



4<sup>ο</sup> ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

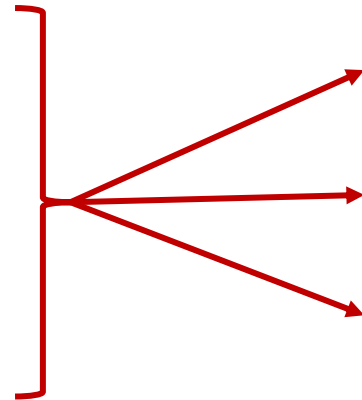
---

Βιολογικά (bDMARDs) και στοχευμένα συνθετικά (tsDMARDs)  
νοσοτροποποιητικά φάρμακα στη θεραπεία της ρευματοειδούς  
αρθρίτιδας

*Κυριακή Μποκή*  
*Μετροπόλιταν General*  
*Αθήνα 17-9-2022*

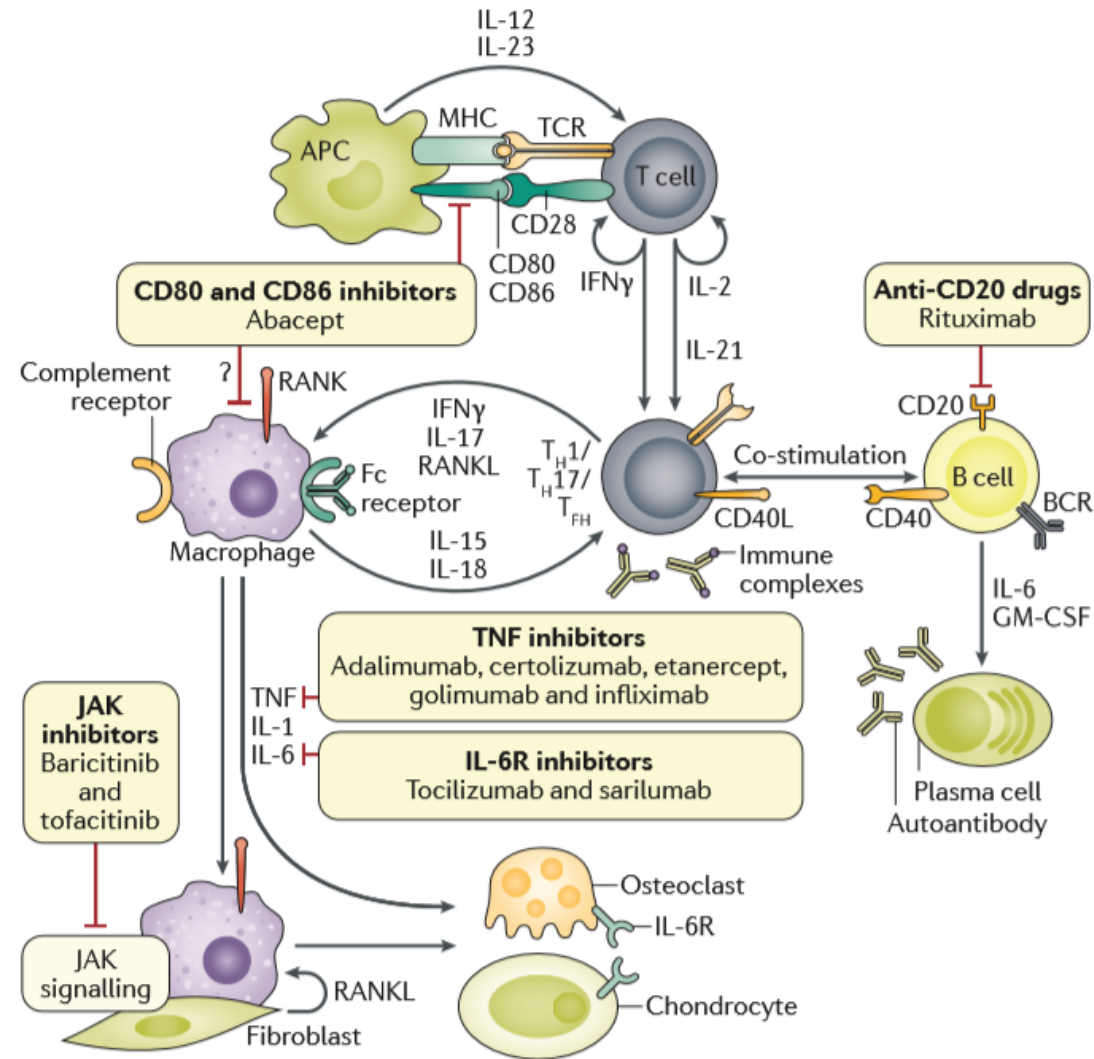
# Περιγραφή ομιλίας

- Βιολογικά DMARDs
- Στοχευμένα συνθετικά DMARDs



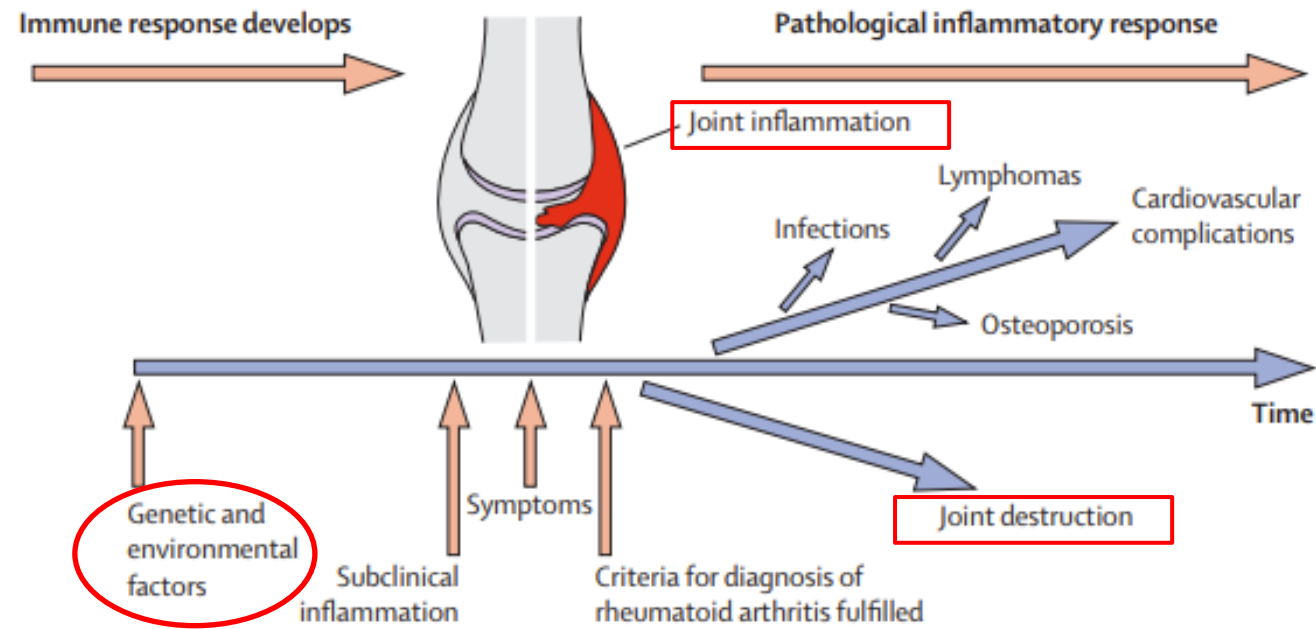
- Τρόπος δράσης
- Αποτελεσματικότητα
- Ασφάλεια

