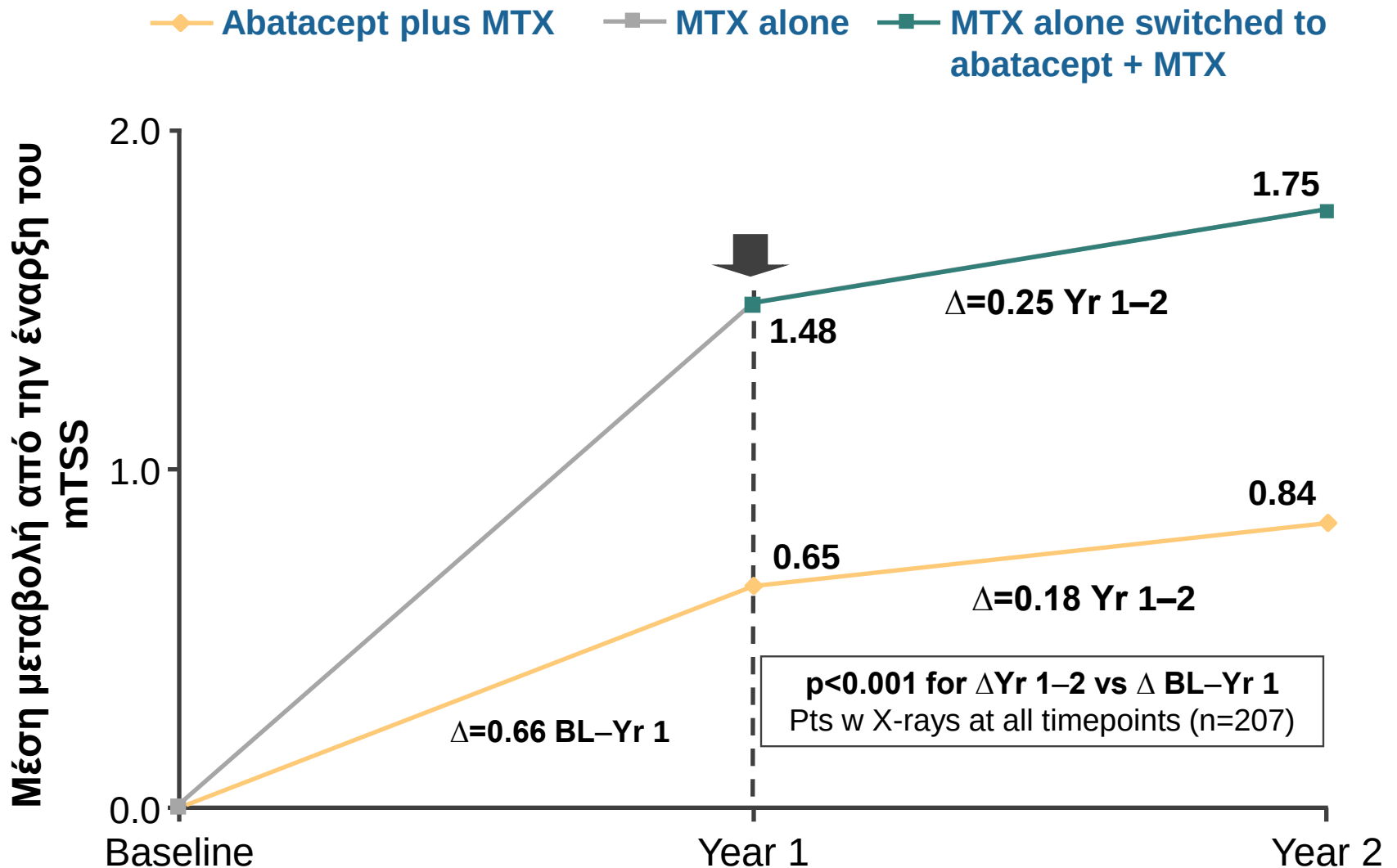


ITT analysis; Patients who discontinued were considered non-responders; chi-squared test; error bars represent 95% confidence intervals; *p<0.01; †p<0.05; ‡p<0.001.

Bathon J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;**70**:1949–56.

Ακτινολογική εξέλιξη στα 2 έτη

AGREE
IV abatacept, MTX naive



Σχεδιασμός της μελέτης

Περίοδος θεραπείας

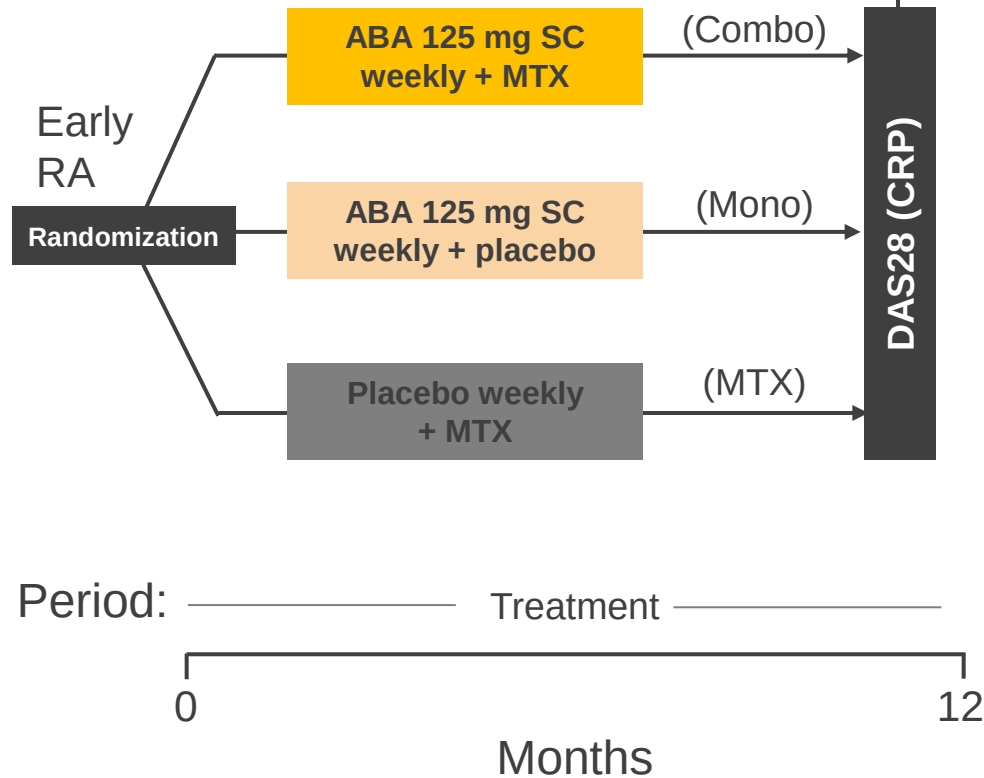
AVERT
SC abatacept, MTX naive

Inclusion criteria:
CCP+, onset of
symptoms < 2 yrs

Co-primary
endpoints:

1

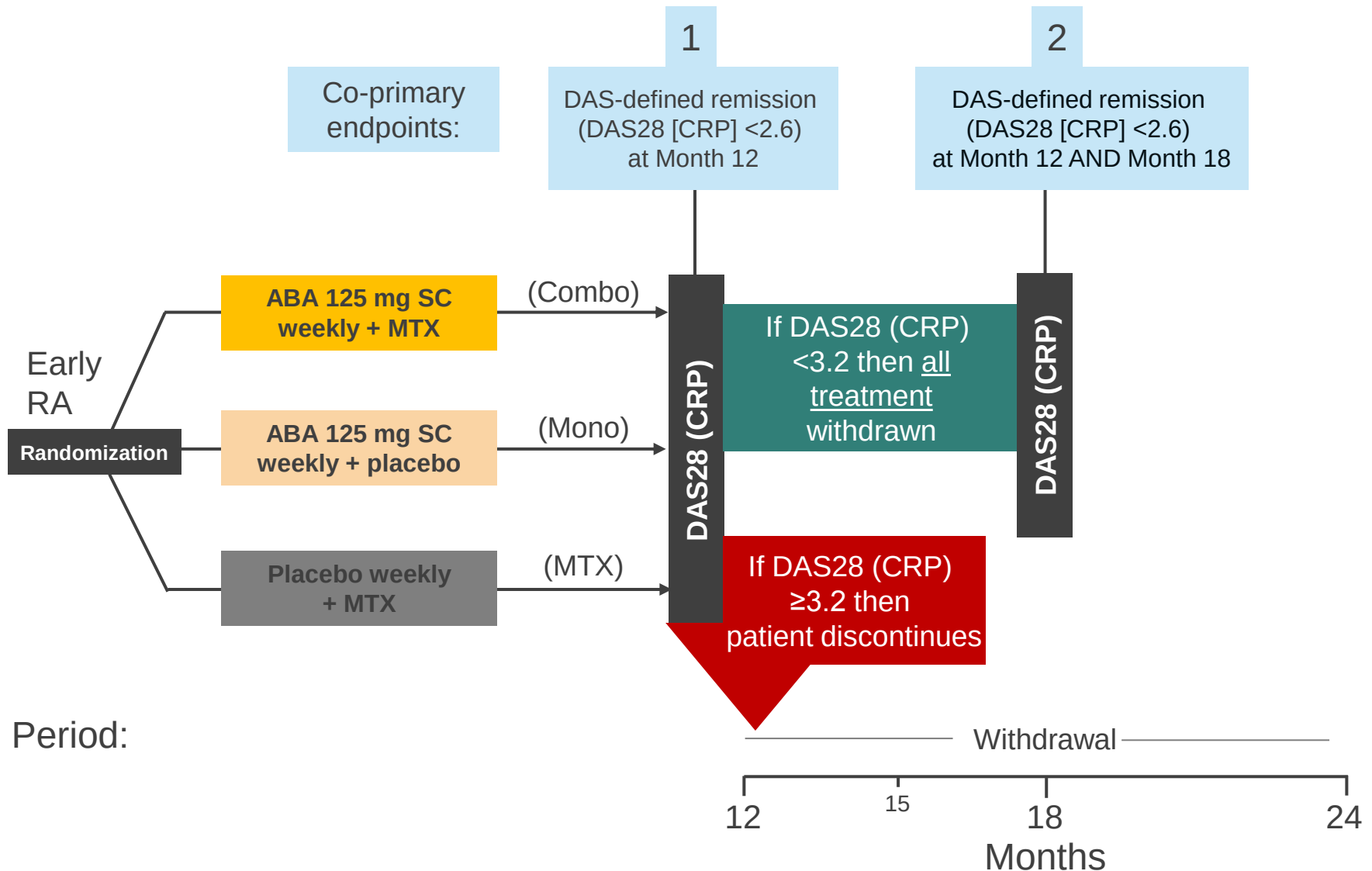
DAS-defined remission
(DAS28 [CRP] <2.6)
at Month 12



Σχεδιασμός της μελέτης

Περίοδος απόσυρσης όλων των φαρμάκων

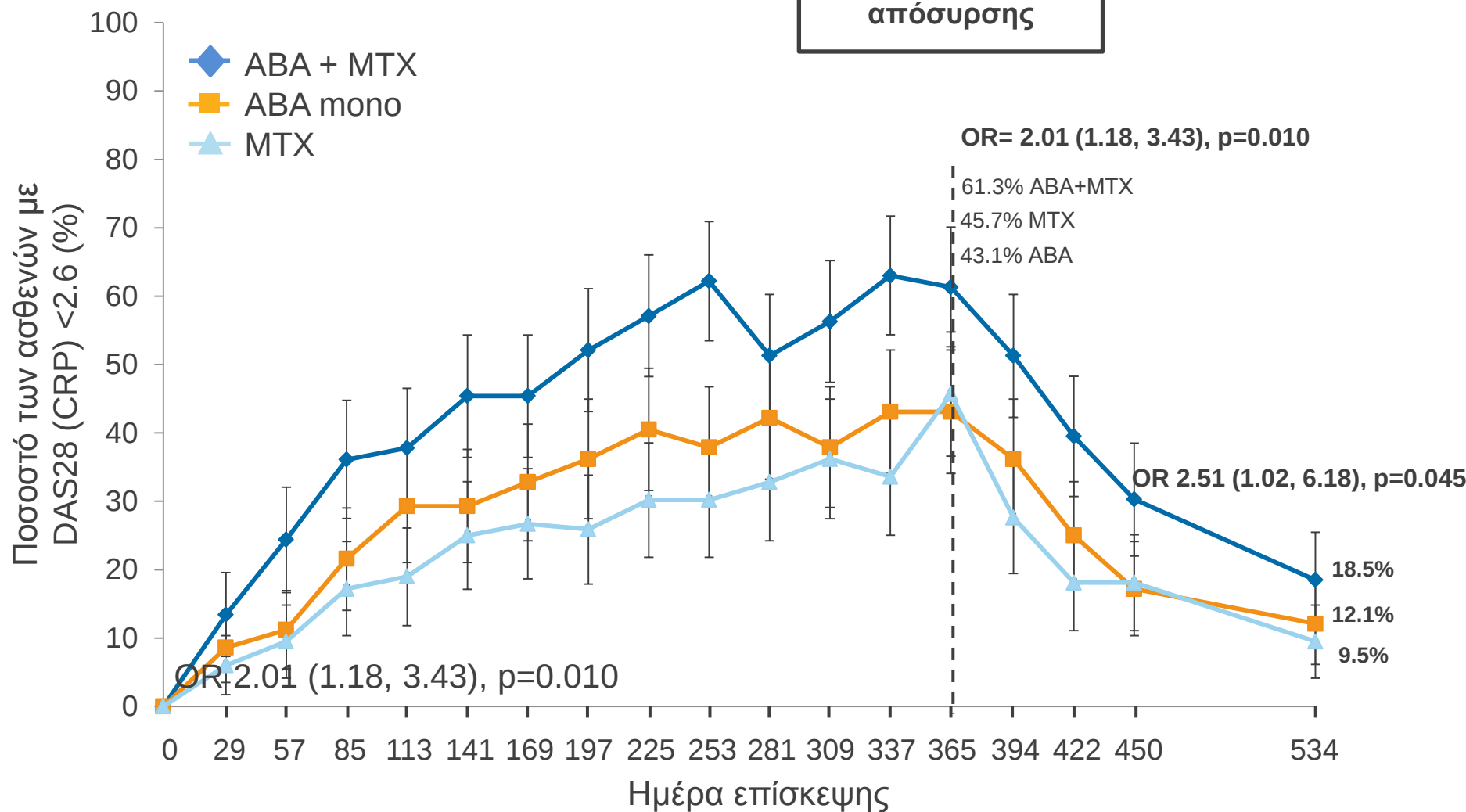
AVERT
SC abatacept, MTX naive



Υφεση κατά DAS28 (CRP)

