

# Αναστολείς IL-6 στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

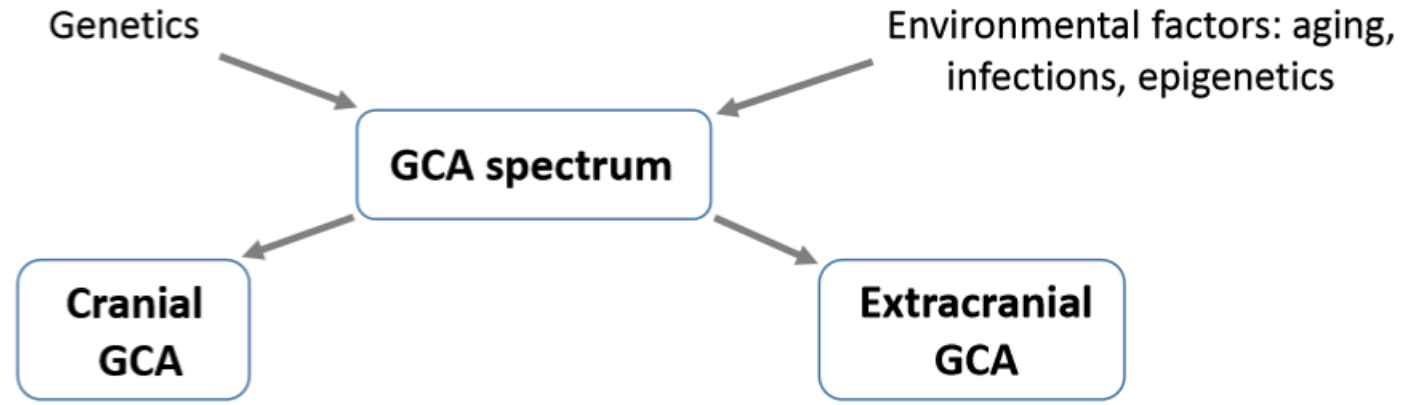


Κυριακή Μποκή  
Καλαμάτα 1-6-2019

*Σύγκρουση συμφερόντων  
Disclosures-Conflict of interest*

*Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για την παρουσίαση*

*Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:  
Abbvie, Amgen, BIANEΞ, Ενόρασις, Genesis, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB*



**Age of presentation;  
predominant race**

Peak of Incidence 65-85 years  
Caucasian

Peak of Incidence 50-75 years  
Caucasian

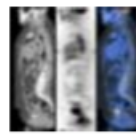
**Clinical picture**

New onset headache  
Constitutional symptoms  
Jaw claudication  
Tongue claudication  
Temporal artery abnormalities  
Acute visual deficits  
Polymyalgia rheumatica

Constitutional symptoms  
Ischemic signs and symptoms of  
extremities; Limb claudication  
Pulse asymmetry  
Arterial pressure asymmetry  
Peripheral arterial bruits  
Distal necrosis or gangrene

**Diagnosis**

**Ultrasound**  
Temporal artery biopsy  
PET/CT occasionally

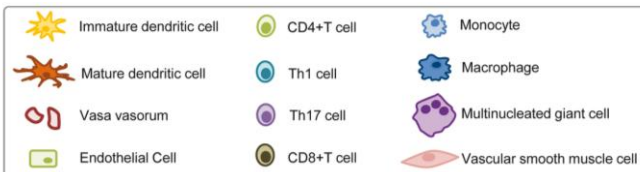
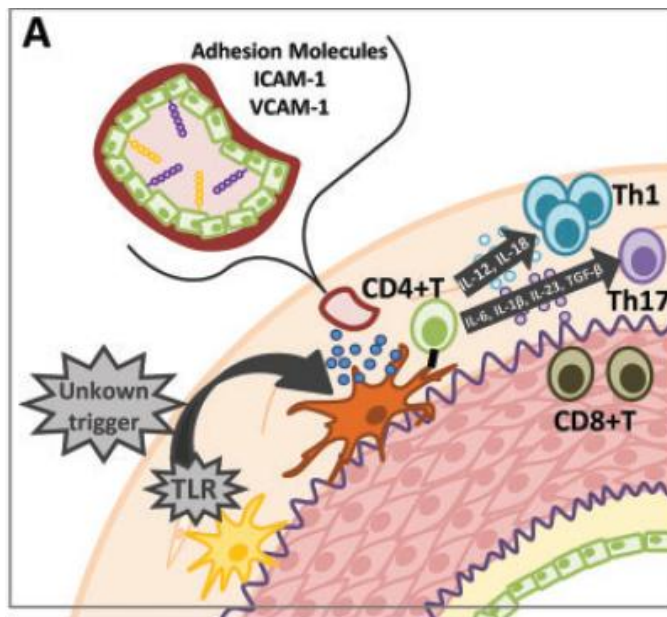