# Βιολογικοί παράγοντες & στοχευμένα συνθετικά στη ΡΑ

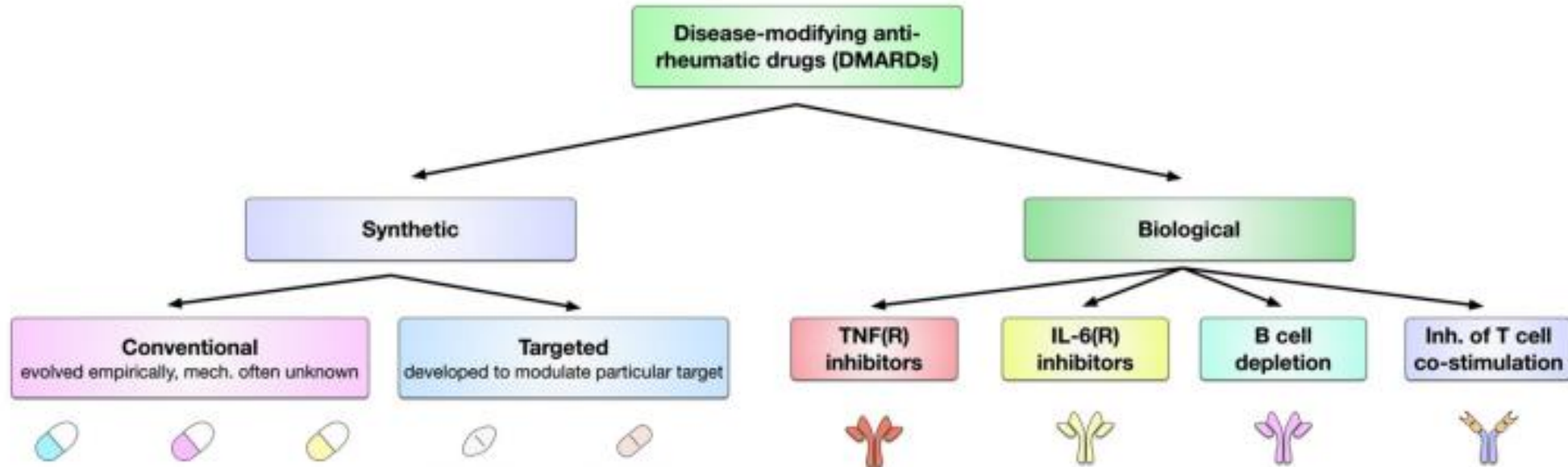


Στόχευση συγκεκριμένων μοριακών μηχανισμών

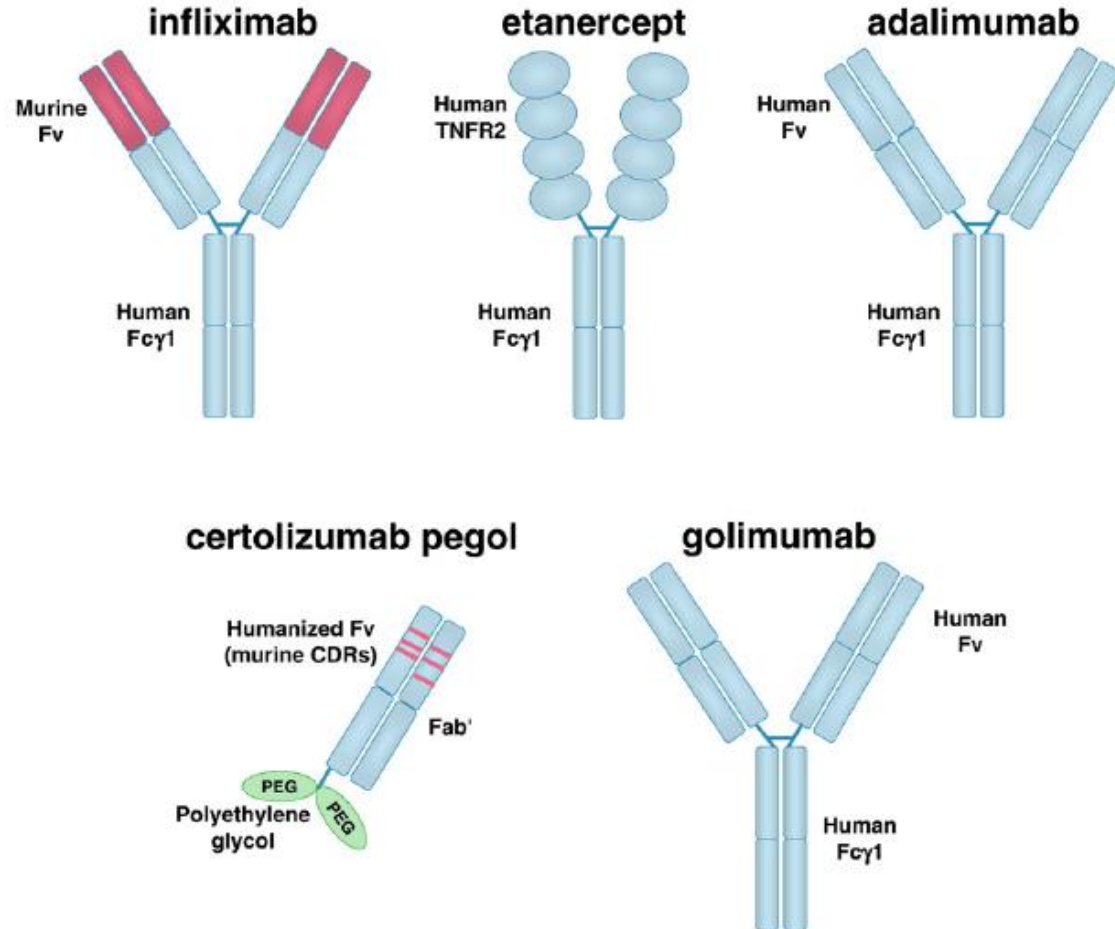
# ΡΑ: Συστηματική νόσος



# Ταξινόμηση DMARDs

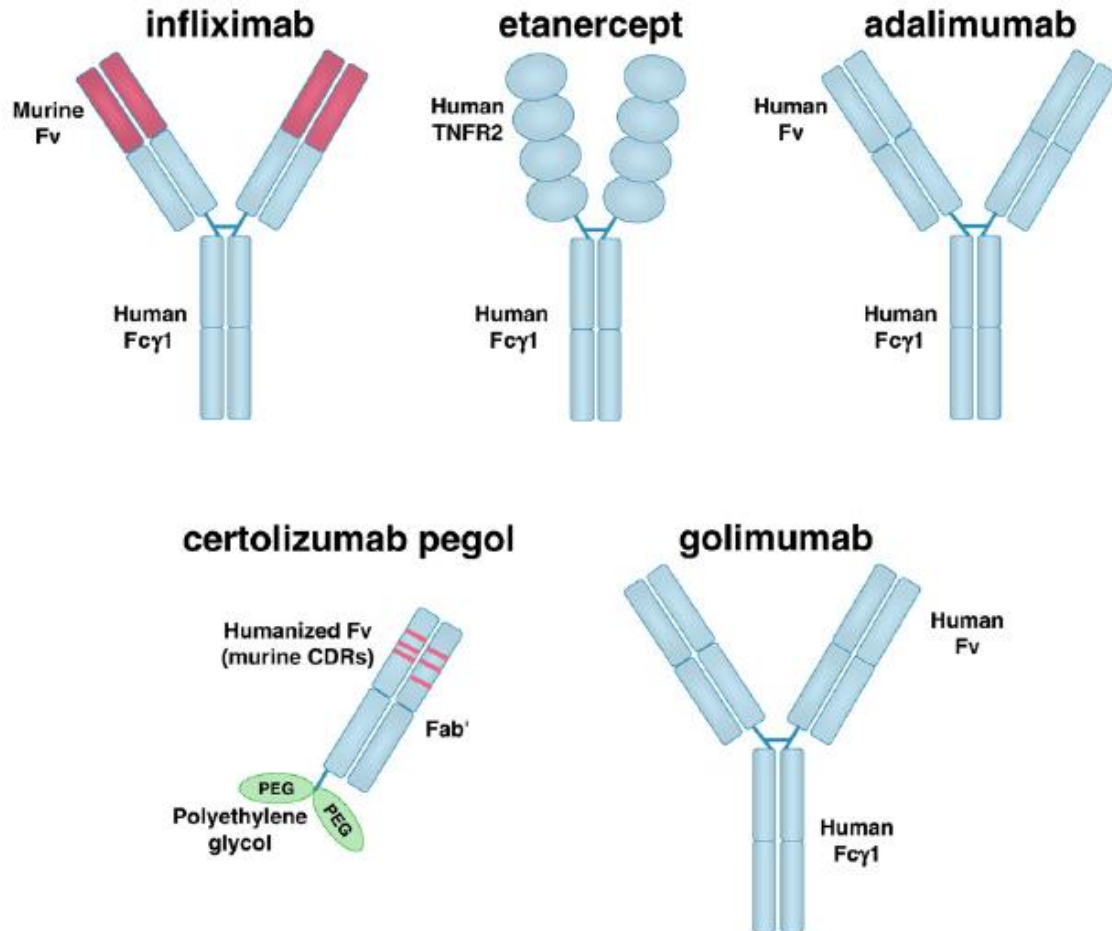


# Αντι-TNFα παράγοντες στη ΡΑ



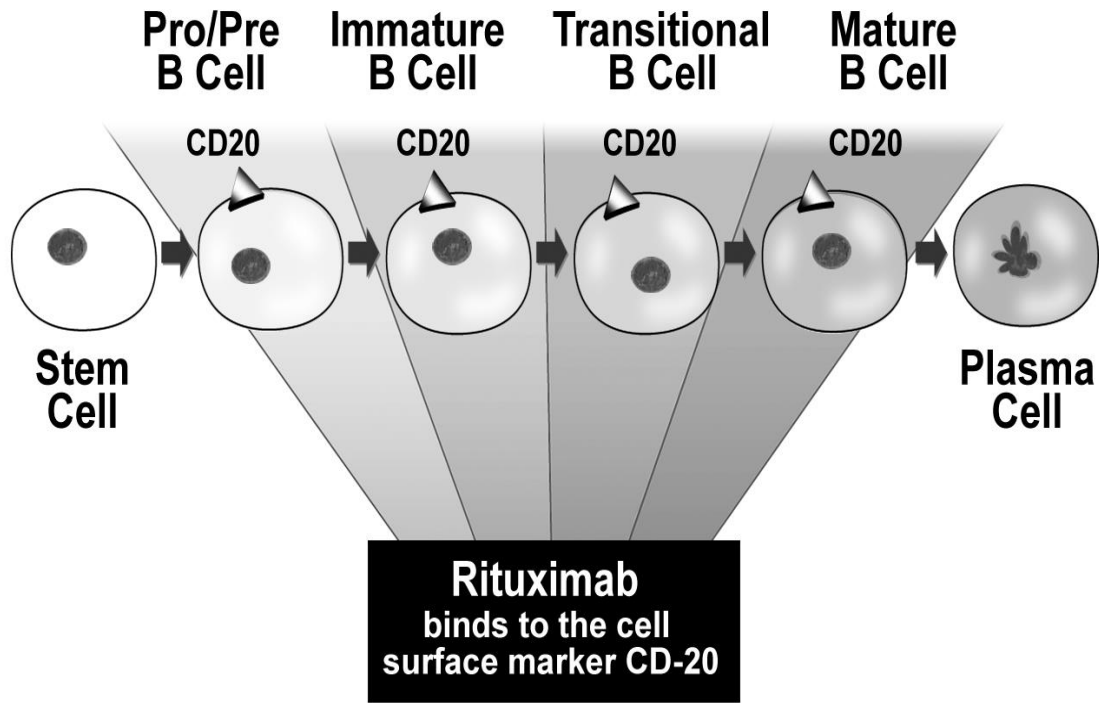
- Ανταγωνίζονται τον TNFα
- Η 1<sup>η</sup> ομάδα βιολογικών παραγόντων από το 1998 - 2002 - 2009
- Μεγάλη κλινική εμπειρία
- Πολλαπλές ενδείξεις (ΑΣ, ΨΑ, JRA, ΙΦΝΕ, Ραγοειδίτιδα, Ιδραδενίτιδα)
- Γνωστό προφίλ ασφάλειας

# Αντι-TNFα παράγοντες στη ΡΑ



- Infliximab: Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (IV 3-5mg/kg ΣΒ ανά 8 εβδομάδες)
  - Etanercept SC 50mg/w
  - Adalimumab SC 40mg/eow
  - Certolizumab: Εξανθρωποποιημένο με το Fc πεγκυλιωμένο) SC 200mg/eow
  - Golimumab SC 50mg/m
  - Συγχορήγηση με MTX
  - Έλεγχος για TB - HBV - HCV
- Απομυελινωτική νόσο ή Νεοπλασίες ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

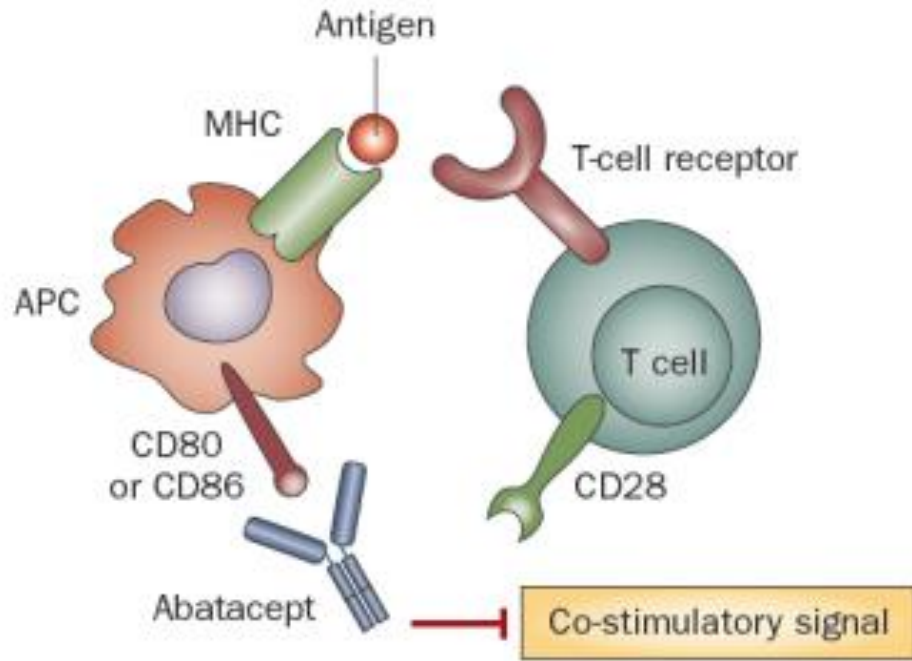
# RITUXIMAB στη ΡΑ: Εξάλειψη Β λεμφοκυττάρων



- Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20
- Αρχικά 2<sup>η</sup> γραμμής θεραπεία, μετά θεραπευτική αποτυχία σε αντι-TNF
- Καλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα σε RF (+) και αντι-CCP (+)
- Προηγούμενη εμπειρία από την Αιματολογία
- Δοσολογικό σχήμα: IV ανά 6 μήνες
- Έλεγχος για TB - HBV - Ανοσοσφαιρίνες
- Ασφάλεια: αντιδράσεις κατά την 1<sup>η</sup> έγχυση
  - Λευκοεγκεφαλοπάθεια
  - Ουδετεροπενία\*

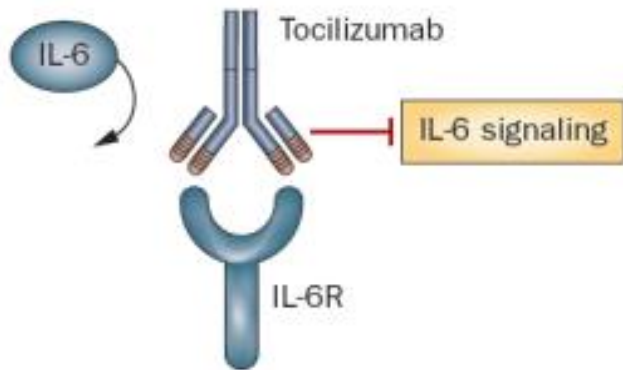


# ΑΒΑΤΑCEPT στη ΡΑ: Σταματά την επικοινωνία APC και T λεμφοκυττάρου

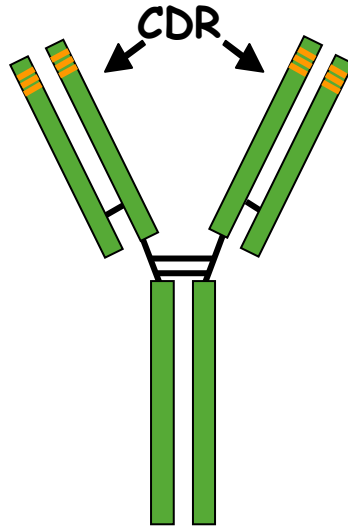


- Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης CTLA4-IG
- Εκλεκτικός αναστολέας της συνδιέγερσης
- Μακροχρόνια εμπειρία
- Χωρίς μείζονα προβλήματα ασφάλειας
- Δοσολογικό σχήμα: IV 10mg/kg ΣΒ ανά μήνα ή SC 125mg/ανά εβδομάδα
- Συγχορήγηση με MTX