AVERT
SC abatacept, MTX naive

Έναρξη περιόδου
απόσυρσης

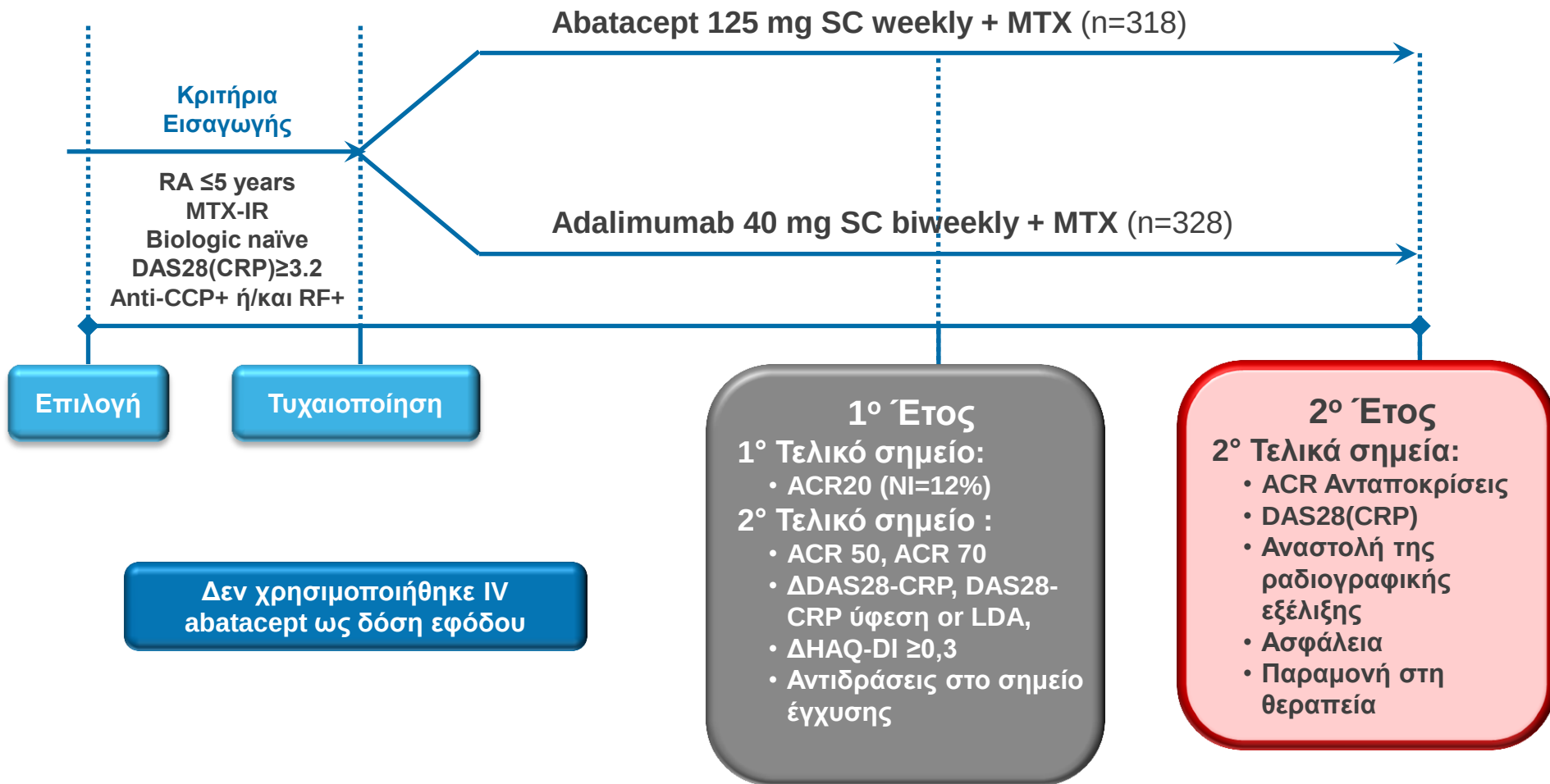


Error bars represent 95% CI
ITT population; overall treatment effect and treatment differences versus MTX at 12 months

AMPLE:

Σχεδιασμός της μελέτης

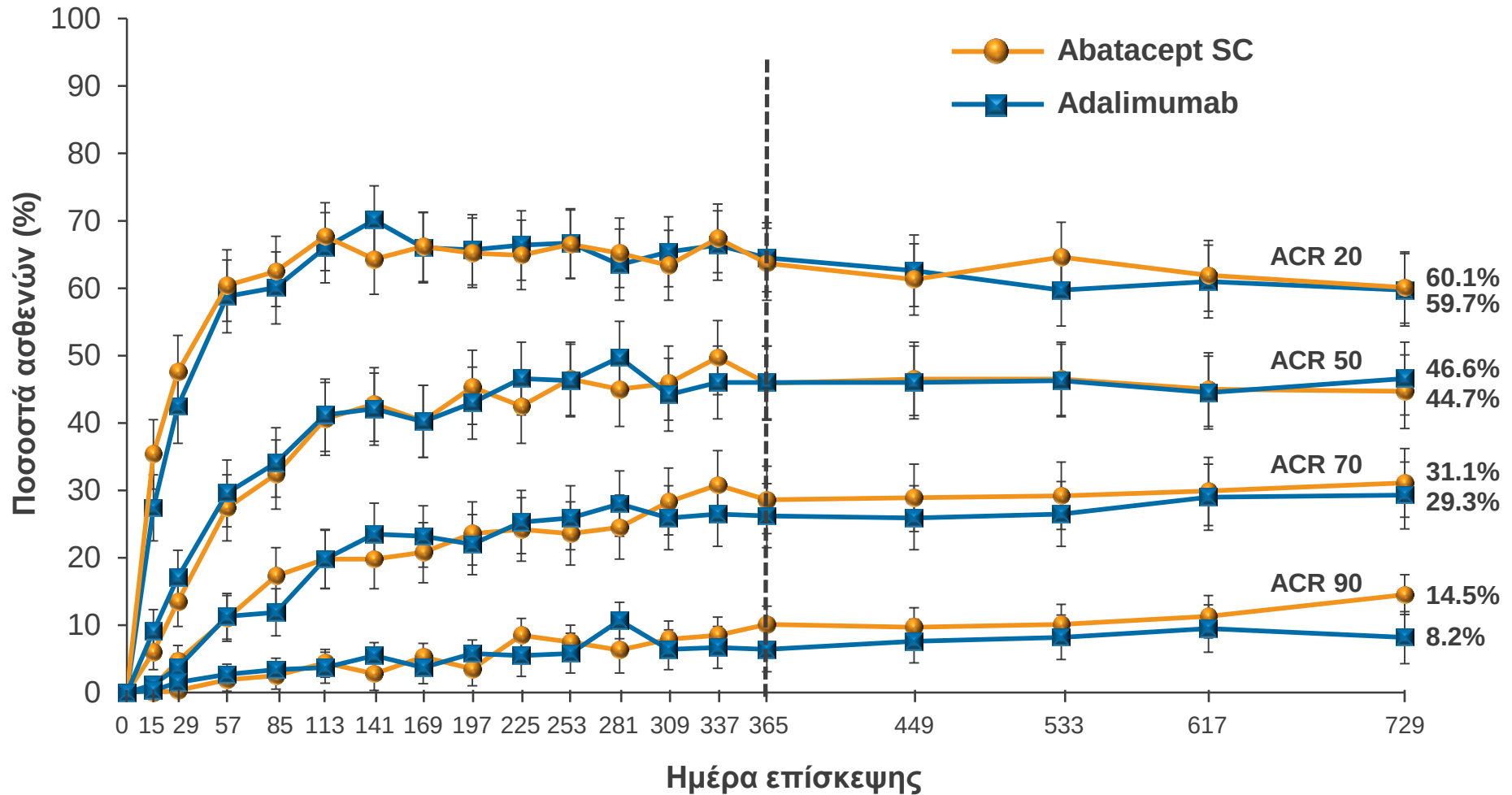
AMPLE
MTX-IR, SC abatacept vs. adalimumab



Treatment differences at year 2 were calculated for efficacy assessments with point estimate and 95% confidence intervals (CI) with no formal statistical testing; Safety was descriptive

ACR ανταποκρίσεις

AMPLE
MTX-IR, SC abatacept vs. adalimumab



ITT Population (NRI). Error bars represent 95% CI

Σύνοψη

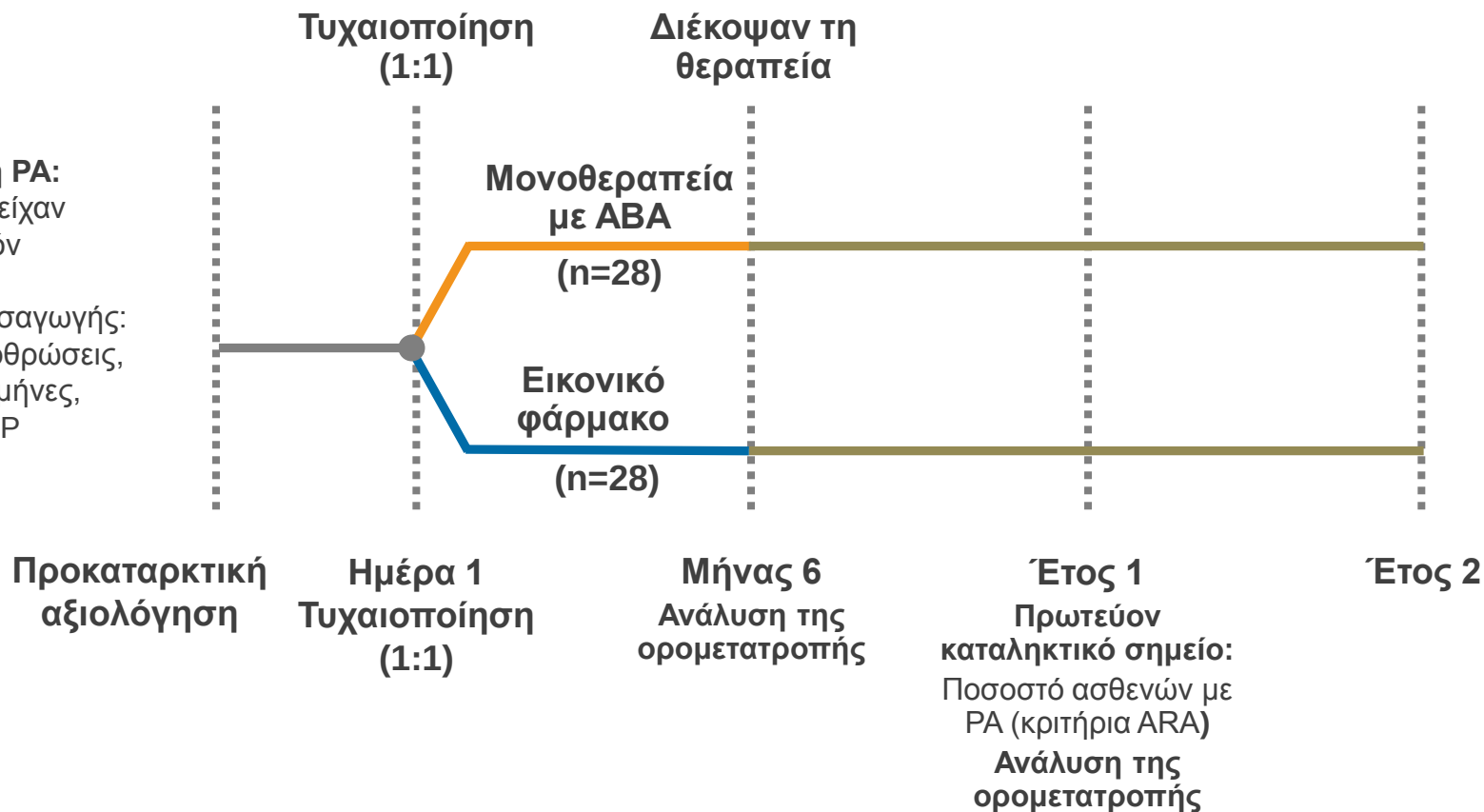
- Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η θεραπεία με abatacept σε ασθενείς με πρόγνωση για ταχεία ακτινολογική εξέλιξη οδήγησε σε σημαντική κλινική και ακτινολογική ανταπόκριση
 - AGREE (CCP+, διαβρώσεις, διάρκεια νόσου ~ 6 mo)
 - AVERT (CCP+, διάρκεια συμπτωμάτων ~ 6 mo)
 - AMPLE (CCP+, διάρκεια συμπτωμάτων ~20 months)
- ... ποια είναι η επίδραση στα αυτοαντισώματα;