PET/CT of a patient  
with extracranial GCA

**PET/CT**  
**Axillary ultrasound**  
**Magnetic resonance angiography**  
**Computed tomography angiography**

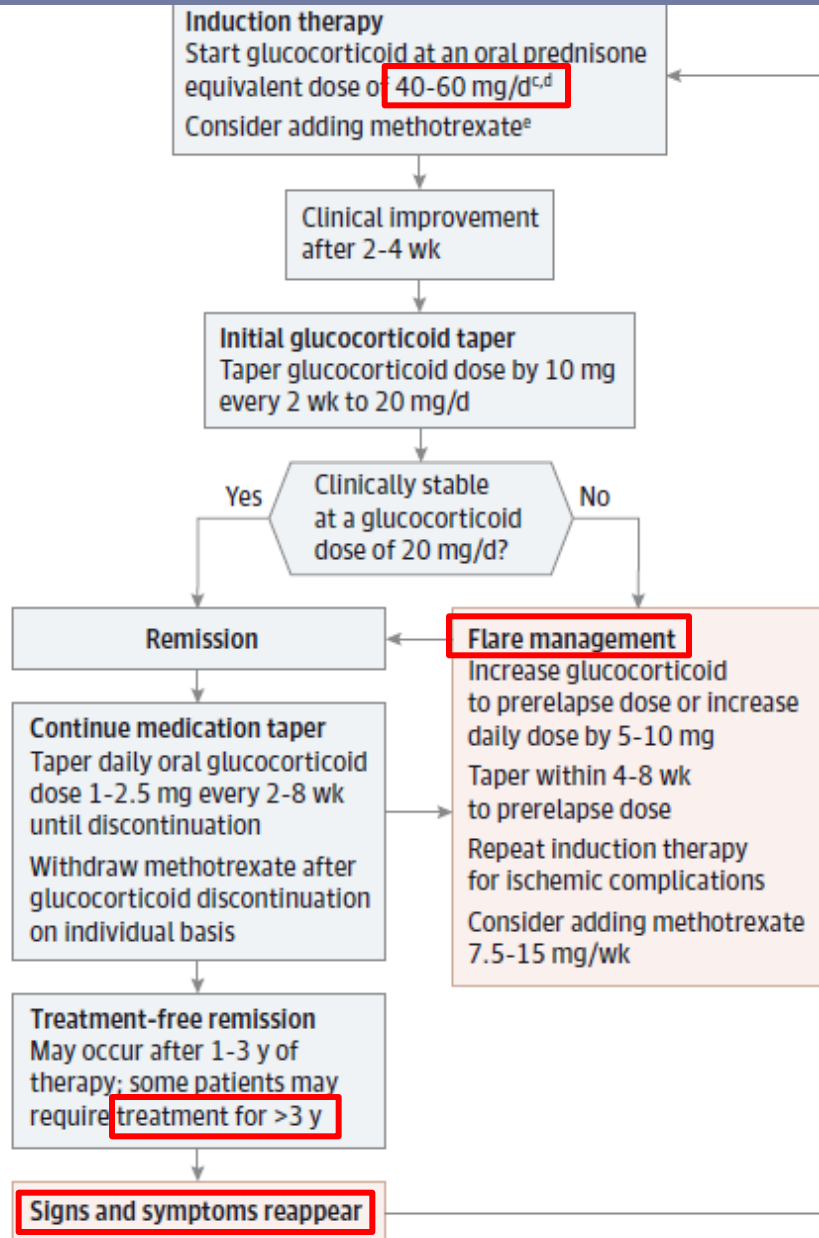
**Treatment**

# Παθογένεια - Παθοφυσιολογία



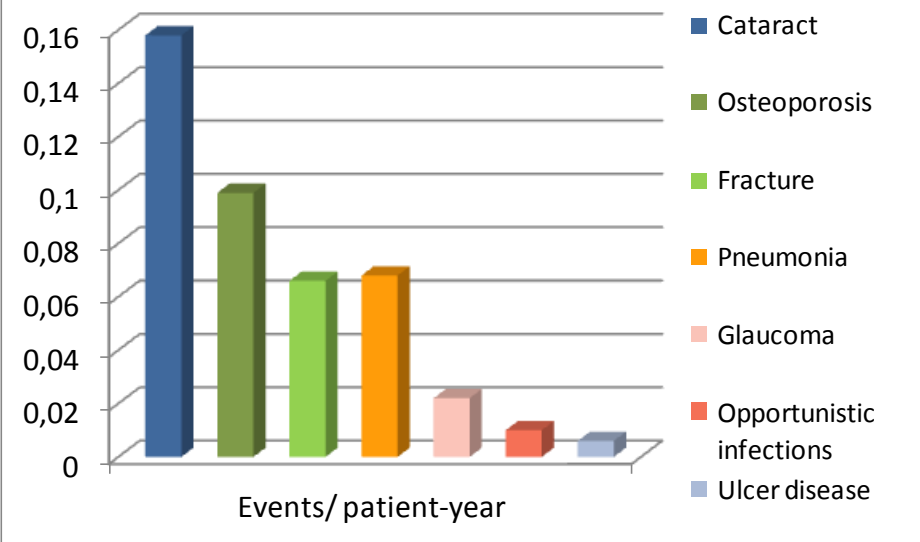