# TOCILIZUMAB στη ΡΑ: Ανταγωνίζεται την IL-6



## HUMANISED

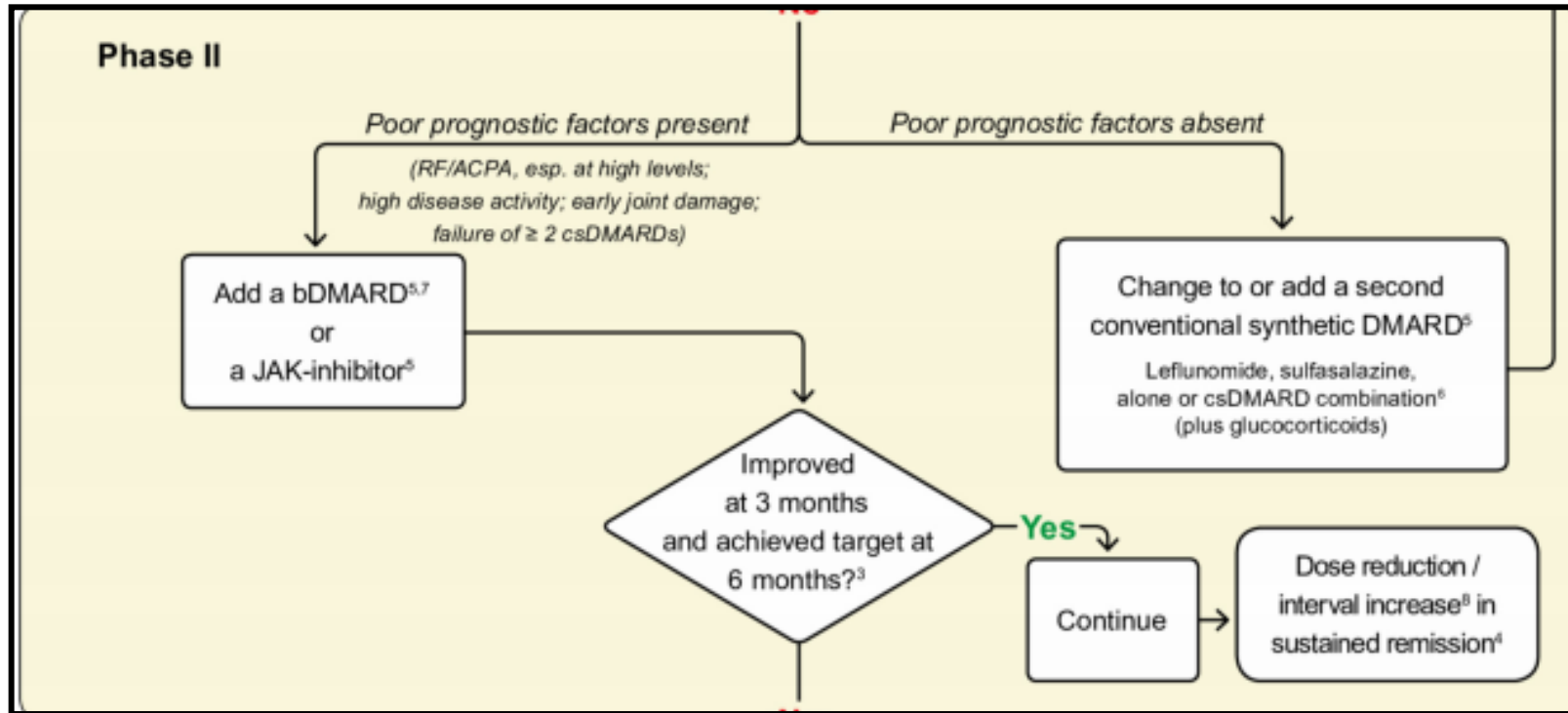


- Εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-6
- Μπορεί να χορηγηθεί και ως μονοθεραπεία (χωρίς MTX)
- Βελτίωση συστηματικών εκδηλώσεων, αναιμία, κόπωση
- ↓↓↓CRP
- Ασφάλεια: ↑ALT/AST/Chol/LDL - ↓WBC (παροδική), εξάνθημα, στοματίτιδα, εκκολπωματίτιδα\*
- Δοσολογικό σχήμα: IV 8mg/kg ΣΒ ανά μήνα ή SC ανά 162mg/εβδομάδα

# Έλεγχος προ ενάρξεως Θεραπείας

ΤΒ	Mantoux/Quantiferron Ro θώρακος
HBV	HBsAg Anti-HBc Anti-HBs
HCV	Anti-HCV
Εμβολιασμοί	Γρίππη / Πνευμονιόκοκκος
Καρδιακή ανεπάρκεια	Επί κλινικών ενδείξεων
Απομυελινωτική νόσος	>>
Νεοπλασίες	>>
Προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών**	

# EULAR 2019: Θεραπευτικός αλγόριθμος RA



Αποτελεσματικότητα

# Κριτήρια ACR Θεραπευτικής απάντησης ACR20/ACR50/ACR70

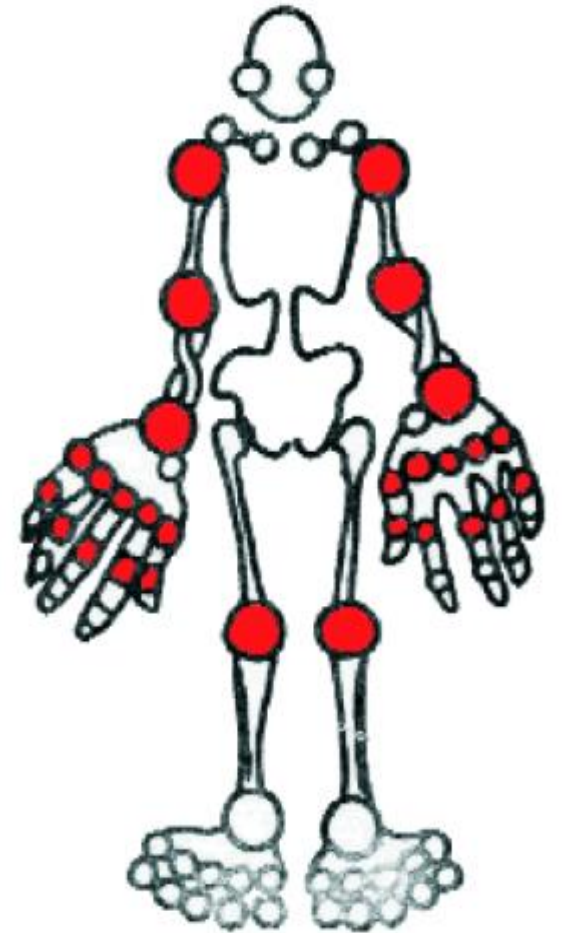
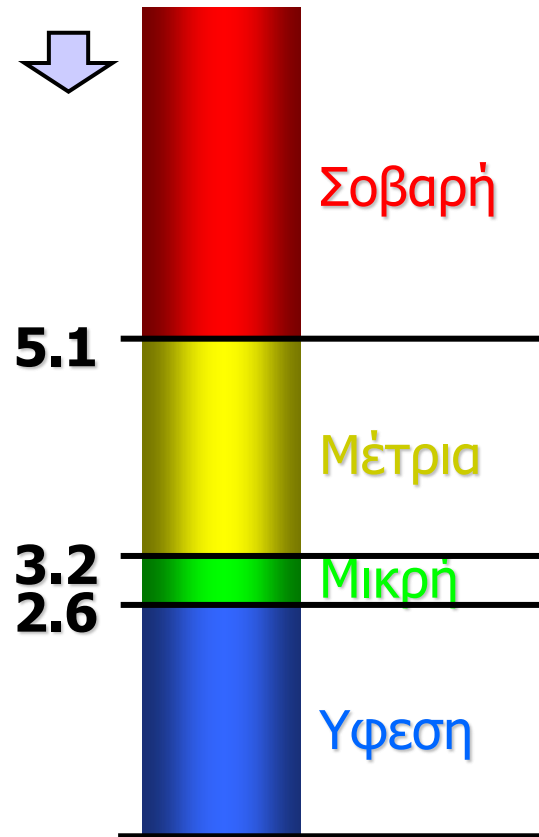
ACR20  $\geq$  20% βελτίωση

- σε επώδυνες αρθρώσεις (TJC) και
- σε οίδηματώδεις αρθρώσεις (SJC) και
- σε τουλάχιστον 3 από τα ακόλουθα:
  - Εκτίμηση πόνου από τον ασθενή
  - Σφαιρική εκτίμηση ενεργότητας νόσου (από τον ασθενή)
  - Σφαιρική εκτίμηση ενεργότητας νόσου (από τον ιατρό)
  - Εκτίμηση από τον ασθενή της λειτουργικής ικανότητας (HAQ)
  - Πρωτεΐνες οξείας φάσεως:
    - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
    - Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ)

# DAS28: Ενεργότητα νόσου

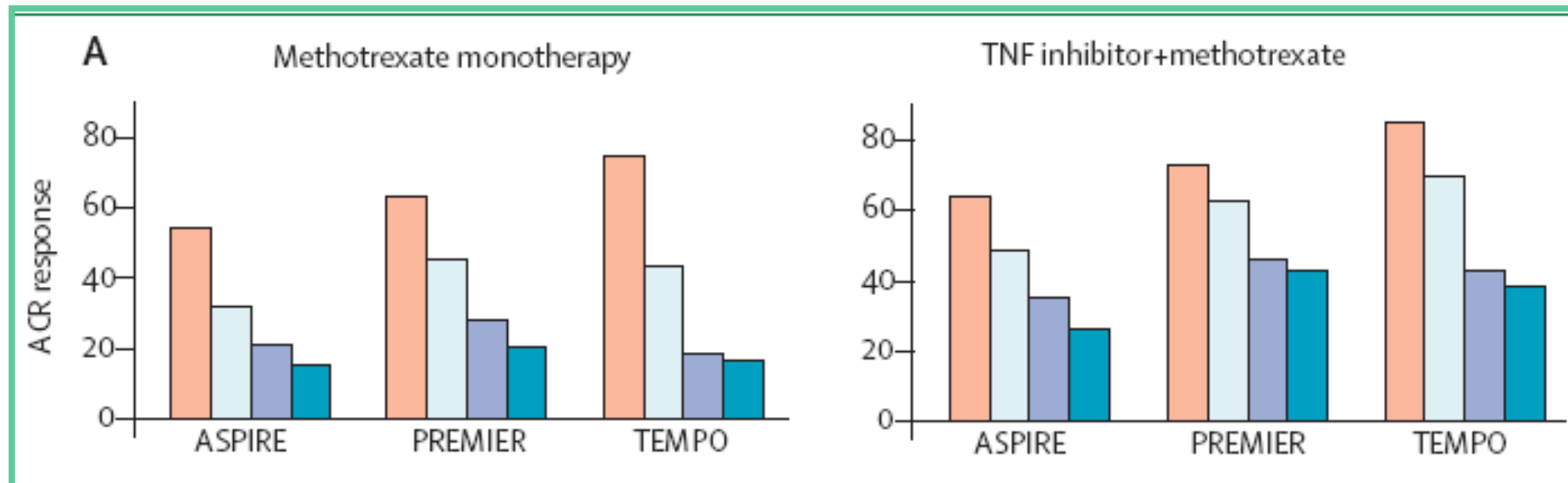
- Αριθμός επώδυνων αρθρώσεων
- Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων
- ΤΚΕ (mm/h)
- Γενική κατάσταση υγείας (VAS)