Σχεδιασμός της μελέτης

UA/πολύ πρώιμη RA:

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν DMARD

Βασικά κριτήρια εισαγωγής:
Υμενίτιδα σε ≥ 2 αρθρώσεις,
συμπτώματα < 18 μήνες,
θετικοί για anti-CCP

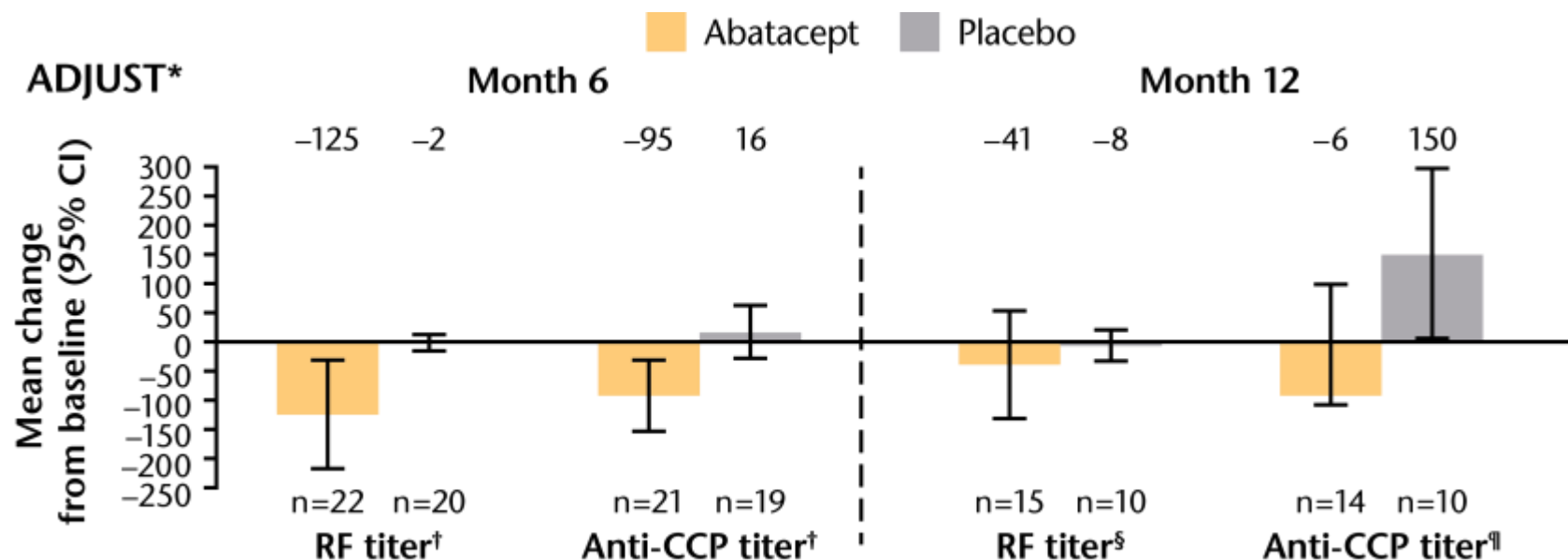


*Η είχαν προγενέστερη έκθεση σε MTX ≤ 10 mg/εβδομάδα για ≤ 3 μήνες. Στη μελέτη ADJUST, επιτράπηκαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα/σταθερή χαμηλή δόση από του στόματος κορτικοστεροειδούς (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο), αλλά όχι και DMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX. TJC, αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων. SJC, αριθμός οίδηματων αρθρώσεων. ARA, Αμερικανική Εταιρεία Ρευματισμού. DMARD, τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο.

Huizinga TWJ, et al. ACR 2011. Poster presentation 2232.

Emery et al. Ann Rheum Dis 2010;69;510–516.

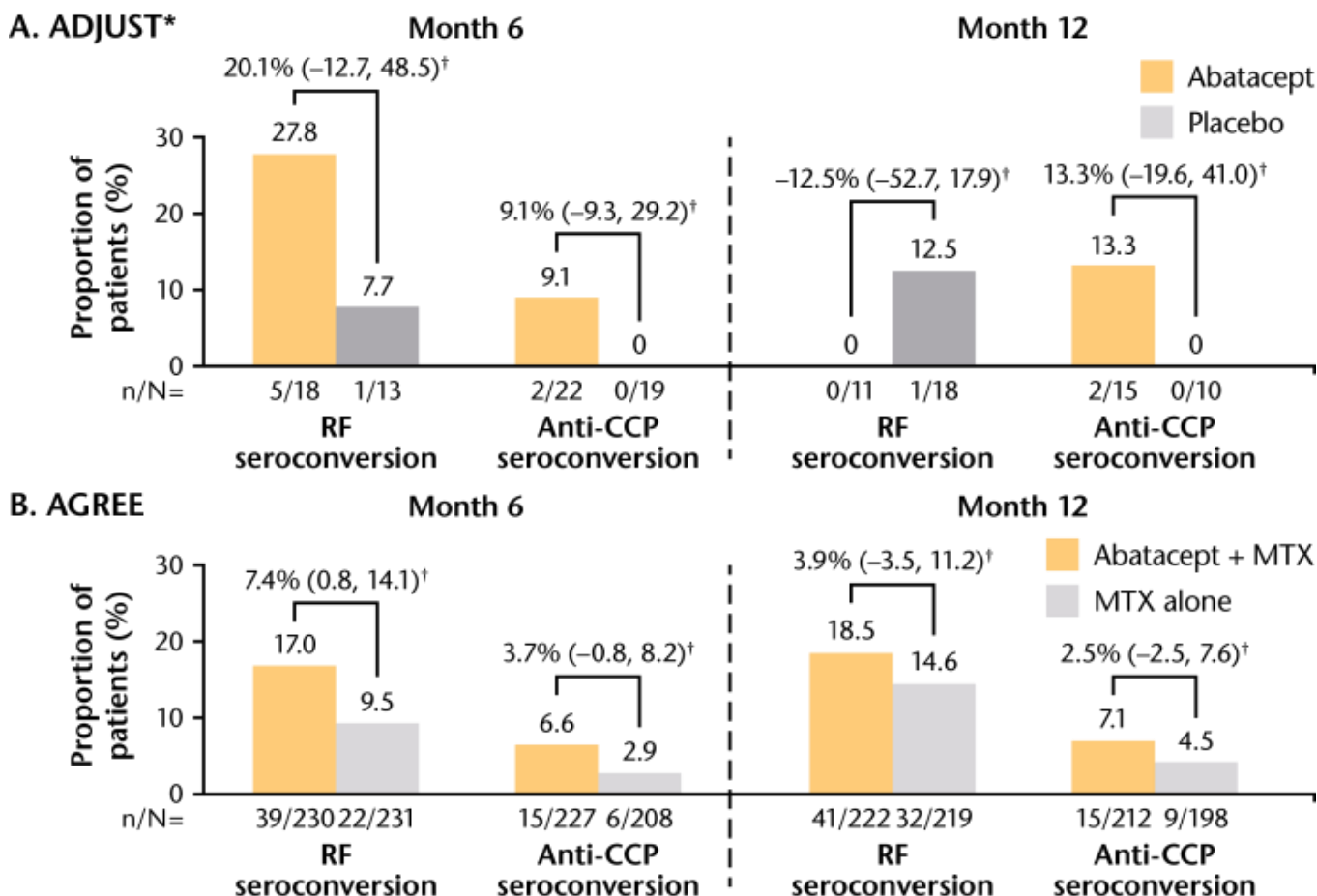
Μέση μεταβολή των τίτλων RF και anti-CCP από την έναρξη της μελέτης



*Στη μελέτη ADJUST, οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με abatacept για 6 μήνες – στη συνέχεια διεκόπη η θεραπεία. Οι αναλύσεις από την έναρξη έως το Μήνα 6 και από την έναρξη έως το Μήνα 12 έγιναν ξεχωριστά. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το 95% CI, οι αριθμοί στην κορυφή του ραβδογράμματος αντιπροσωπεύουν τη μέση μεταβολή. [†]Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 168 (250) έναντι 63 (92). [‡]Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 228 (290) έναντι 146 (98). [§] Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 137 (212) έναντι 55 (51). [¶]Η αρχική μέση τιμή (SD) για το abatacept έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 270 (325) έναντι 213 (131).

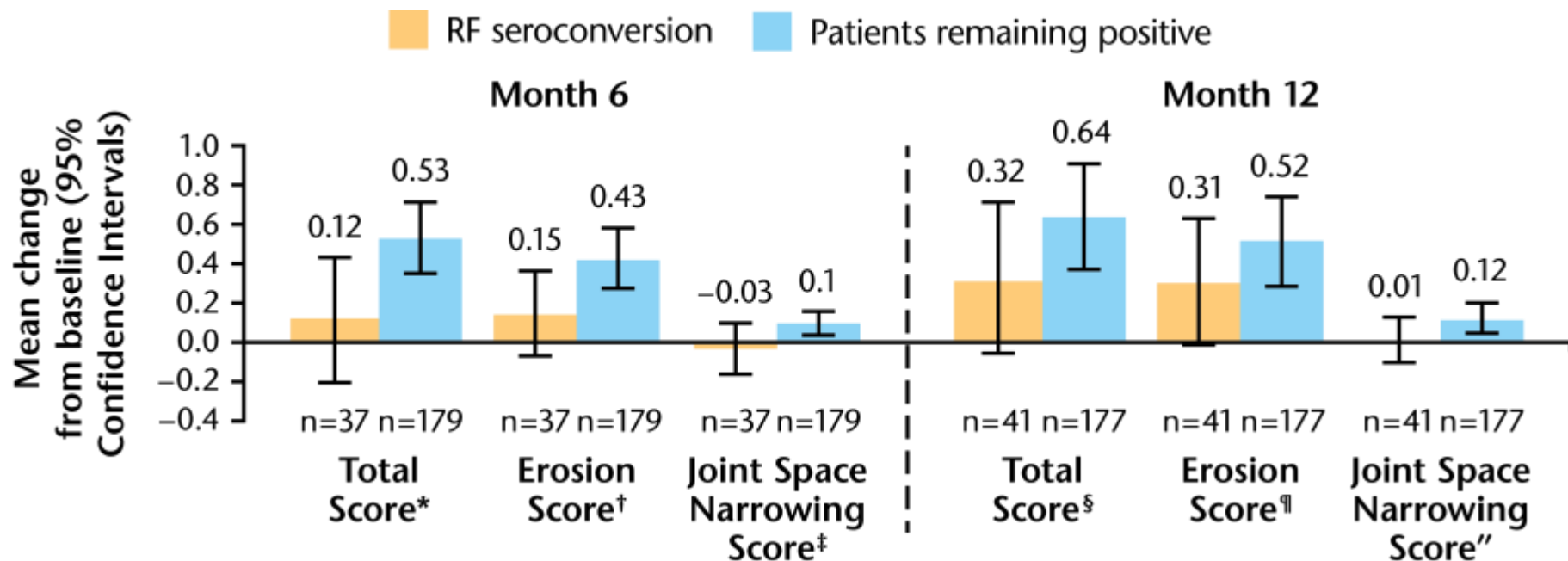
RF, ρευματοειδής παράγοντας. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίιο.

Ποσοστό ασθενών με ορομετατροπή RF και anti-CCP



*Στη μελέτη ADJUST, οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με abatacept για 6 μήνες – στη συνέχεια η θεραπεία διεκόπη. [†]Εκτίμηση της διαφοράς (95% CI) ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Οι αναλύσεις από την έναρξη έως το Μήνα 6 και από την έναρξη έως το Μήνα 12 έγιναν ξεχωριστά. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίδιο. MTX, μεθοτρεξάτη.