# Θεραπευτικός αλγόριθμος GCA

## Giant cell arteritis



## Προβληματισμοί

- Συχνές υποτροπές νόσου
- Μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών
- Συχνές παρενέργειες

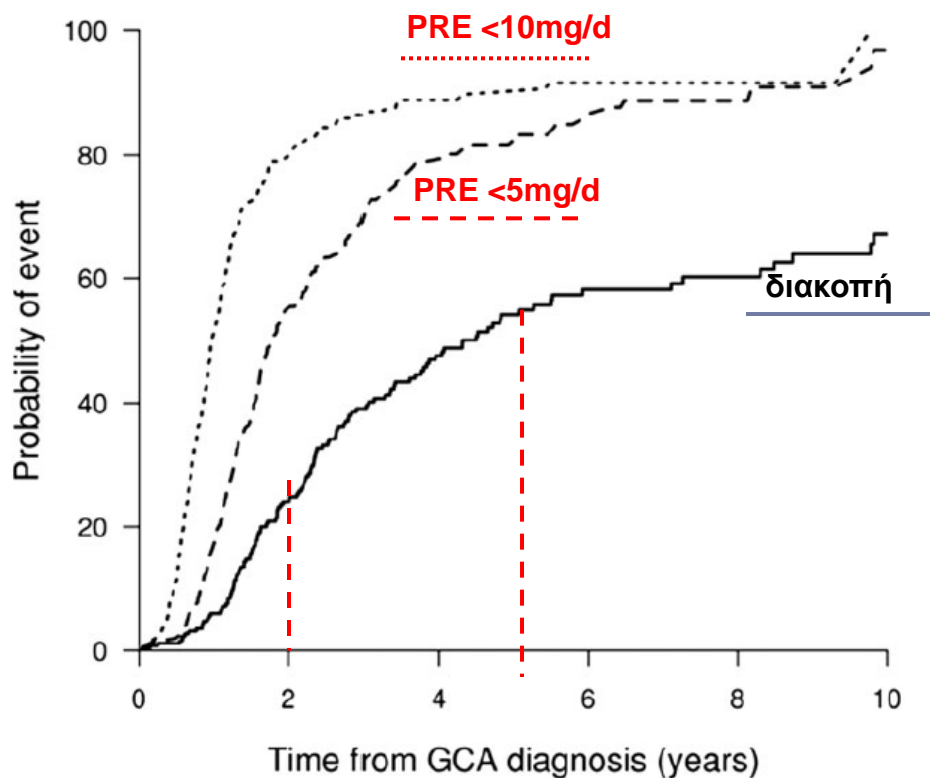


# Είναι εφικτή η διακοπή των κορτικοστεροειδών?

Αναδρομική μελέτη κοορτής – 286 ασθενείς

(Mayo Clinic, Rochester) (1998-2013)