Δείκτης



$$\text{DAS 28 (4μεταβλητές)} = 0,56 * \text{TE28} + 0,28 * \text{SW28} + 0,7 * \text{ESR} + 0,014 * \text{GH}$$

# Βιολογικοί παράγοντες: Αποτελεσματικότητα



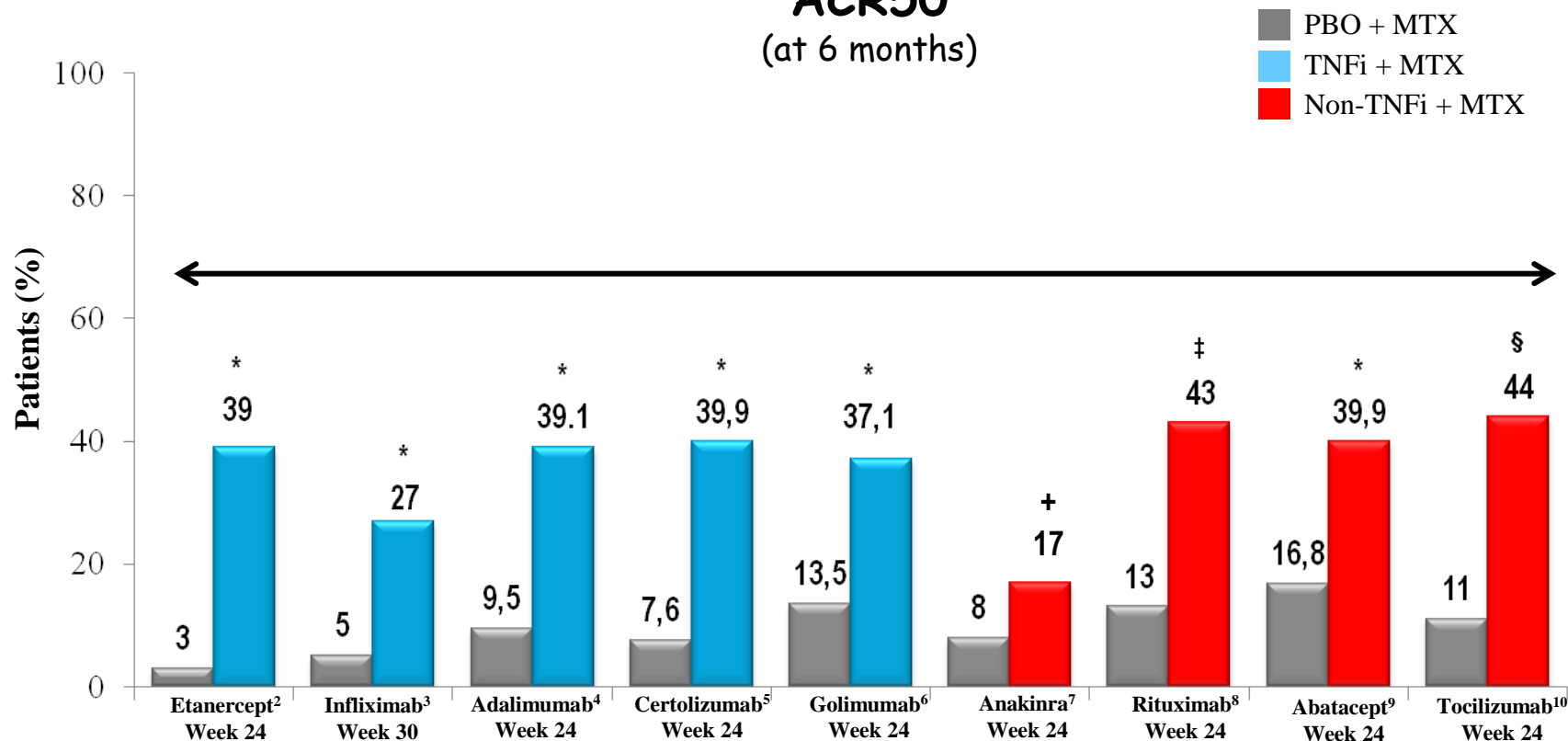


# Βιολογικοί παράγοντες: Αποτελεσματικότητα

NOT HEAD TO HEAD

MTX-IR

ACR50  
(at 6 months)

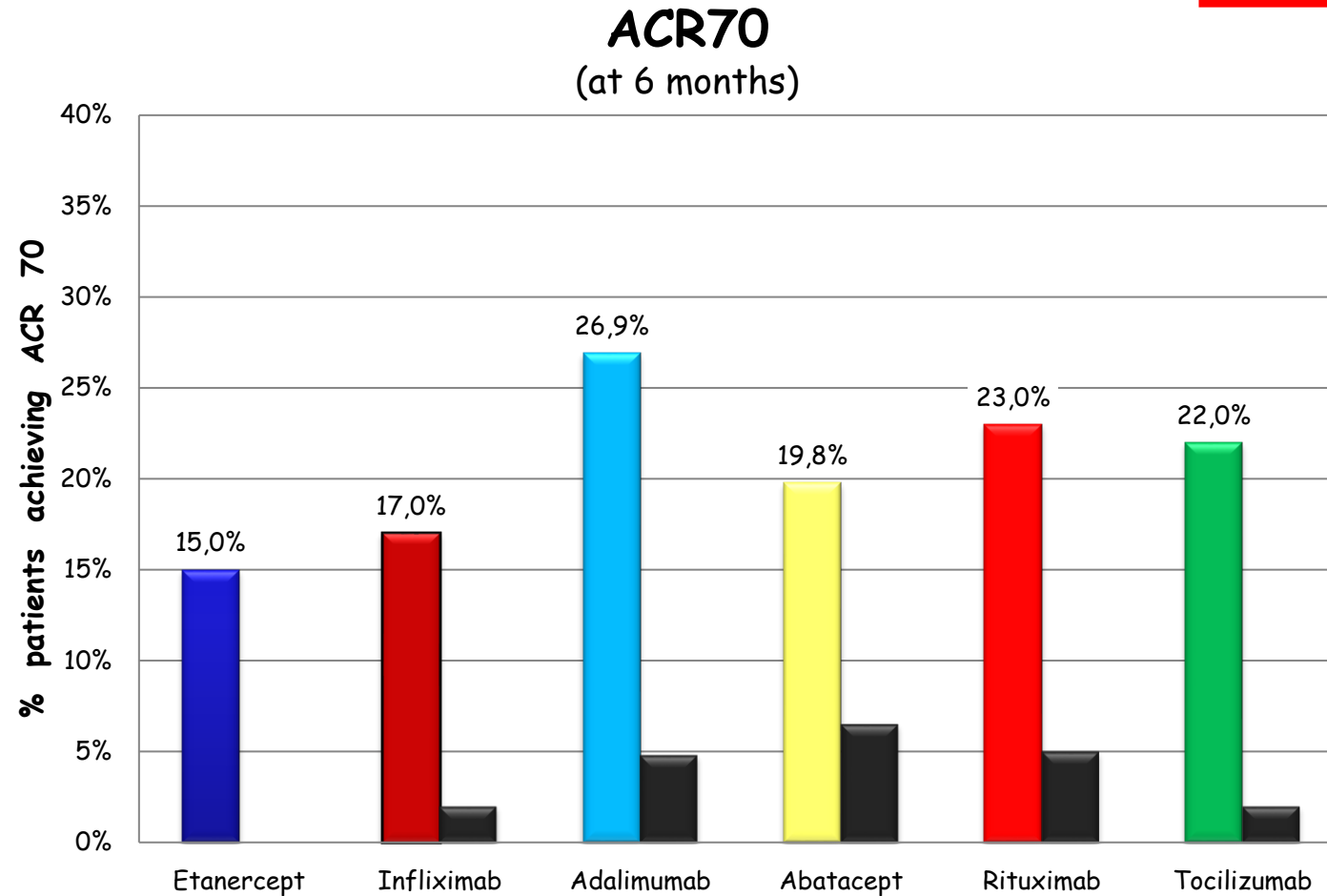


\* $p < 0.001$ ; † $p < 0.01$ ; ‡ $p = 0.005$ ; § $p < 0.0001$ .

1. Burmester GR et al. *Rheumatology*. 2013;10(2):77-88. 2. Weinblatt ME et al. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-259. 3. Maini R et al. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-1939. 4. Keystone EC et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400-1411. 5. Keystone E et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319-3329. 6. Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789-796. 7. Cohen S et al. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068. 8. Edwards JCW et al. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581. 9. Kremer JM et al. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865-876. 10. Smolen JS et al. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997.

# Βιολογικοί παράγοντες: Αποτελεσματικότητα

MTX-IR



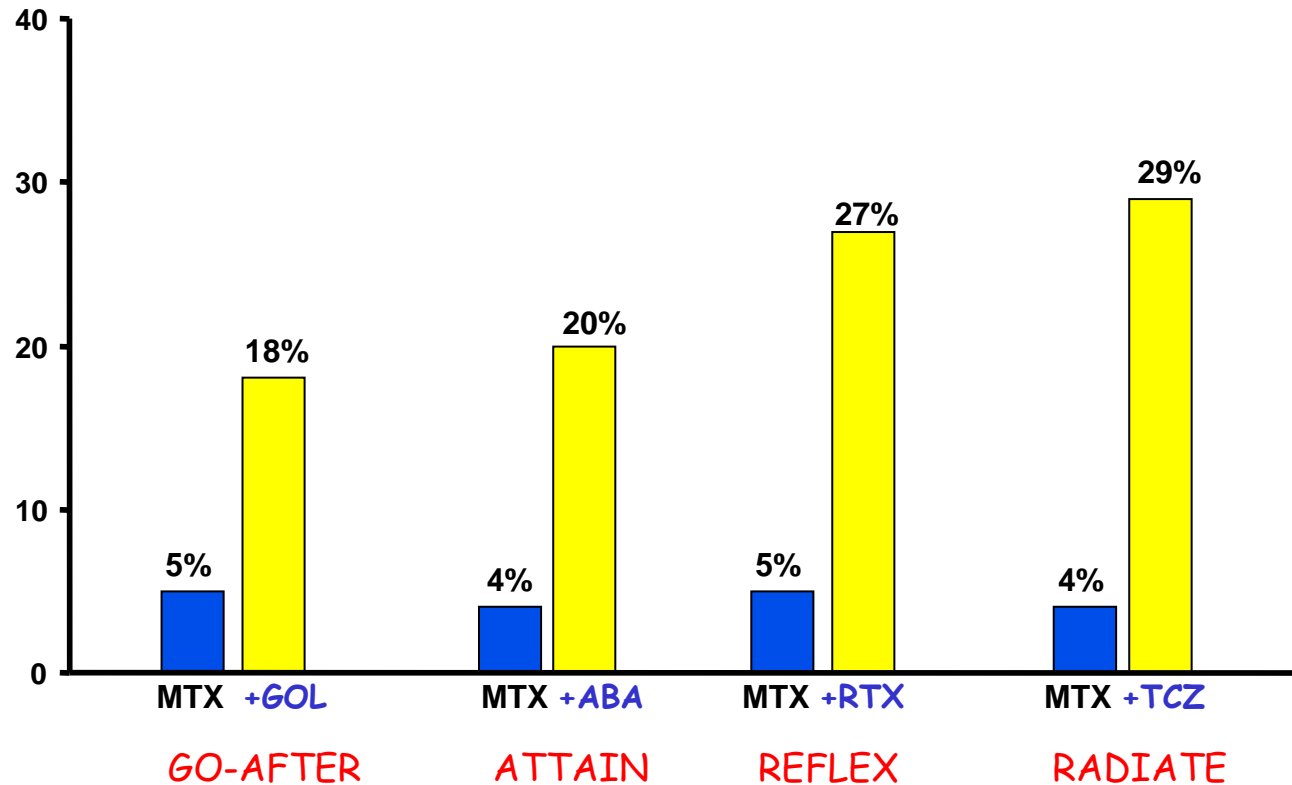
Weinblatt et al. NEJM 1999, Lipsky et al. NEJM 2000  
Weinblatt et al. Arthritis Rheum 2003, Kremer et al. Ann Intern Med 2006  
Edwards et al. NEJM 2004, Smolen et al. Lancet 2008