Ακτινογραφικές εκβάσεις για ασθενείς που έλαβαν abatacept + MTX και είχαν ορομετατροπή RF από την έναρξη, έναντι των ασθενών που παρέμειναν θετικοί



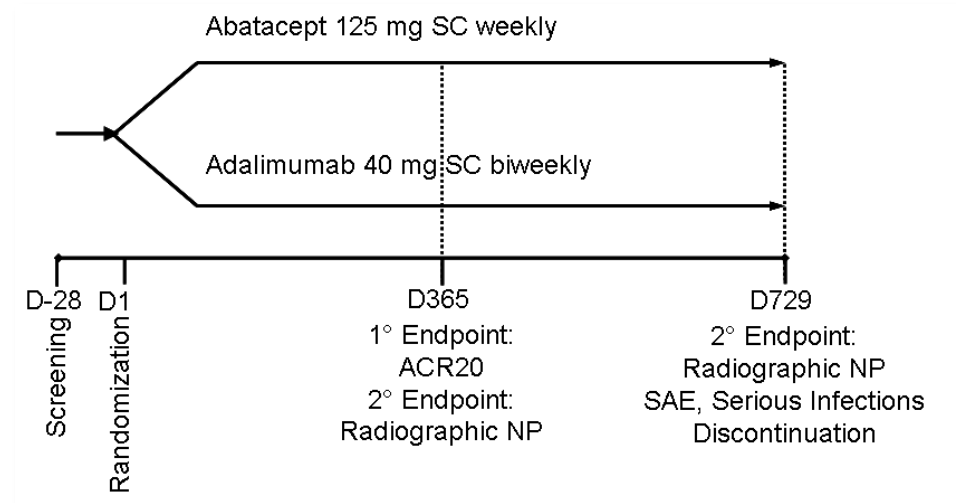
Οι αναλύσεις από την έναρξη έως το Μήνα 6 και από την έναρξη έως το Μήνα 12 έγιναν ξεχωριστά. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το 95% CI, οι αριθμοί στην κορυφή του ραβδογράμματος αντιπροσωπεύουν τη μέση μεταβολή. *Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 6,74 (10,67) και 7,84 (9,38), αντίστοιχα. †Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 4,67 (6,30) και 5,75 (6,19), αντίστοιχα. ‡Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 2,07 (4,86) και 2,09 (3,88); § Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 6,26 (9,86) και 7,92 (9,51). ¶Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 4,45 (5,50) και 5,83 (6,34). “Οι αρχικές μέσες τιμές (SD) για ασθενείς με ορομετατροπή RF και για ασθενείς που παρέμειναν θετικοί ήταν 1,81 (4,67) και 2,10 (3,89). CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίδιο. MTX, μεθοτρεξάτη. RF, ρευματοειδής παράγοντας.

Ανάλυση των ACPA στην AMPLE

AMPLE
MTX-IR, SC abatacept vs. adalimumab

Τα δείγματα δοκιμάστηκαν στις ημέρες D1,
D85, D365 and D729

CCP2 diagnostic ACPA specificities
Fibrinogen A 211–230
CCP bead
Fibrinogen B 246–267
Fibrinogen
Vimentin
H2B/a 62–81 cit
Histones 2B
Fibrinogen A 582–599
Clusterin 221–240
Histones 2A
Apolipoprotein E
Biglycan 247–266
H2A/a 1–20
Enolase 1A 5–21
Fibrinogen A 616–635
Vimentin 58–77
Filaggrin 48–65
Fibrinogen A 556–575
Clusterin 231–250 cit
Apolipo E 277–296

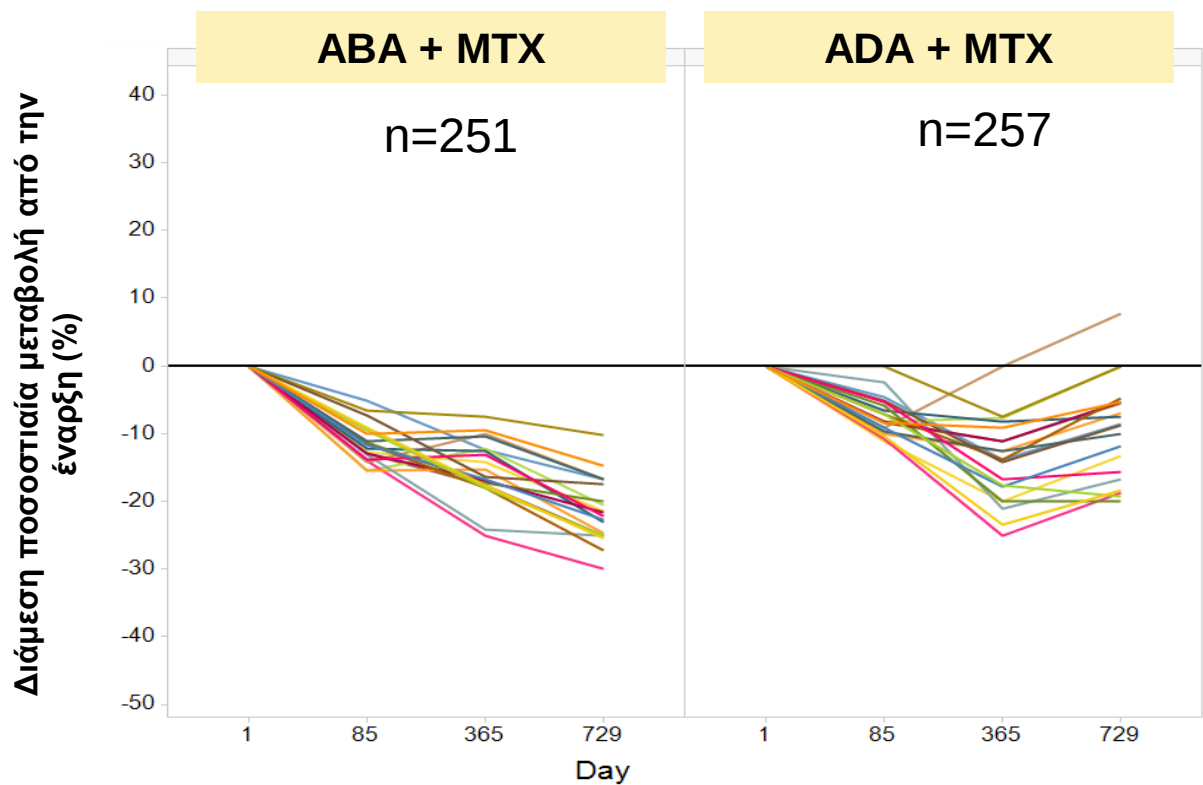


Ασθενείς

- MTX-IR
- Bio Naïve
- RA ≤ 5 years
- CCP+ or RF+

Συνολική μεταβολή του προφίλ ACPA στις ομάδες θεραπείας

AMPLE
MTX-IR, SC abatacept vs. adalimumab



Κάθε γραμμή
αναπαριστά μια
συγκεκριμένη
δραστικότητα
αντισώματος

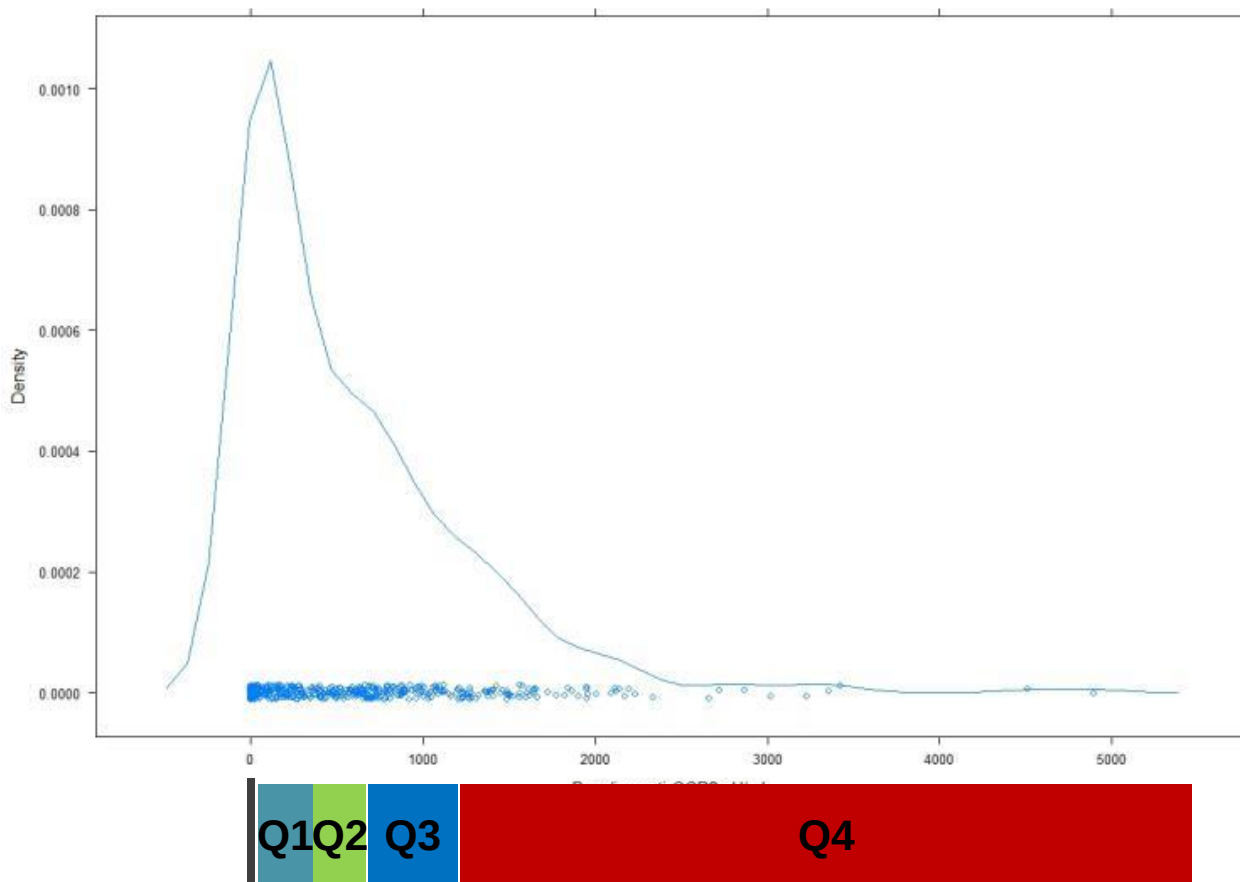
Τα διάμεσα επίπεδα των περισσότερων ACPA μειώθηκαν και με τις δύο θεραπείες μετά από 1 έτος

ABA, abatacept. ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. ADA, adalimumab.

Connolly SE, et al. EULAR 2014. Poster presentation FRI0039.

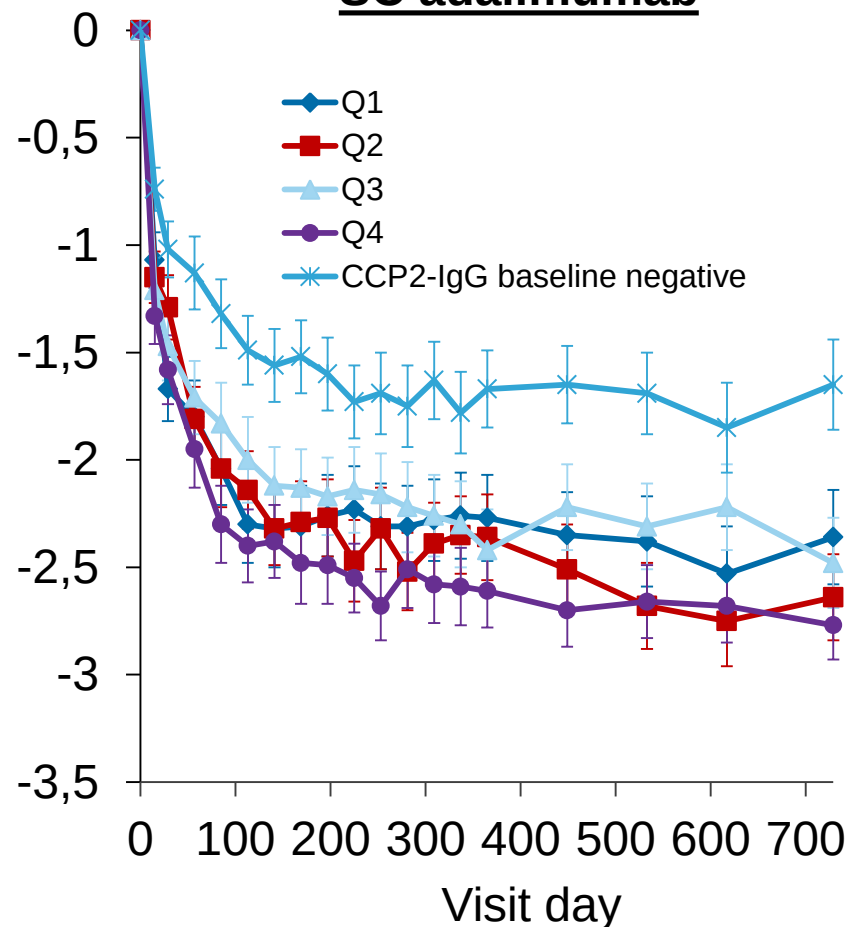
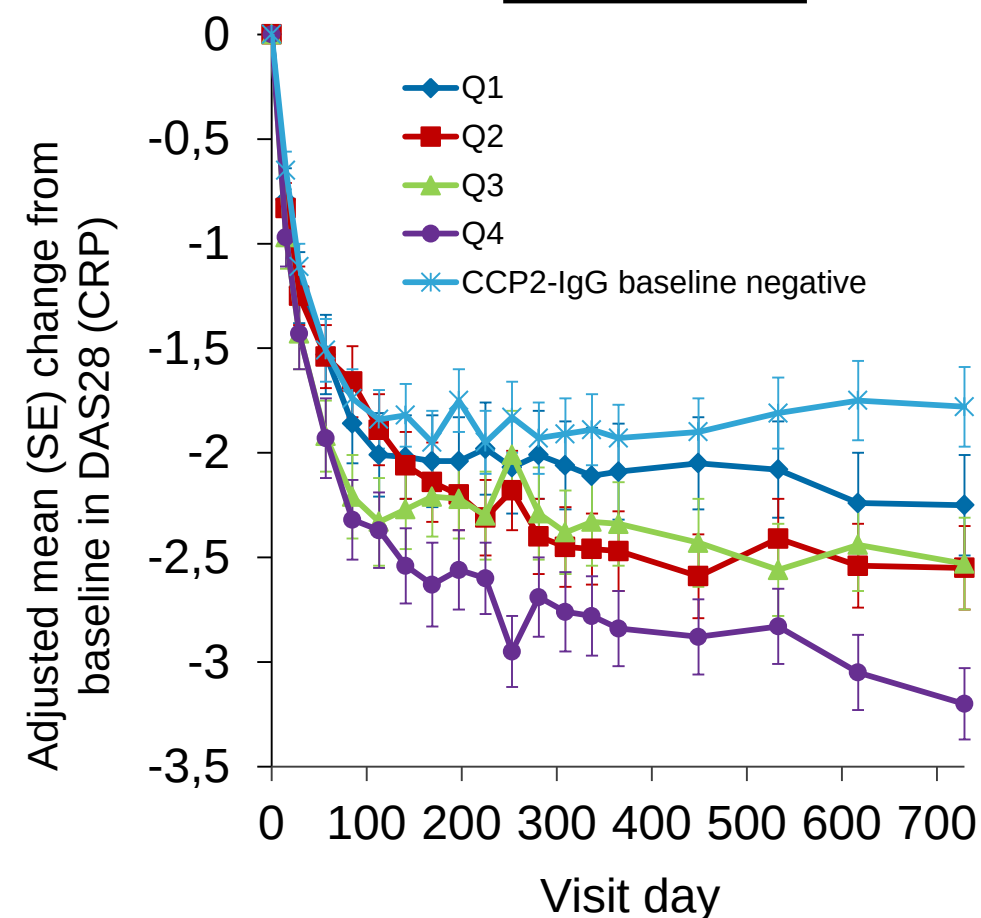
Κατανομή των anti-CCP2