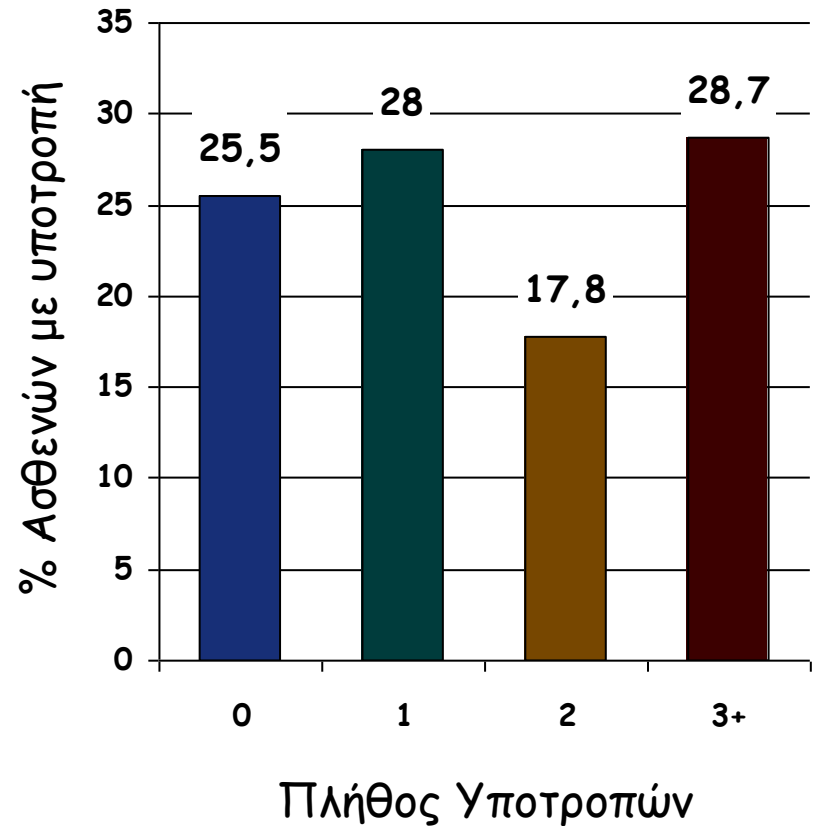
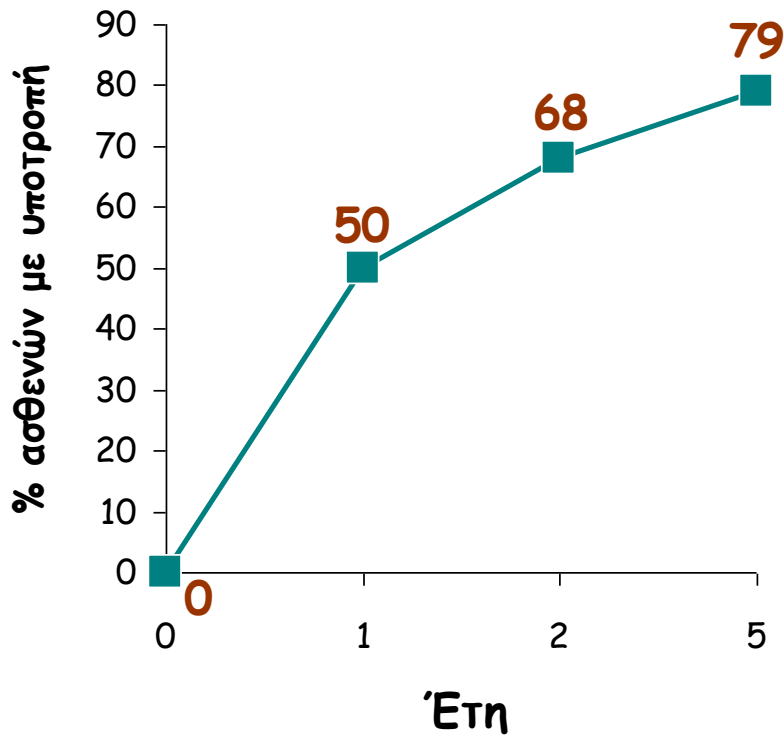
Μέσος χρόνος παρακολούθησης: **5.1 χρόνια**