# Βιολογικοί παράγοντες: Αποτελεσματικότητα

Τυχαιοποιημένες μελέτες

TNF-IR

ACR50  
(at 6 months)



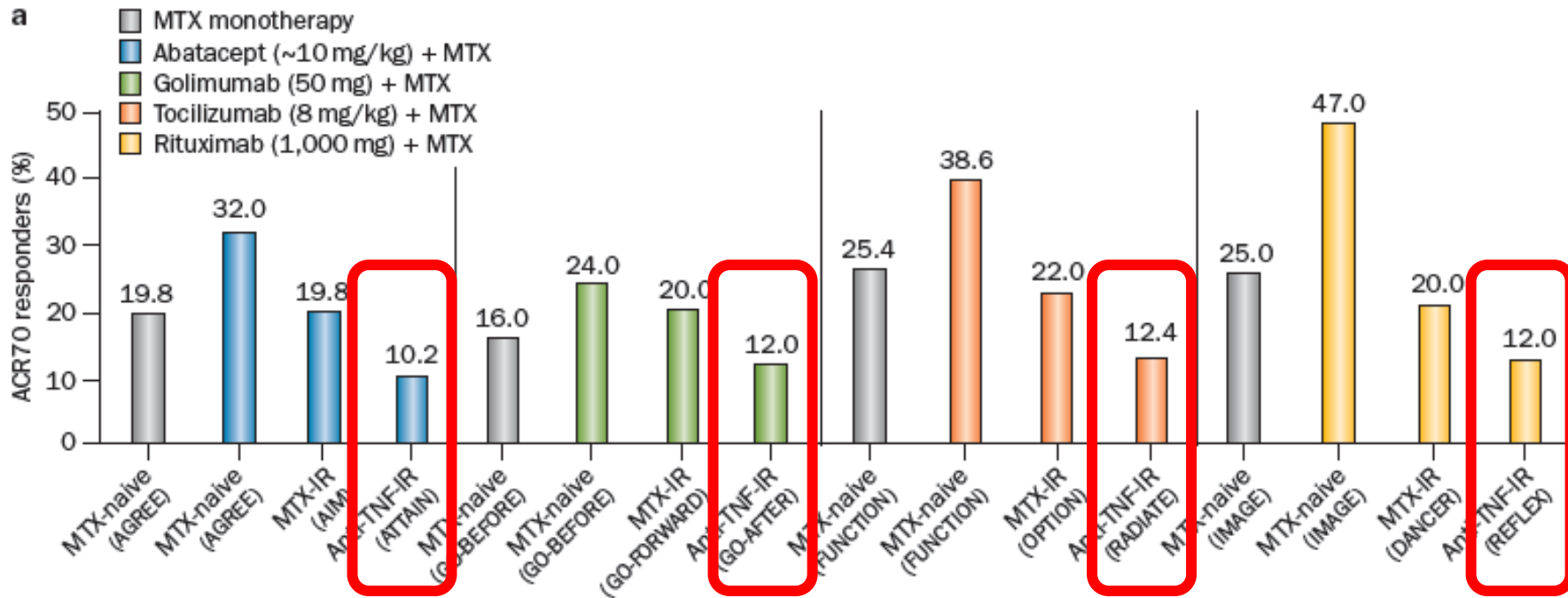
Smolen JS et al. *The Lancet* 2009  
Genovese MC et al. *NEJM* 2005  
Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2006  
Emery P et al. *Ann Rheum Dis* 2008

# Βιολογικοί παράγοντες: Αποτελεσματικότητα

Τυχαιοποιημένες μελέτες

TNF-IR

ACR70 responders



# Ασφάλεια στη χορήγηση βιολογικών παραγόντων

Λοιμώξεις\*\*

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Νεοπλασίες: δέρμα, λεμφώματα?

Προσβολή ΚΝΣ: απομυελίνωση, λευκοεγκεφαλοπάθεια

Ουδετεροπενία\*

↑λιπίδια, ηπατοτοξικότητα\*

Επαγωγή αυτοαντισωμάτων, Ψωριασιόμορφο εξάνθημα

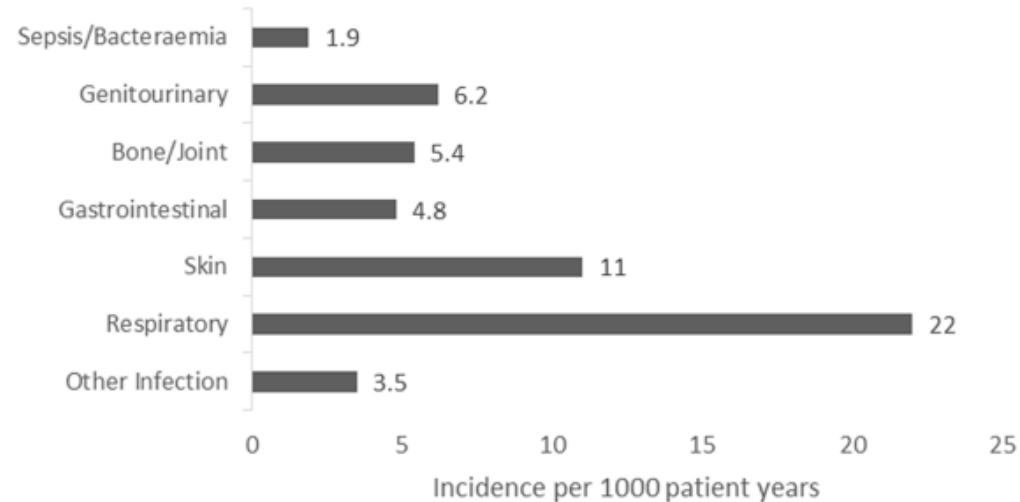
Μειωμένη ή αργοπορημένη απάντηση εμβολίων

# Σοβαρές λοιμώξεις - ΡΑ

Οι ασθενείς με ΡΑ έχουν 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων

BSRBR-RA

N=19282 patients  
46771 patient-years



8% των ΡΑ ασθενών νοσηλεύονται/έτος λόγω λοιμώξεων

# Παράγοντες που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές λοιμώξεις

Ηλικία > 60 ετών

Χ.Α.Π., Χ.Ν.Α.