AMPLE
MTX-IR, SC abatacept vs. adalimumab



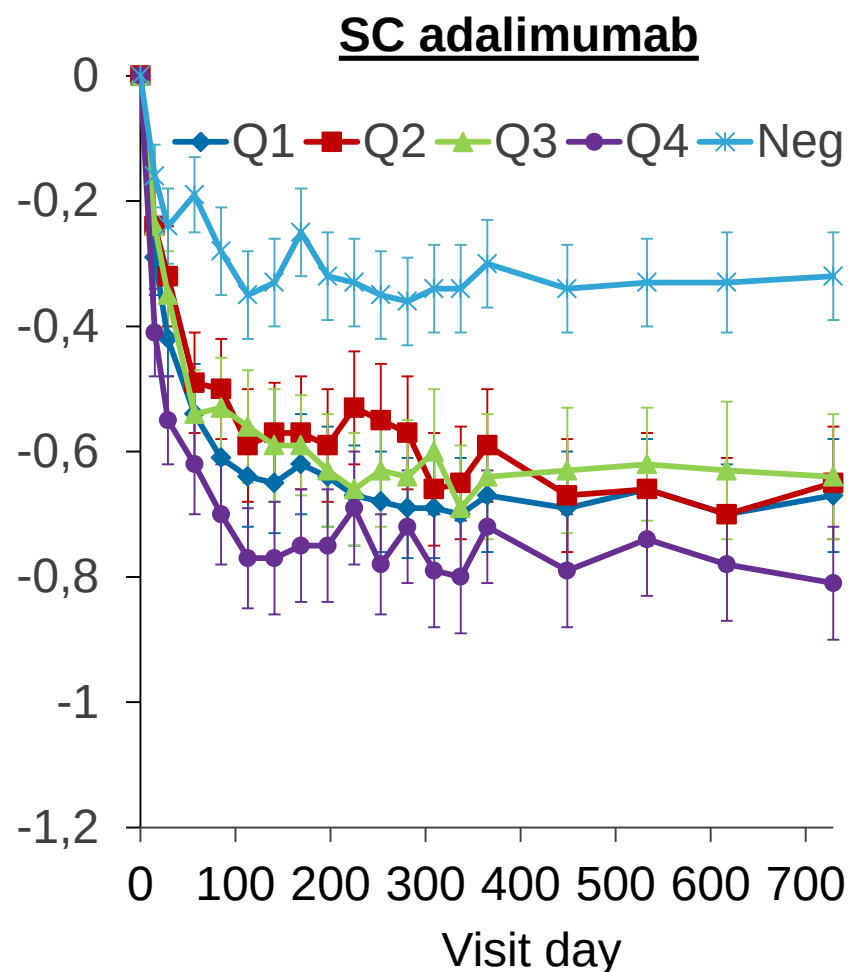
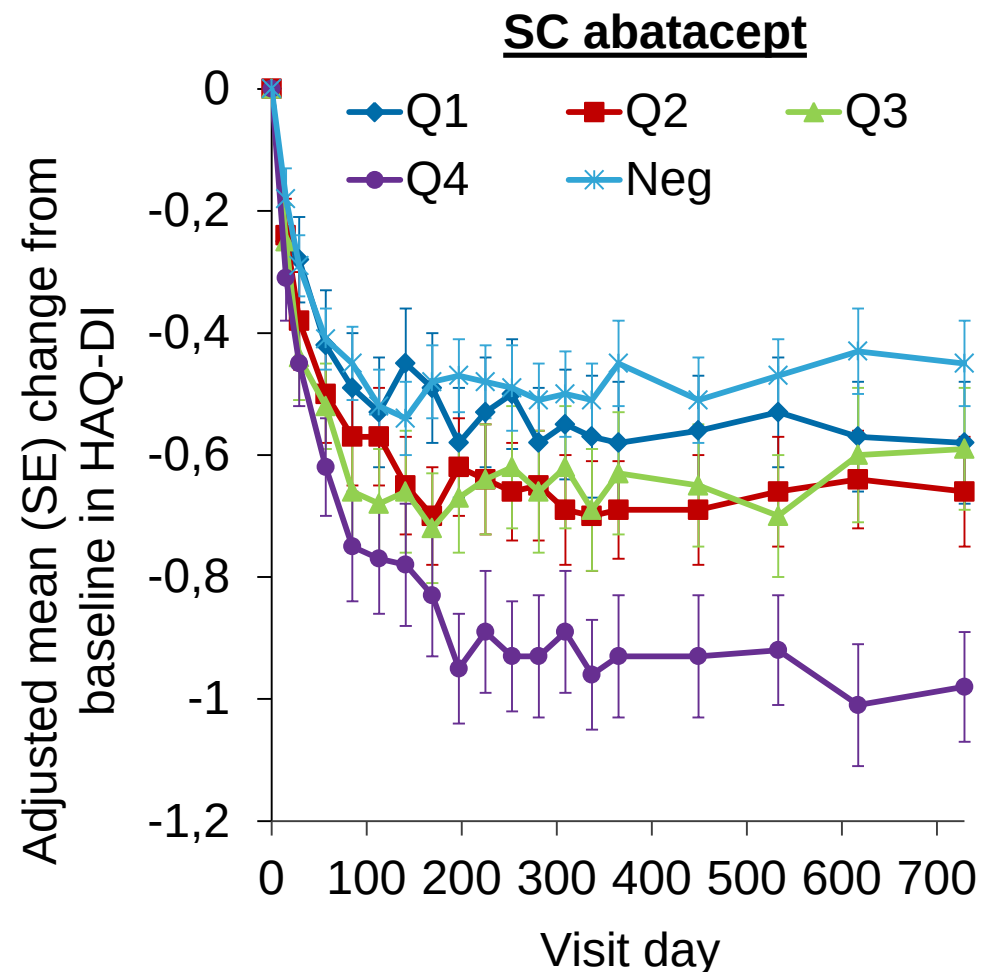
Ασθενείς ανά τεταρτημόριο και τίτλοι anti-CCP2: Q1 ($28.308 \leq \text{IgG} \leq 234.641$)= 97; Q2 ($235.63 \leq \text{IgG} \leq 609.147$)= 97; Q3 ($613 \leq \text{IgG} \leq 1045.62$)= 97; Q4 ($1060.176 \leq \text{IgG} \leq 4894.167$)= 97.

Μέση μεταβολή από την έναρξη του DAS28 (CRP) ως προς την κατανομή κατά CCP2-IgG

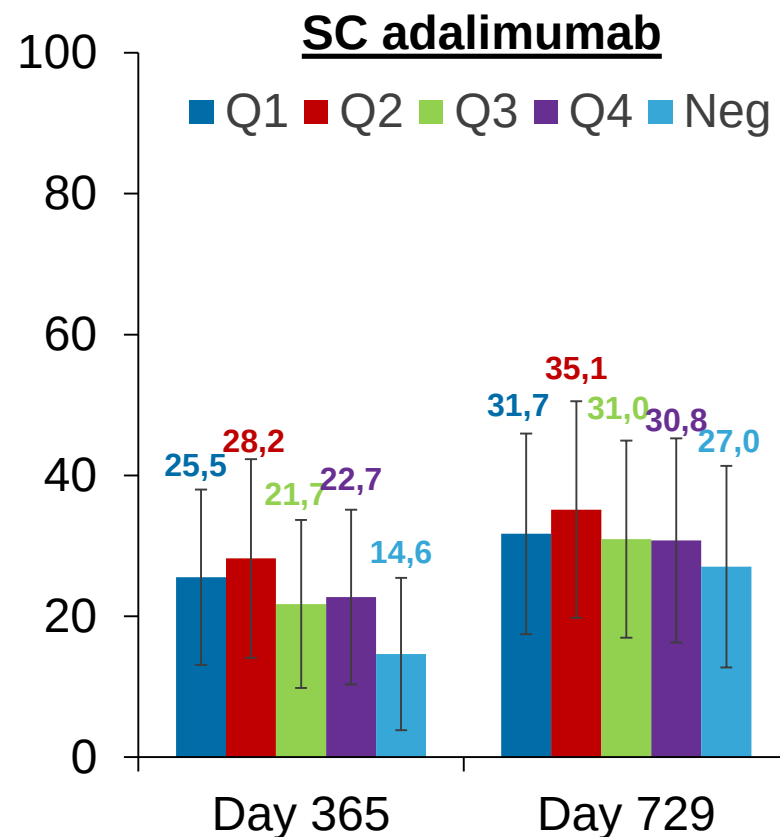
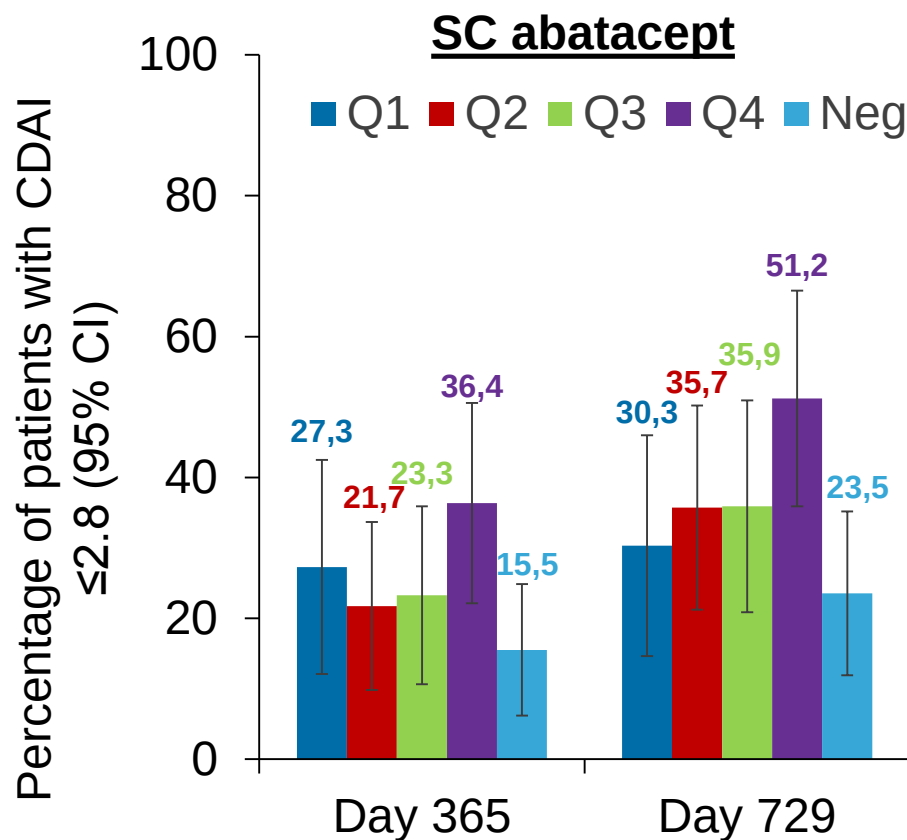
SC abataceptSC adalimumab