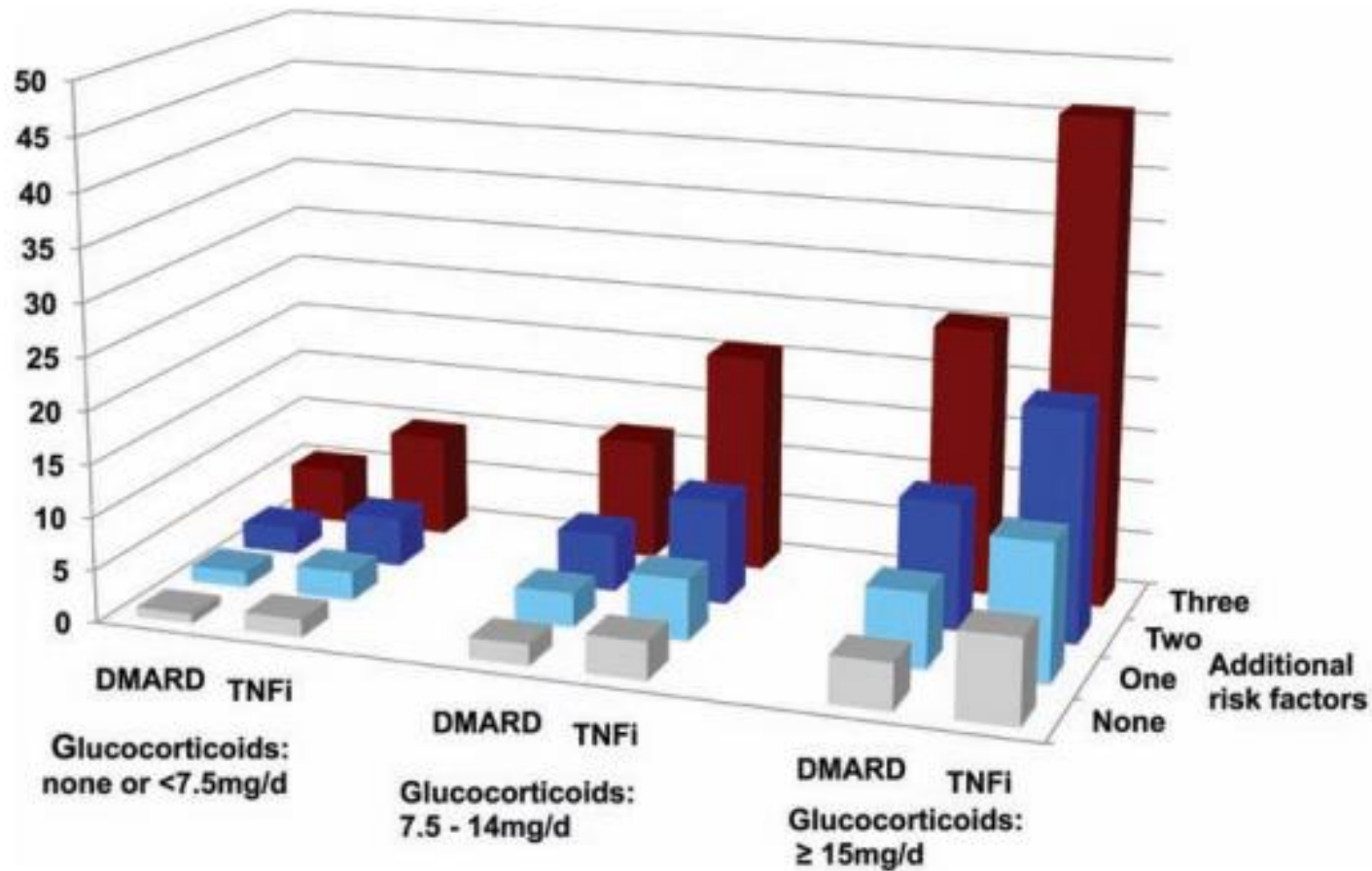
↑ Ενεργότητα νόσου

↓ ΗΑQ

Ιστορικό σοβαρών

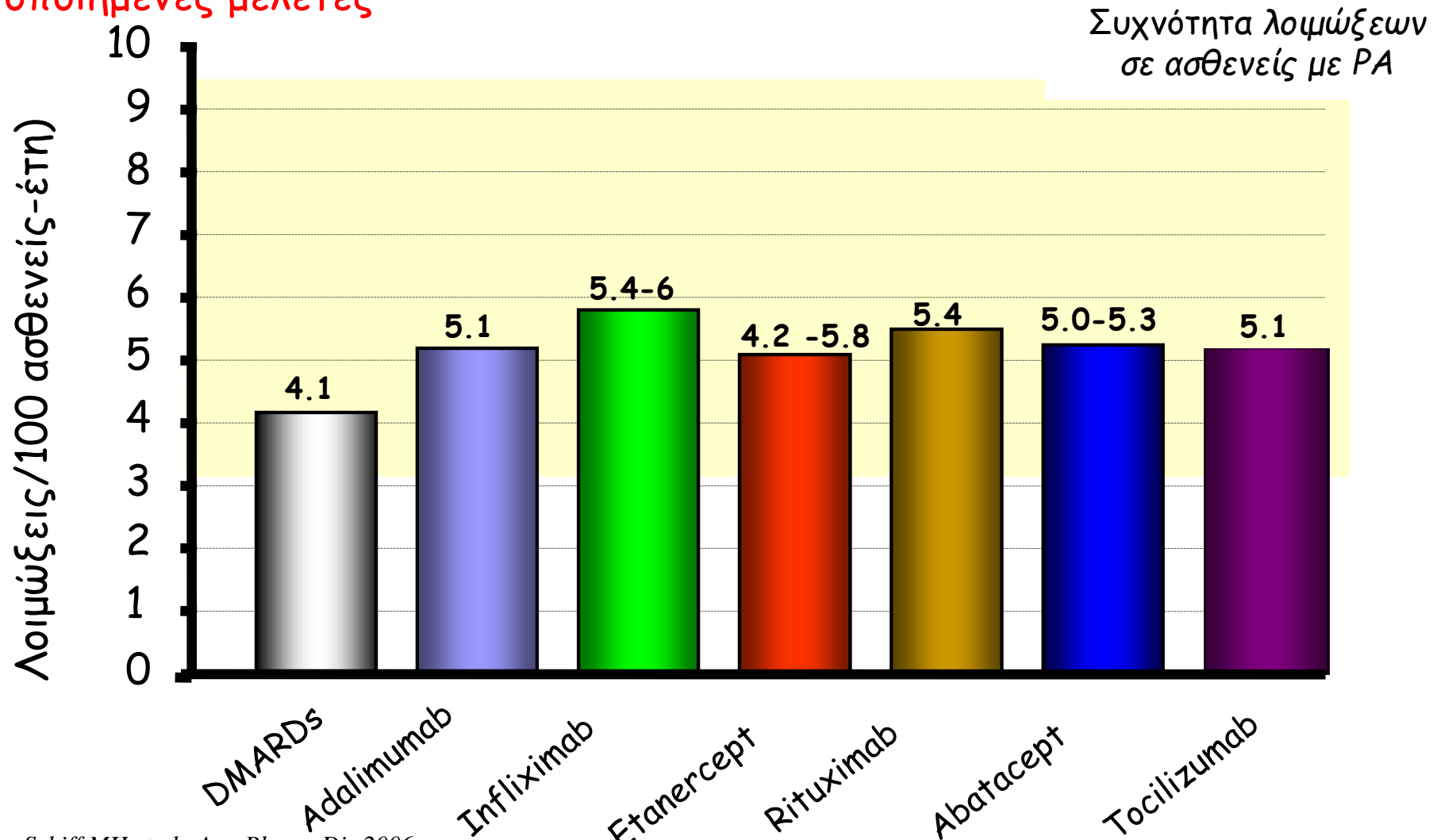
λοιμώξεων

Φάρμακα



# Βιολογικοί παράγοντες και Σοβαρές Λοιμώξεις

Τυχαιοποιημένες μελέτες



Schiff MH et al., Ann Rheum Dis 2006  
Lipsky NEJM 2000/St Clair A&R 2004  
Moreland L et al, ACR 2003  
Genovese M Ann Rheum Die 2008

Singh G, et al. Arthritis Rheum 1999  
Doran M, et al. Arthritis Rheum 2002  
Moreland L, et al. J Rheumatol 2001



## Λέμφωμα και Ρευματοειδής Αρθρίτις

Μελέτη	Χώρα	Αριθμός Ασθενών με ΡΑ	Χρόνια παρακολούθησης	SIR Νεόπλασμα	SIR Λέμφωμα
Wolfe (2003)	USA & Canada	3,501	15.8	-	1.8
Ekström (2003)	Sweden	76,527	<1-20+	1.09	2.0
Gridley (1993)	Sweden	11,683	20	1.0	2.0
Mellenkjaer (1996)	Denmark	20,699	14	1.1	2.5
Isomaki (1978)	Finland	46,101	7	1.1	2.7
Baecklund (1998)	Sweden	11,683	18	-	(1.0/Low) (5.4/Med.) (25.8/High)
Matteson (1991)	Canada	530	7	1.5	8.0

OR = odds ratio

## Κίνδυνος Λεμφώματος και αντι-TNF Θεραπεία

**Table 3** Association between exposure to TNFi and lymphoma

	csDMARD N=3367	TNFi N=11 931
Total follow-up time (pyrs)	19 473	95 126
Lymphomas	30	84
Incidence rate per 100 000 pyrs (95% CI)	154 (104 to 220)	88 (70 to 109)
Unadjusted HR (95% CI)	Referent	0.61 (0.40 to 0.92)
Age-adjusted and sex-adjusted HR (95% CI)	Referent	0.75 (0.49 to 1.15)
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.00 (0.56 to 1.80)
<b>On TNFi (plus 90 days)*</b>		
Follow-up time (pyrs)	15 167	57 949
Lymphomas	25	63
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.17 (0.60 to 2.26)
<b>Excluded time after switched to second biological drug*</b>		
Follow-up time (pyrs)	15 167	55 167
Lymphomas	25	52
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.12 (0.58 to 2.18)

BSRBR-RA

Mercer LK et al. *Ann Rheum Dis* 2017  
Hellgren K et al. *Rheumatology* 2021

# Κίνδυνος Λεμφώματος και αντι-TNF Θεραπεία

**TABLE 3** HRs<sup>a</sup> of lymphomas in a bDMARD-treated vs different bDMARD-naïve RA cohorts 2006–16

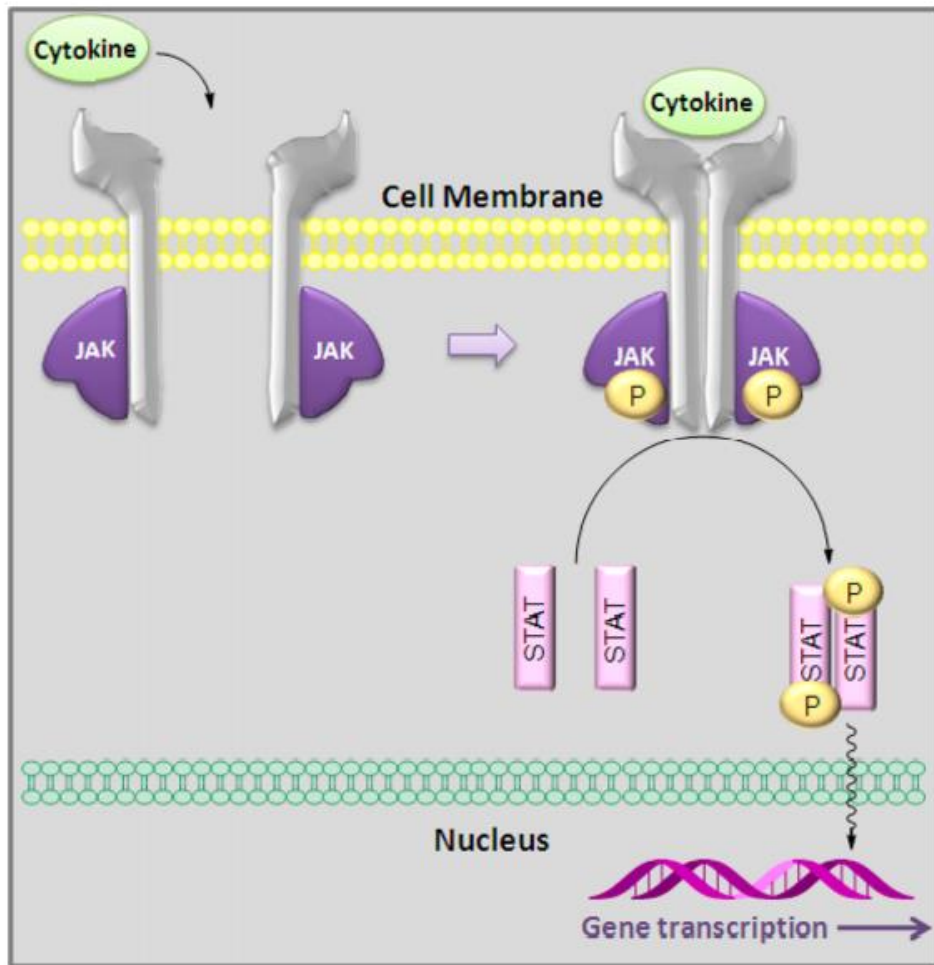
bDMARD-naïve RA disease comparator cohort	<i>n</i> lymphomas/py in a bDMARD-treated RA cohort	<i>n</i> lymphomas/py in a bDMARD-naïve RA cohort	HR (95% CI) <sup>a</sup>
All bDMARD-naïve RA <sup>b</sup> after 1 July 2006	32/55 440	232/261 951	0.69 (0.47, 1.00)
csDMARD switchers <sup>c</sup> (subcohort A)	32/55 440	52/39 199	0.46 (0.28, 0.73)
MTX switchers <sup>c</sup> (subcohort B)	32/55 440	31/15 697	0.32 (0.19, 0.55)
Stable on MTX <sup>c</sup> (subcohort C)	32/55 440	59/51 269	0.52 (0.32, 0.83)

ARTIS

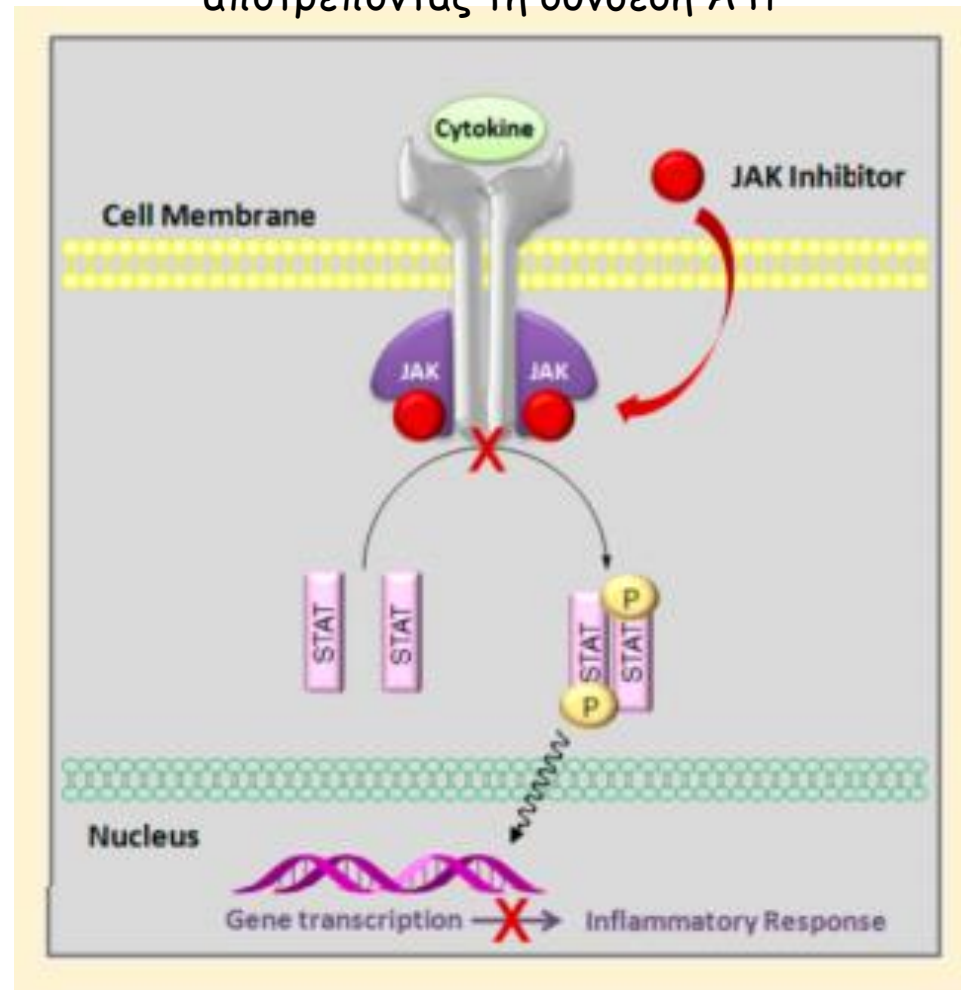
Στοχευμένα συνθετικά (tsDMARDs) φάρμακα

# JAK: Μικρά μόρια στοχεύουν ενδοκυττάρια μονοπάτια

Το σηματοδοτικό μονοπάτι JAK/STAT

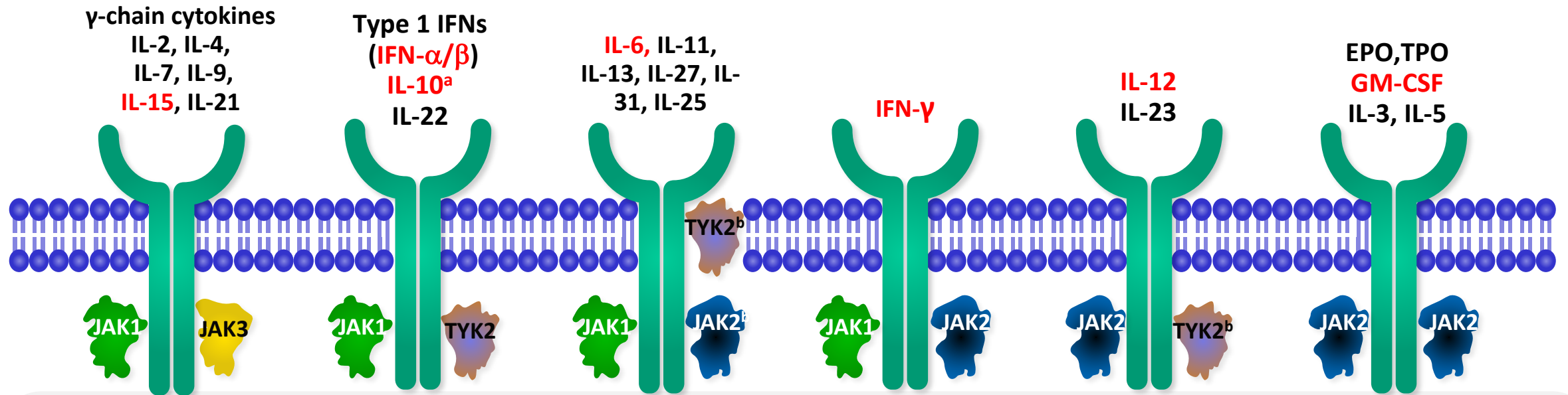


JAKi: μικρά μόρια που δεσμεύουν τις JAK αποτρέποντας τη σύνδεση ATP



# The JAK-STAT Pathway in Cytokine Signaling

Οι JAKs δουλεύουν σε ζεύγη



- Growth/maturation of lymphoid cells
- Differentiation/homeostasis of T cells, NK cells
- B-cell class switching
- Inflammation
- Antiviral
- Inflammation
- Antitumor
- Naïve T-cell differentiation
- T-cell homeostasis
- Inflammation
- Granulopoiesis
- Antiviral
- Inflammation
- Antimycobacterial
- Innate immunity
- Differentiation/proliferation of Th17 cells
- Inflammation
- Erythropoiesis
- Myelopoiesis
- Megakaryocyte/platelet production
- Growth
- Mammary development

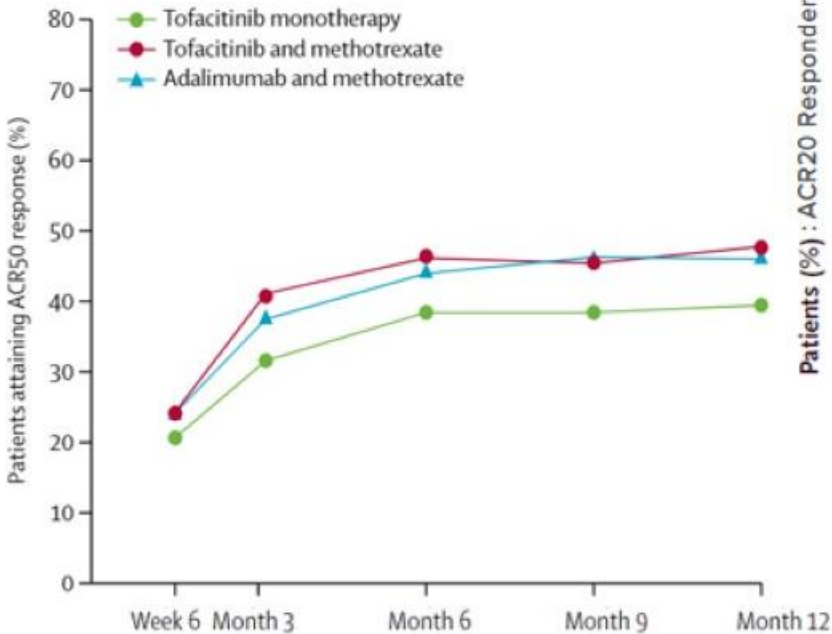
<sup>a</sup>IL-10/IL-22 may have pro- or anti-inflammatory activities depending on the cellular environment and/or disease state

<sup>b</sup>Type II cytokine receptors such as those for gp130 subunit sharing receptors for IL-6 and IL-11 as well as IL-10, IL-19, IL-20, and IL-22, mainly signal through JAK1, but also associate with JAK2 and TYK2. EPO, erythropoietin; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; TPO, thrombopoietin; TYK2, tyrosine kinase 2

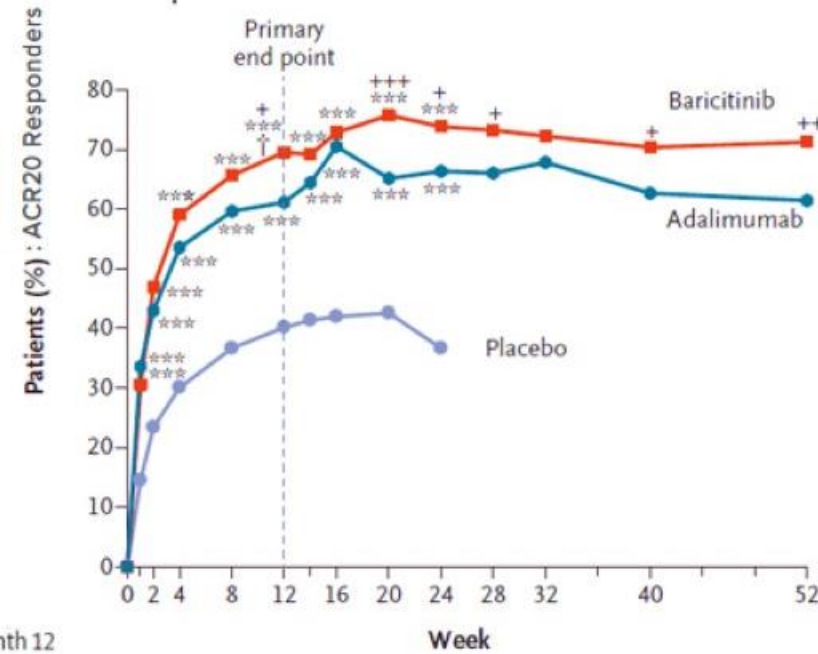
- Αποτελεσματικότητα JAKi
- Συγκριτικές μελέτες

# Οι αναστολείς JAK παρουσιάζουν καλύτερη ή παρόμοια ανταπόκριση κατά ACR σε σύγκριση με το adalimumab (MTX-IR)

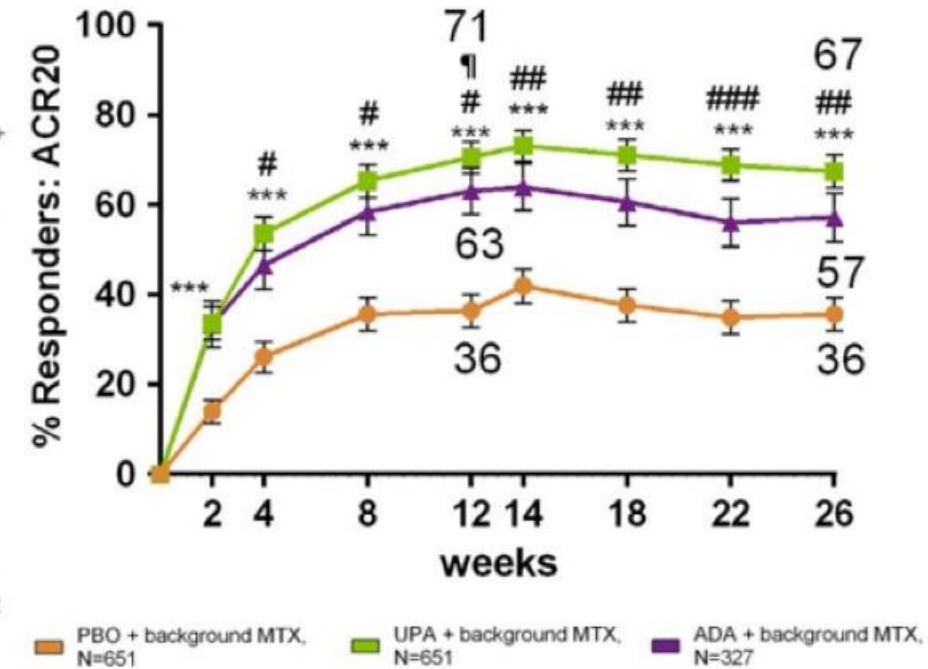
## ORAL Strategy<sup>[a]</sup>



## RA BEAM<sup>[b]</sup>



## SELECT COMPARE<sup>[c]</sup>



a. Fleischmann R et al. Lancet 2017, b. Taylor PC et al. NEJM 2017, c. Fleischmann R et al. Arthritis Rheumatol 2019



Ασφάλεια JAK αναστολέων

# Ανεπιθύμητες ενέργειες JAK-αναστολέων

Λοιμώξεις-παρόμοιες με βιολογικούς  
(σοβαρές & ευκαιριακές)

Ιογενείς λοιμώξεις

έρπης ζωστήρ\*\*

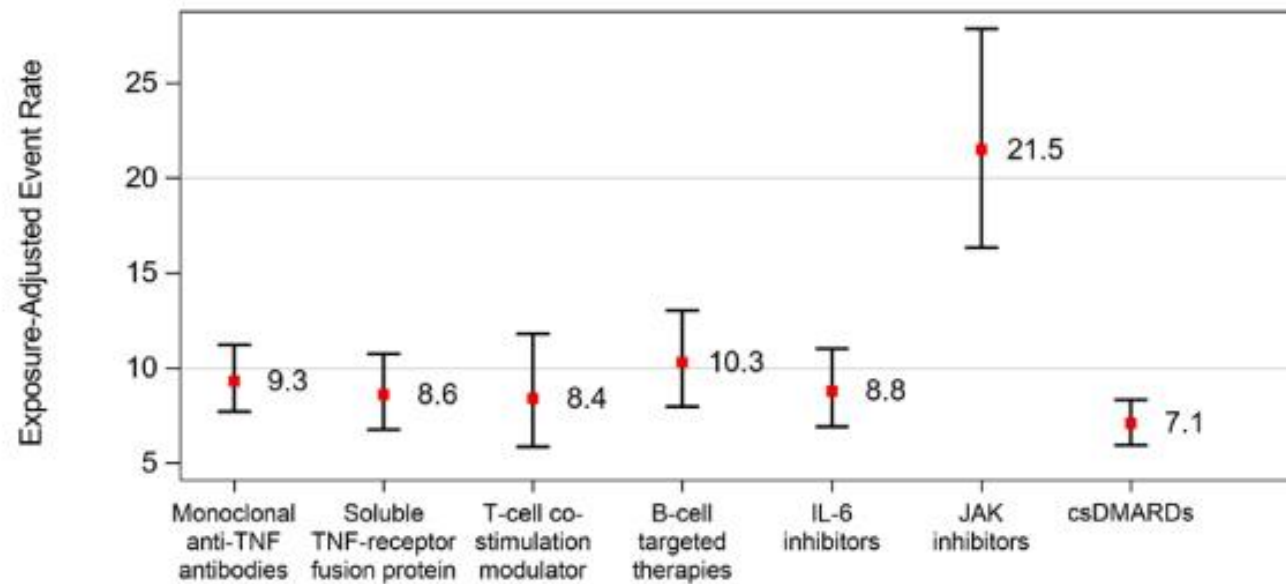
Κυτταροπενίες - ↑λιπίδια - ↑τρανσαμινάσες - ↑CRP - ↑κρεατινίνη

Καρδιαγγειακά?

Νεοπλασίες?

Θρομβοεμβολικά?