Μέση μεταβολή από την έναρξη του HAQ-DI ως προς την κατανομή κατά CCP2-IgG

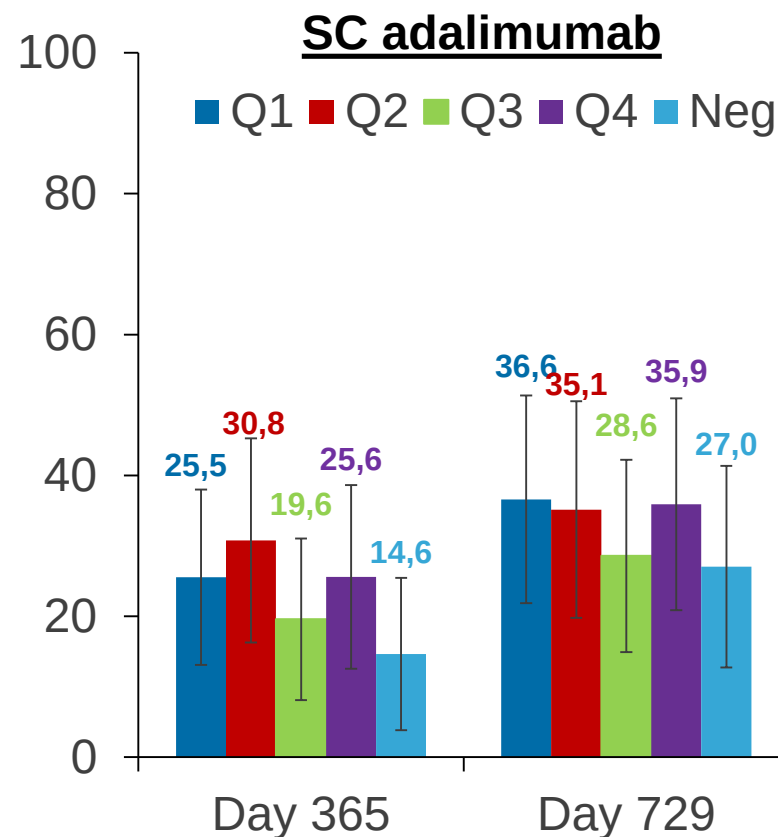
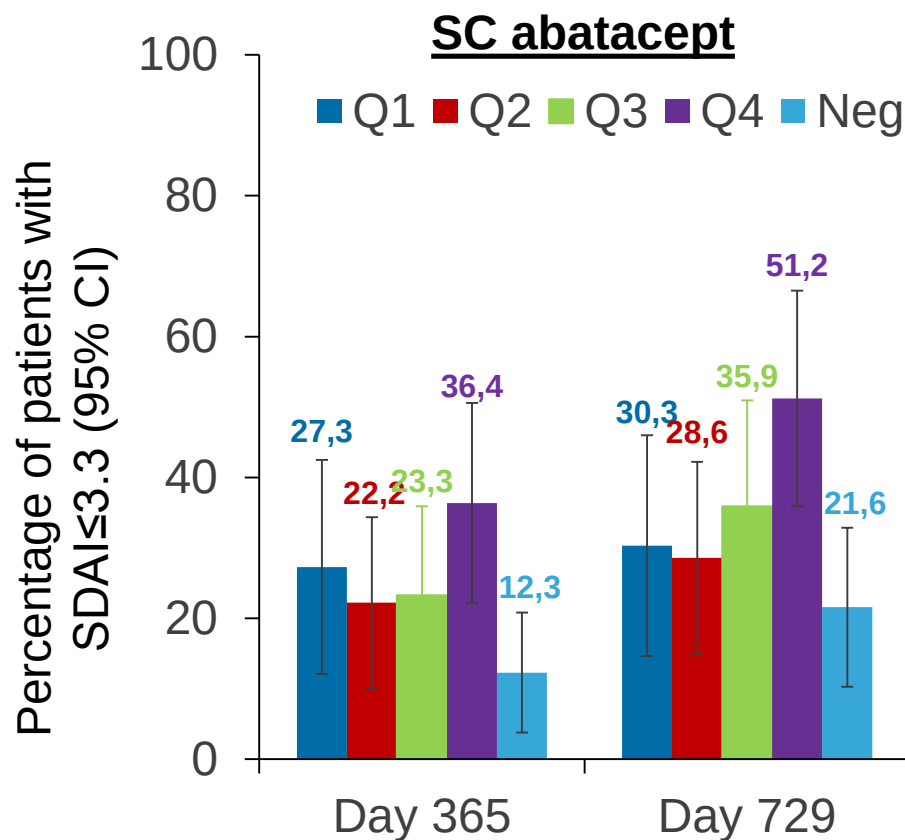
AMPLE
MTX-IR, SC abatacept vs. adalimumab



Ποσοστά ύφεσης κατά CDAI ως προς την κατανομή κατά CCP2-IgG



Ποσοστά ύφεσης κατά SDAI ως προς την κατανομή κατά CCP2-IgG



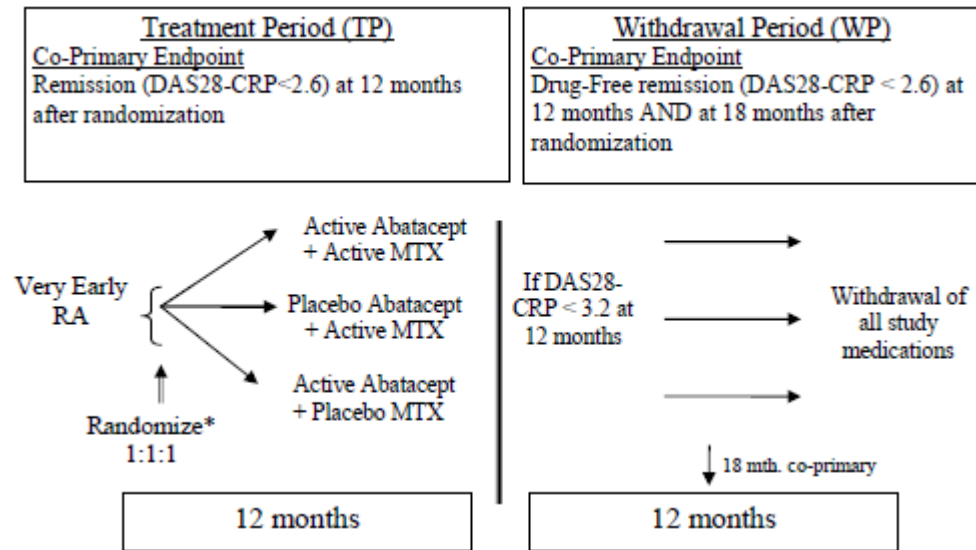
Ανάλυση των ACPA στην AVERT

AVERT
SC abatacept, MTX naïve

Samples tested at D1, D85, and D365

CCP-2 IgG
CCP-2 IgA
CCP-2 IgM
Vim 1–16
Vim 59–74
fibβ 36–52
fibα 27–43
Enolase
MBP

Study Design:



Patients

- Biologic-naïve
- MTX-naïve
- Disease less than 2 years, DAS28 (CRP) >3.2
- Anti-CCP2+

AVERT-Ανάλυση των ACPA ανταποκρίσεων

Ποσοστό οροθετικών ασθενών

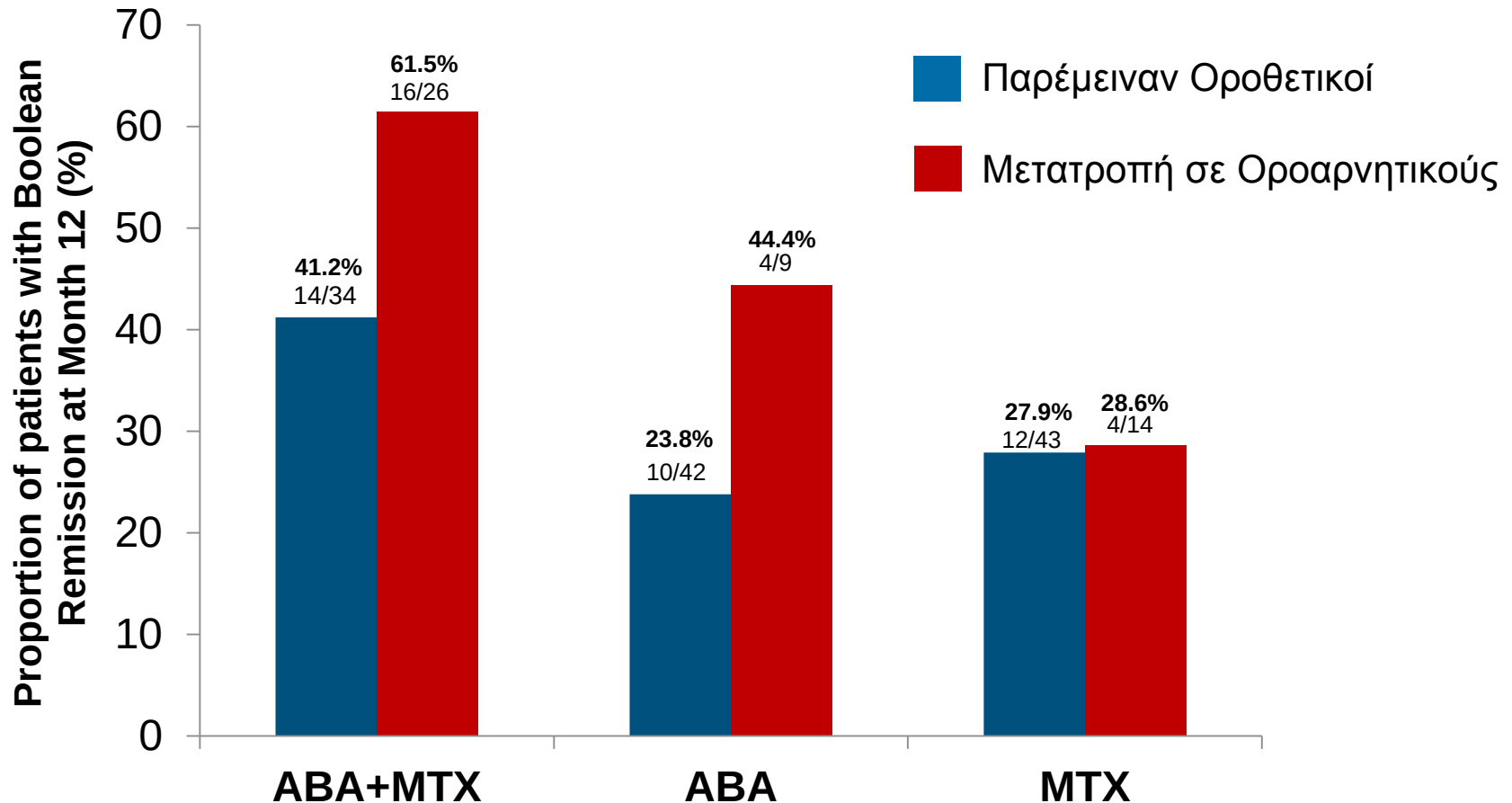
ACPA isotype	Study day	Abatacept + MTX n=118	Abatacept n=112	MTX n=113
		Baseline-positive patients, n/m (%)	Baseline-positive patients, n/m (%)	Baseline-positive patients, n/m (%)
IgG	1	113/113 (100)	106/106 (100)	108/108 (100)
	365	91/98 (92.9)	85/90 (94.4)	83/88 (94.3)
IgA	1	35/35 (100)	36/36 (100)	33/33 (100)
	365	19/31 (61.3)	26/31 (83.9)	20/27 (74.1)
IgM	1	66/66 (100)	62/62 (100)	72/72 (100)
	365	34/60 (56.7)	42/51 (82.4)	43/57 (75.4)

N=number of seropositive patients; m=number of patients with available data.

TWJ Huizinga, *et al.* ACR 2014. Poster presentation 1515.