## Αυξημένα ποσοστά εμφάνισης έρπητα ζωστήρα με JAKi



Patient-years	12207	8850	4027.6	6522.9	8543.9	2691.5	20114
No. events	114	76	34	67	75	58	142
95% CI	7.7-11.2	6.8-10.8	5.9-11.8	8.0-13.0	6.9-11.0	16.4-27.9	6.0-8.3

# Κίνδυνος ΜΑCΕ σε ασθενείς με ΡΑ

Οι ασθενείς με ΡΑ έχουν 1,5 φορά αυξημένο κίνδυνο ΜΑCΕ έναντι του γενικού πληθυσμού

Ο κίνδυνος ΜΑCΕ στη ΡΑ επηρεάζεται και από τη θεραπεία

NSAIDs: **18%** αύξηση  
CSs: **47%** αύξηση

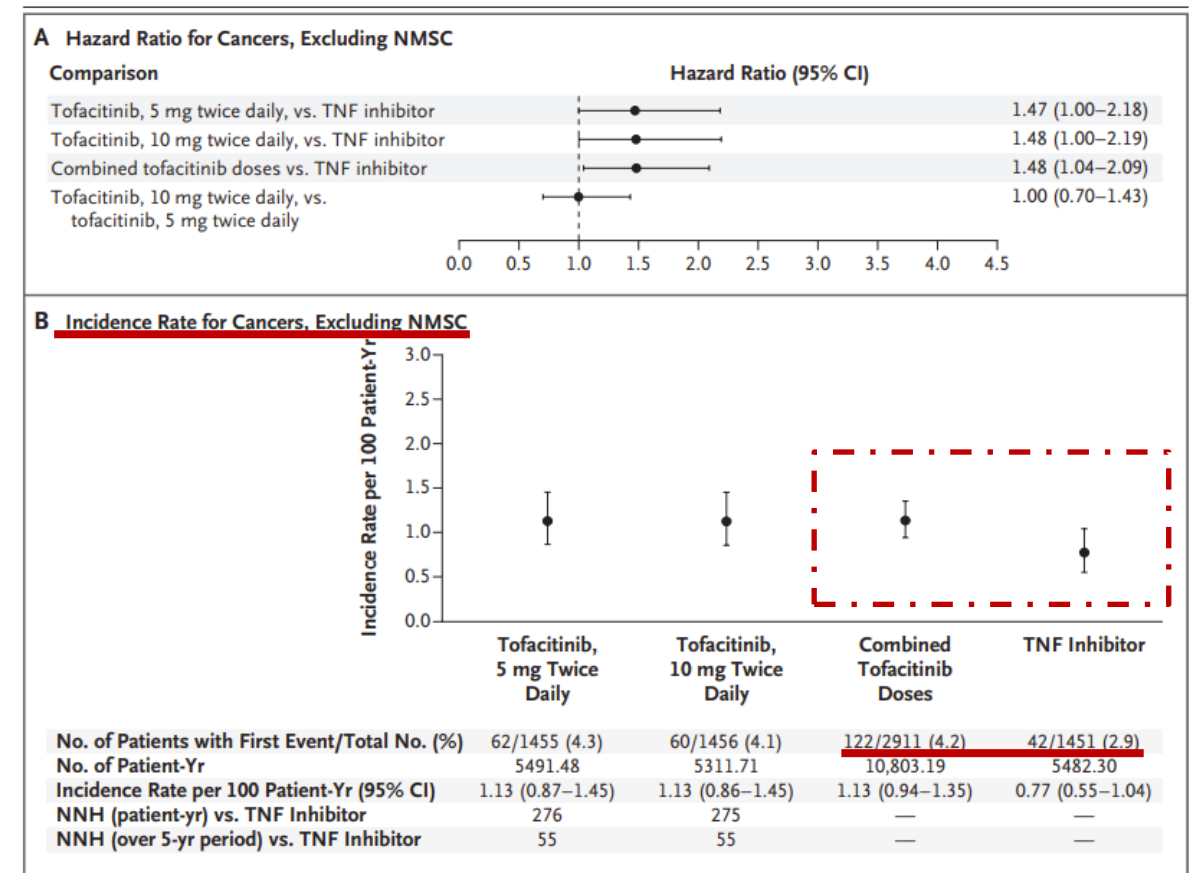
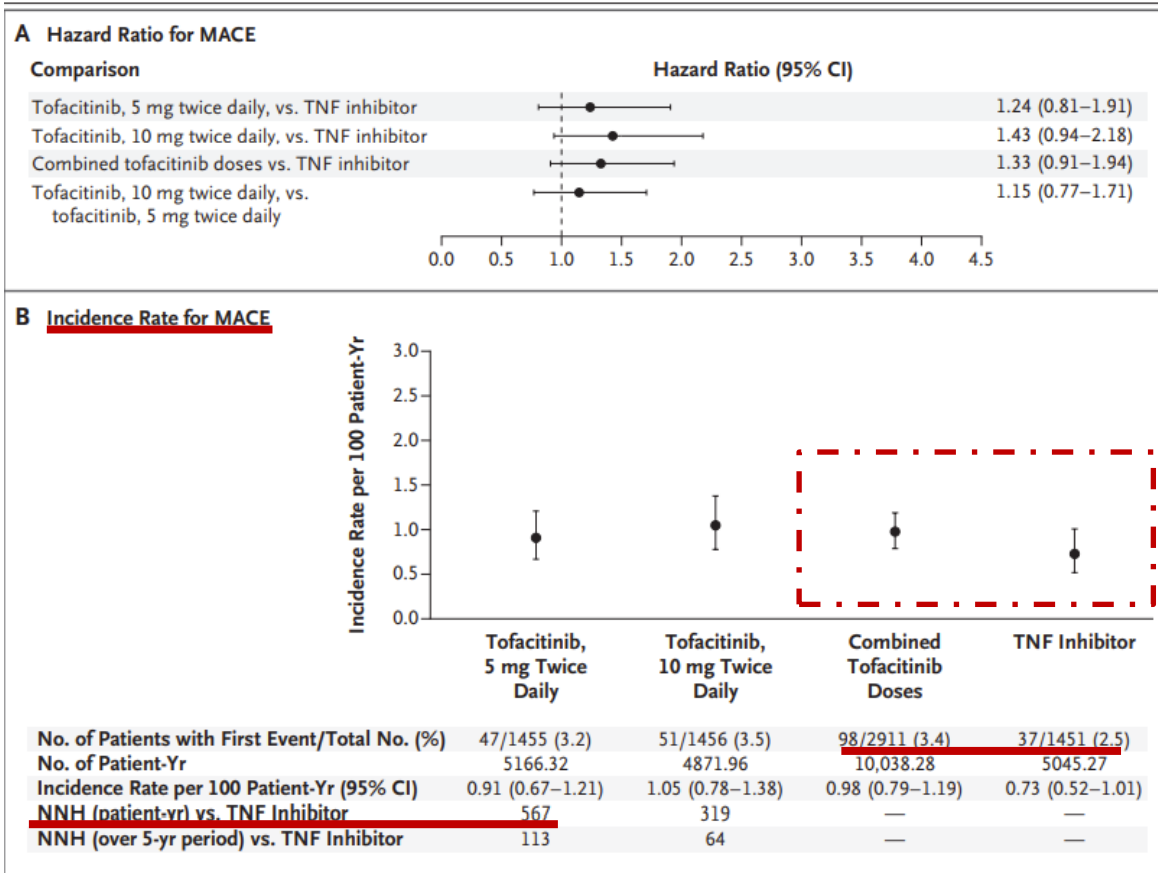
MTX: **25%** ελάττωση  
TNFis: **>40%** ελάττωση  
Άλλα βιολογικά φαίνεται να ακολουθούν την ίδια τάση

# Επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων & νεοπλασιών

## ORAL Surveillance

Janus Kinase (JAK) inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Requires Warnings about Increased Risk of Serious Heart-related Events, Cancer, Blood Clots, and Death

Follow-up: 4years



ΡΑ >50 ετών με 1 τουλάχιστον καρδιαγγειακό παράγοντα

Κάπνισμα-ΣΔ-ΑΥ-Ιστορικό ΣΝ-HDL<40-Εξωαρθρική νόσος

Ytterberg SR et al. NEJM 2022

# Καρδιαγγειακά συμβάματα - Κακοήθειες

Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study

N=83295 patients  
10504 (12.6%) Tofacitinib  
Follow-up: 2012-2020

Δεν βρέθηκε ↑κίνδυνος καρδιαγγειακής έκβασης με Tofacitinib σε RA ασθενείς, αλλά ↑κίνδυνος όταν ήδη υπήρχαν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Tofacitinib and Risk of Malignancy: Results From the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients With Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study

Δεν επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα της ORAL-Surveillance σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών με το tofacitinib συγκριτικά με τους TNFi στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα αποτελέσματα αυτά δε μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου με μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης του tofacitinib

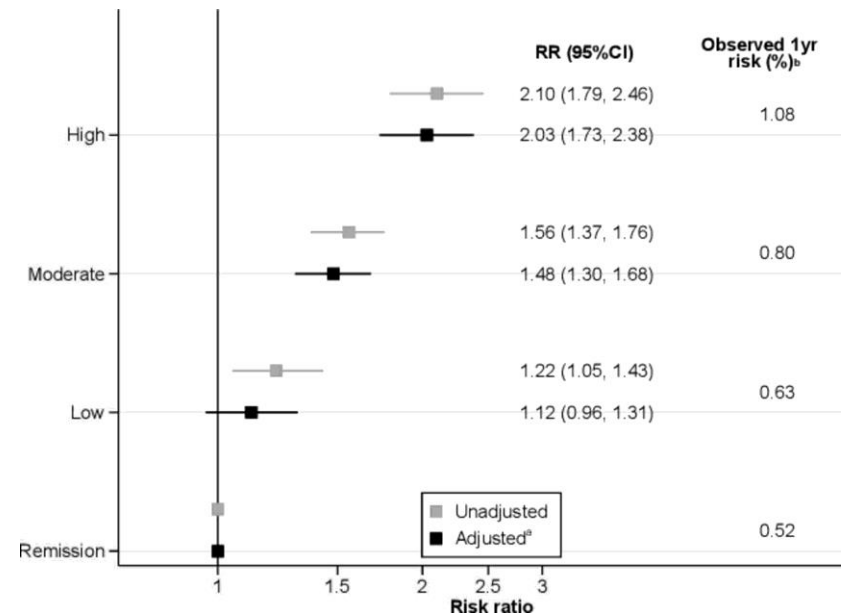
# Είναι αυξημένος ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου σε RA ασθενείς?

## Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Rheumatoid Arthritis

Table 3. Fully adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals for VTE in RA patients compared to non-RA patients*	
RA vs. non-RA	
Primary definition	
VTE (DVT or PE)	1.4 (1.1–1.7)†
DVT	1.2 (0.9–1.5)
PE	1.9 (1.3–2.7)†
Secondary definition	
VTE (DVT or PE)	1.7 (1.2–2.3)†
DVT	1.2 (0.8–1.7)
PE	2.5 (1.6–4.2)†

\* Adjusted for age, sex, comorbidity index, comorbid conditions, medications, and health care utilization patterns listed in Table 1. VTE = venous thromboembolism; RA = rheumatoid arthritis; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism.  
†  $P < 0.05$ .

## Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden



n=46311 RA ασθενείς

2241 VTE σε RA

(↑↑ DVT >> PE) vs

5301 VTE στον γενικό

πληθυσμό

Ο κίνδυνος εμφάνισης VTE στο 1 έτος αυξήθηκε από 0.5% σε ασθενείς με ύφεση σε 1.08% σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου

Οι RA ασθενείς έχουν ↑κίνδυνο για DVT & PE vs non-RA

1 στους 3 ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 μείζονα παράγοντα κινδύνου για VTE (πρόσφατη νοσηλεία, χειρουργείο, κακοήθεια)

## Σύγκριση βιολογικών και JAK αναστολέων

	<b>ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	<b>JAK ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ</b>
Χημική δομή	πρωτεΐνες	οργανικά μικρά μόρια
Μοριακό βάρος	>1 kDa	<700 Da
Τρόπος χορήγησης	παρεντερικώς	από του στόματος
Μηχανισμός δράσης	εξωκυτταρικά	ενδοκυτταρικά
Τρόπος δράσης	δέσμευση, εξάλειψη	αναστολή ενζύμων
Ειδικότητα/Εκλεκτικότητα	αναστέλλουν ειδικά (πλήρως) μια κυτταροκίνη	αναστέλλουν τη δράση πολλών κυτταροκινών, μερική καταστολή του μονοπατιού JAK-STAT
Ειδικότητα	υψηλή	χαμηλή/ποικίλλει
Χρόνος ημιζωής	μεγαλύτερος (70 ώρες-15 ημέρες)	μικρότερος (3-14 ώρες)