AVERT-Ανάλυση των ACPA ανταποκρίσεων

Ποσοστά ύφεσης κατά Boolean σε ασθενείς με ή χωρίς ορομετατροπή στα IgM ACPA στις 365 μέρες σε σύγκριση με ασθενείς που παρέμειναν οροθετικοί



Δεδομένα σε πραγματικές συνθήκες

(μητρώα ασθενών και μελέτες παρατήρησης)

που συσχετίζουν την χορήγηση του abatacept με αυξημένη παραμονή στη θεραπεία, αυξημένη, αυξημένη αποτελεσματικότητα, μείωση των αυτοαντισωμάτων και ορομετατροπή των ασθενών

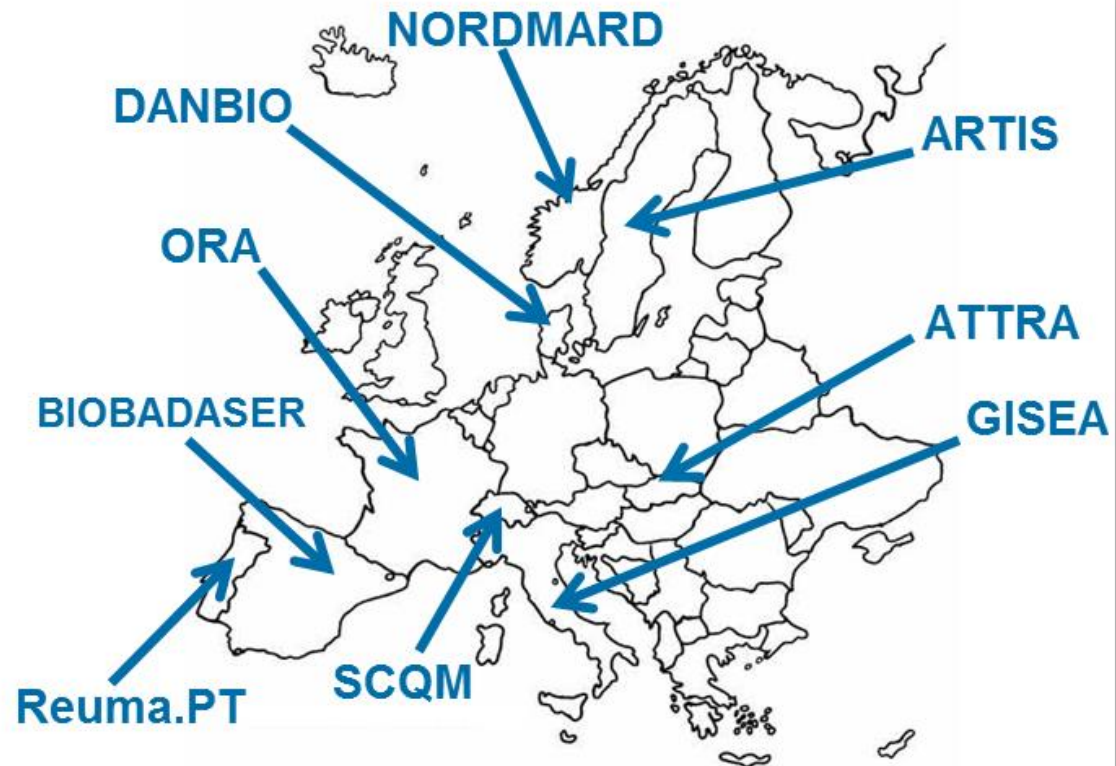
Δεδομένα πραγματικών συνθηκών με abatacept

Pan-ABA: Συγκεντρωτική ανάλυση 9 μητρώων (ΕΕ)

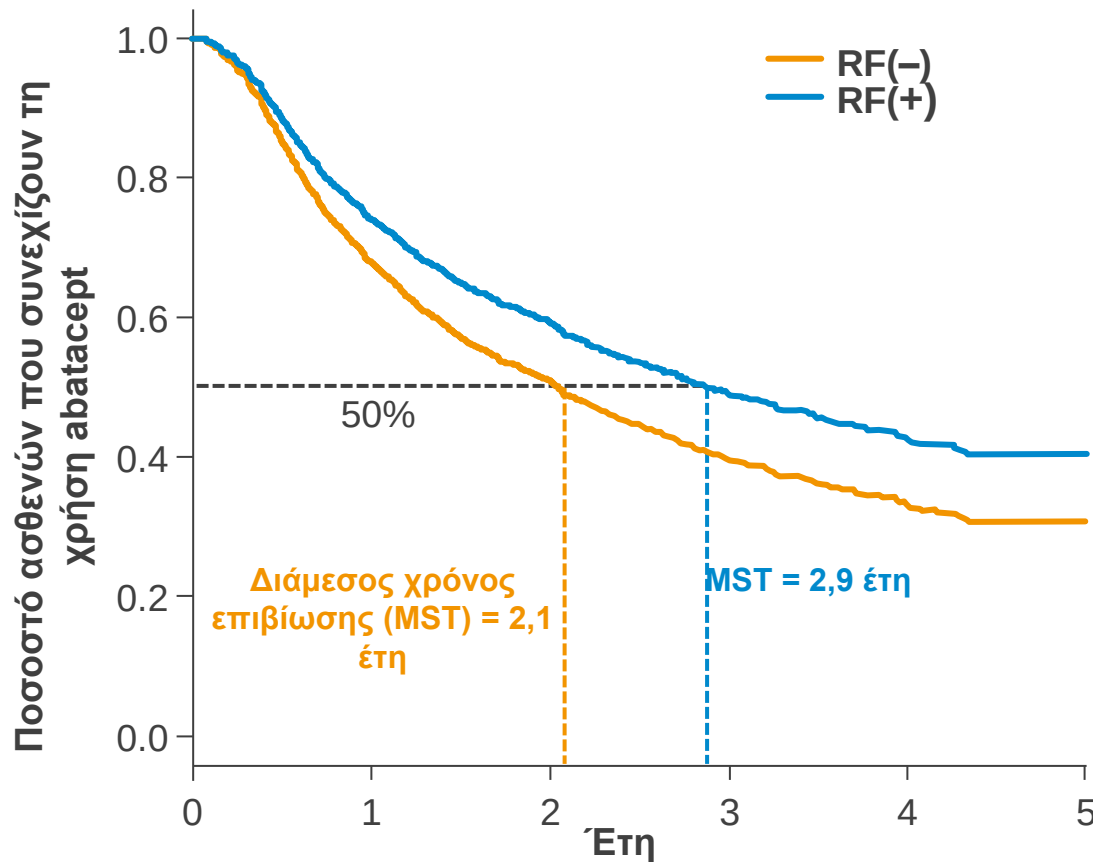
- 3461 ασθενείς (5475 ασθενείς-έτη)
- 85% είχαν λάβει προηγουμένως ≥ 1 βιολογικό παράγοντα

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:
Διατήρηση του abatacept

Συγκεντρωτική ανάλυση
9 μητρώων στην ΕΕ
– Pan-ABA



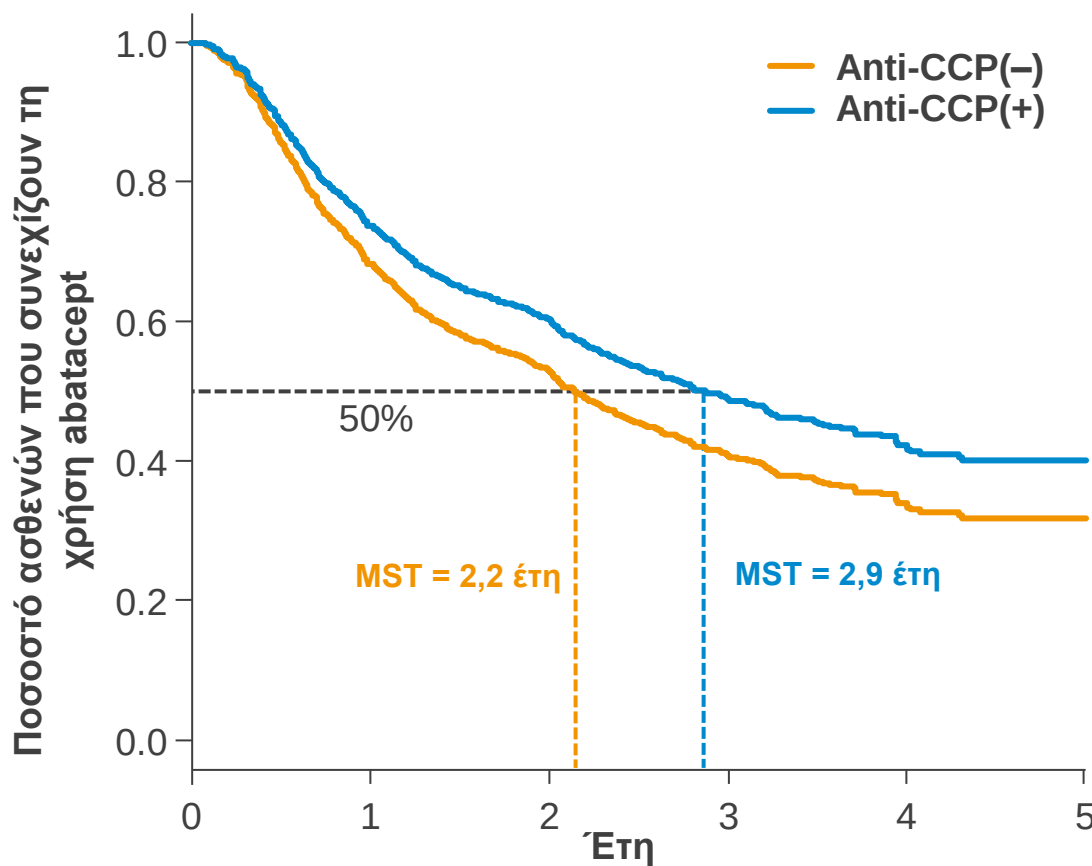
Σχέση ανάμεσα στη θετικότητα για RF και τη διατήρηση του abatacept



- Η κατάσταση RF(+) συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept
- Αναλογία κινδύνου για διακοπή του abatacept για οποιοδήποτε λόγο:
 - HR (95% CI) = 0,83 (0,73–0,94), p=0,004

n=2942 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με (4573 ασθενείς-έτη [PY] παρακολούθησης). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση ελήφθη υπόψη η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός των προηγούμενων bDMARD, η αρχική DAS28, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και η ταυτόχρονη λήψη συνθετικού DMARD. HR, αναλογία κινδύνου. RF, ρευματοειδής παράγοντας. MST, διάμεσος χρόνος επιβίωσης.

Σχέση ανάμεσα στη θετικότητα για anti-CCP και τη διατήρηση του abatacept

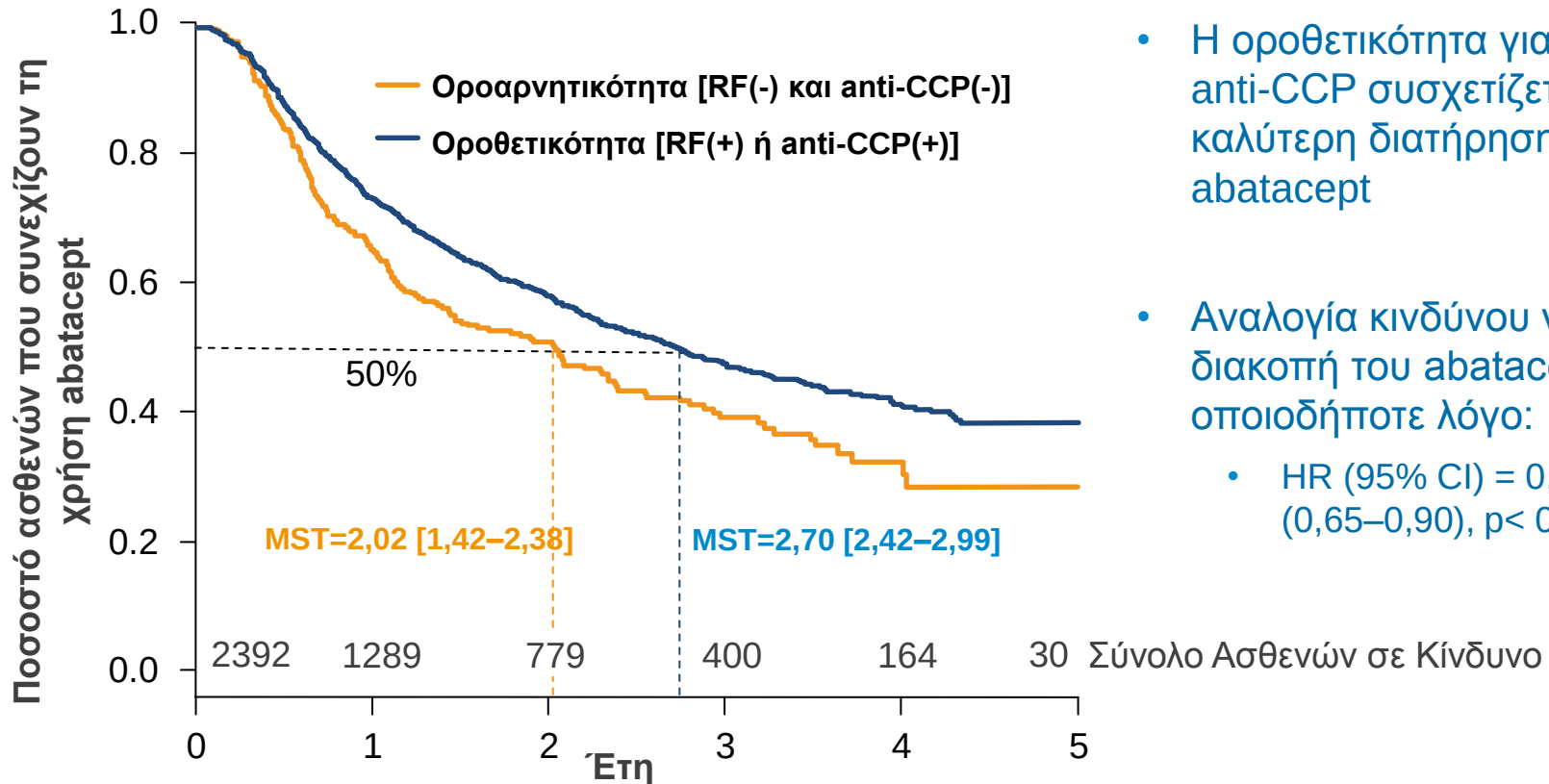


- Η κατάσταση Anti-CCP(+) συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept
- Αναλογία κινδύνου για διακοπή του abatacept για οποιοδήποτε λόγο:
 - HR (95% CI) = 0,79 (0,69–0,92), p=0,002

n=2942 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με (4573 ασθενείς-έτη [PY] παρακολούθησης). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση ελήφθη υπόψη η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός των προηγούμενων bDMARD, η αρχική DAS28, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και η ταυτόχρονη λήψη συνθετικού DMARD. CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίο. CI, διάστημα εμπιστοσύνης. MST, διάμεσος χρόνος επιβίωσης.

RF(+) ή anti-CCP(+) έναντι RF(-) και anti-CCP(-):

Διατήρηση οροθετικότητας έναντι οροαρνητικότητας

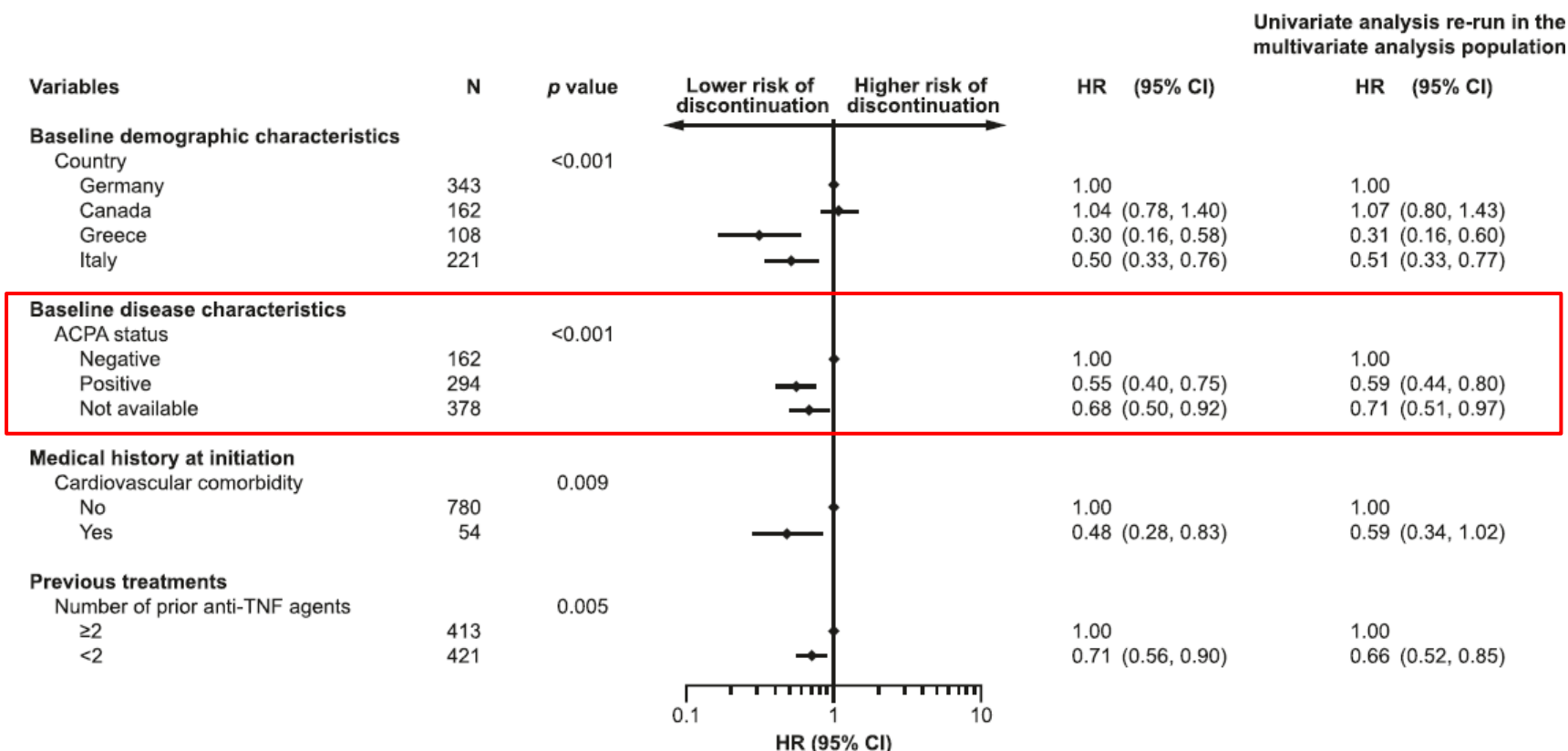


- Η οροθετικότητα για RF ή anti-CCP συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση του abatacept
- Αναλογία κινδύνου για διακοπή του abatacept για οποιοδήποτε λόγο:
 - HR (95% CI) = 0,76 (0,65–0,90), $p < 0,001$

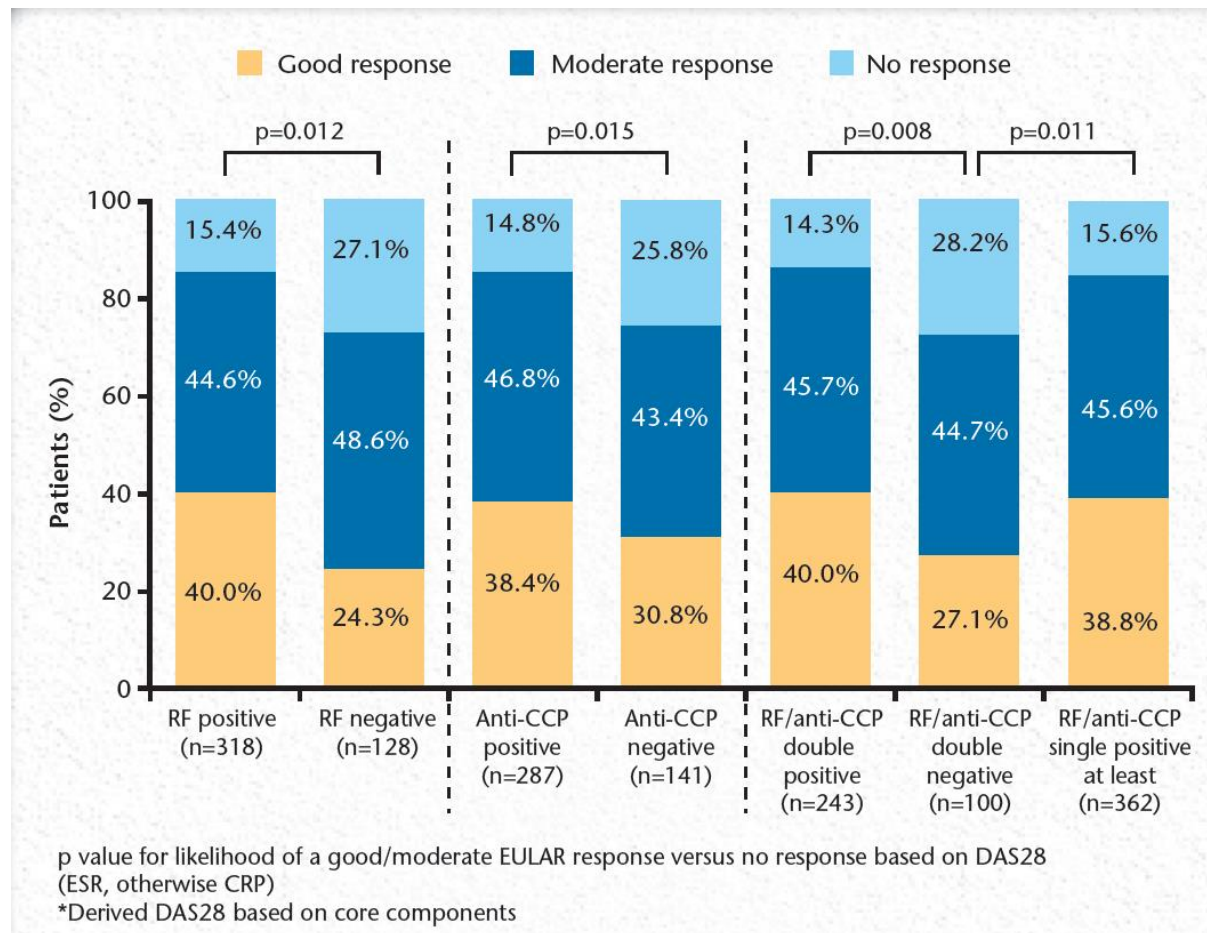
CCP, κυκλικό κίτρουλλινωμένο πεπτιδίο. HR, αναλογία κινδύνου. RF, ρευματοειδής παράγοντας. MST, διάμεσος χρόνος επιβίωσης.

Προγνωστικοί δείκτες παραμονής στη θεραπεία με IV abatacept σε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον ένα βιολογικό

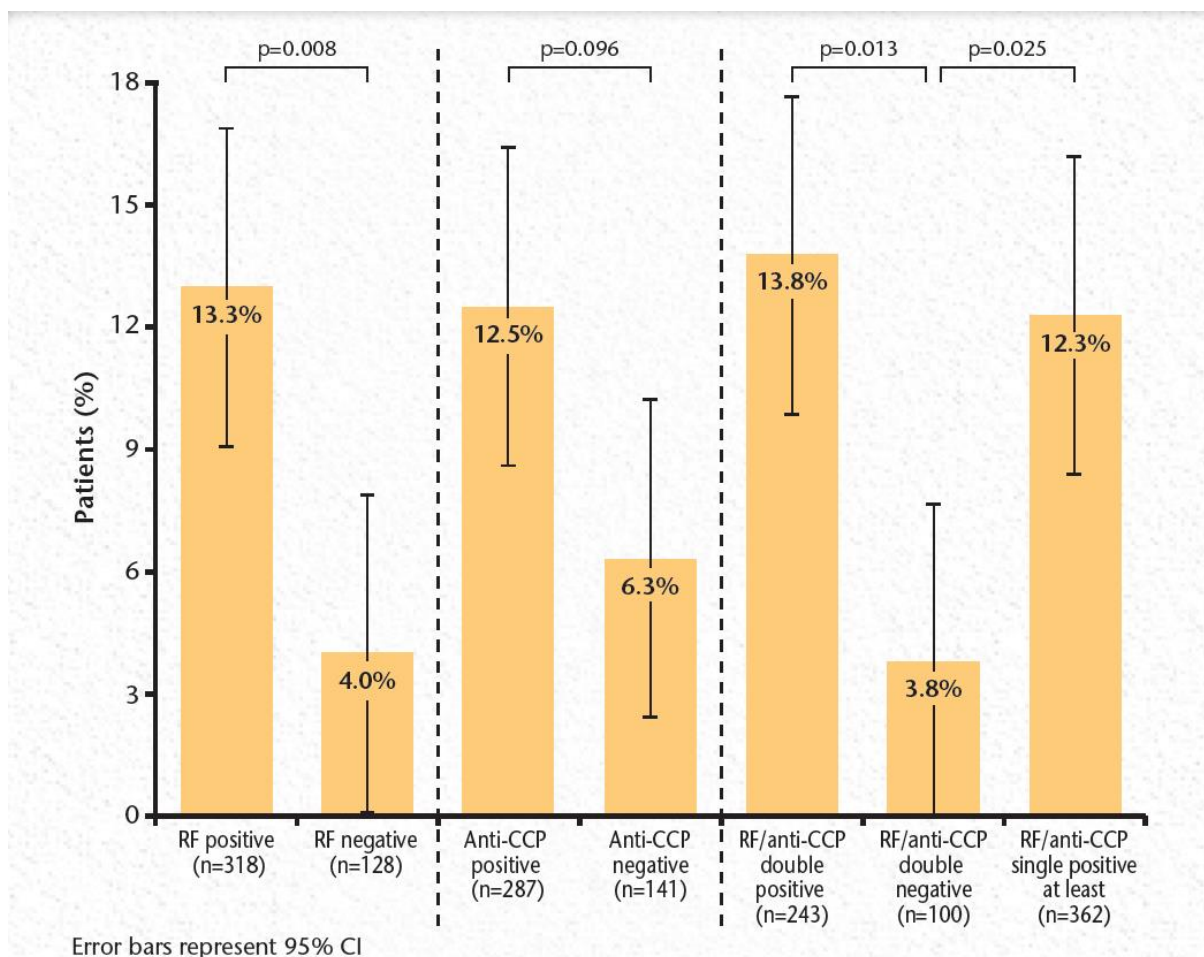
Πολυπαραγοντική ανάλυση σε ασθενείς (n=834) που είχαν αποτύχει τουλάχιστον σε ένα βιολογικό και έλαβαν IV abatacept



Ανταποκρίσεις κατά EULAR του abatacept σε bionaive ασθενείς στους 6 μήνες θεραπείας



Ύφεση κατά Boolean στους 6 μήνες θεραπεία με abatacept σε bionaive ασθενείς



Συμπεράσματα

- Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης και μητρώα ασθενών έδειξαν ότι
 - Η παρουσία αυτοαντισωμάτων σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και παραμονής στη θεραπεία με abatacept
 - Το abatacept επιτυγχάνει μείωση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων έναντι της MTX ή των anti-TNFs
 - Το abatacept επιτυγχάνει μεγαλύτερα ποσοστά ορομετατροπής ασθενών σε σύγκριση με την MTX ή τους anti-TNFs
 - Η μείωση των αυτοαντισωμάτων και η ορομετατροπή φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία και μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη της νόσου



ευχαριστώ!

Email: jimdaoussis@hotmail.com