Διακοπή GC στη διαιτία: **24%**

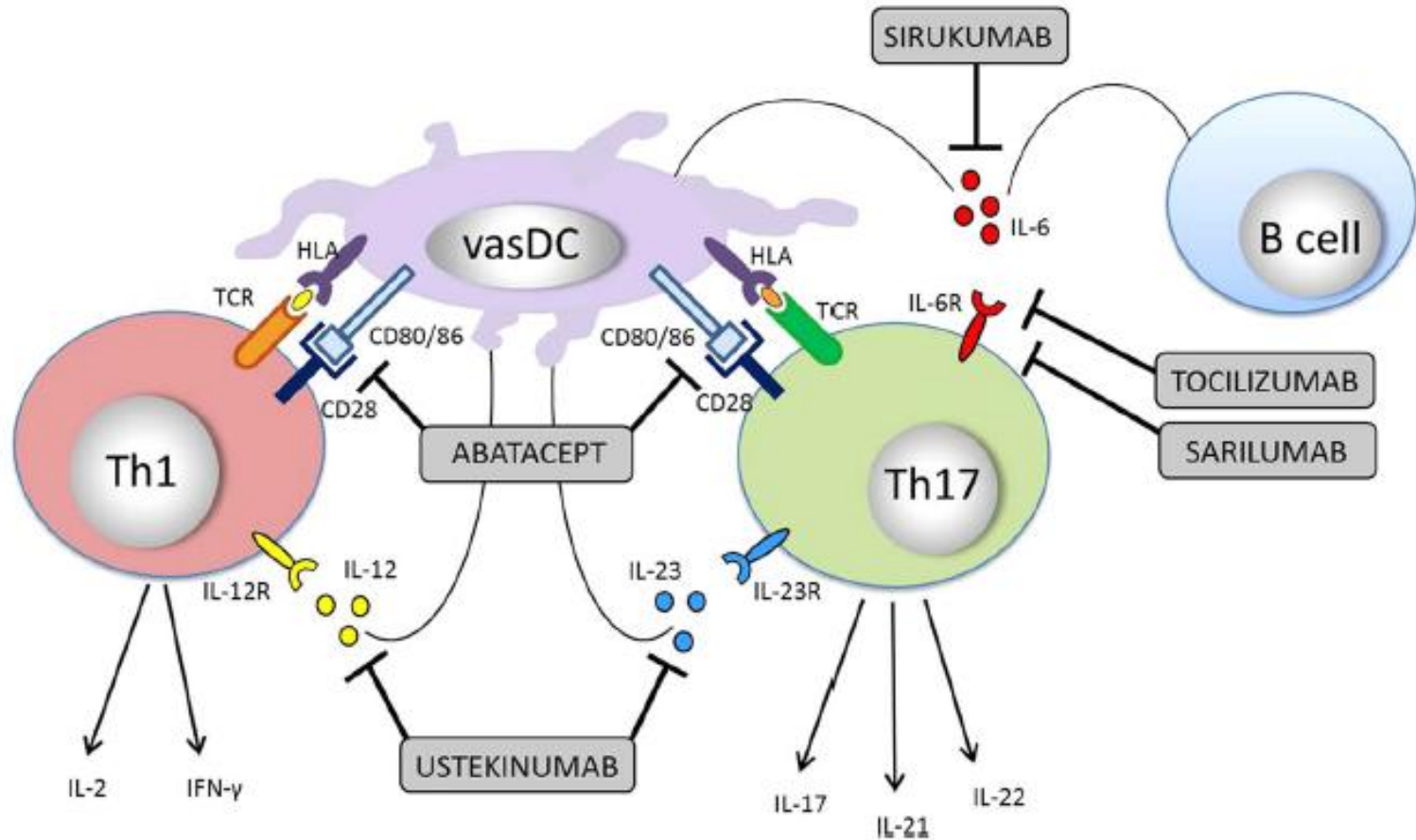
Διακοπή GC στην 5ετία: **54%**

# Πόσοι και πότε υποτροπιάζουν?



Υποτροπή νόσου: όταν δόση GC < 10 mg/d ή μετά από διακοπή

# Θεραπευτικοί Στόχοι

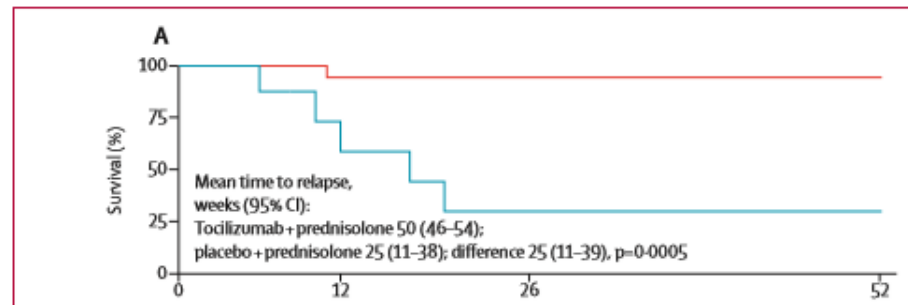




# Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Peter M Villiger\*, Sabine Adler\*, Stefan Kuchen, Felix Wermelinger, Diana Dan, Veronika Fiege, Lukas Bütikofer, Michael Seitz, Stephan R

Villiger PM et al. *Lancet* 2016



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

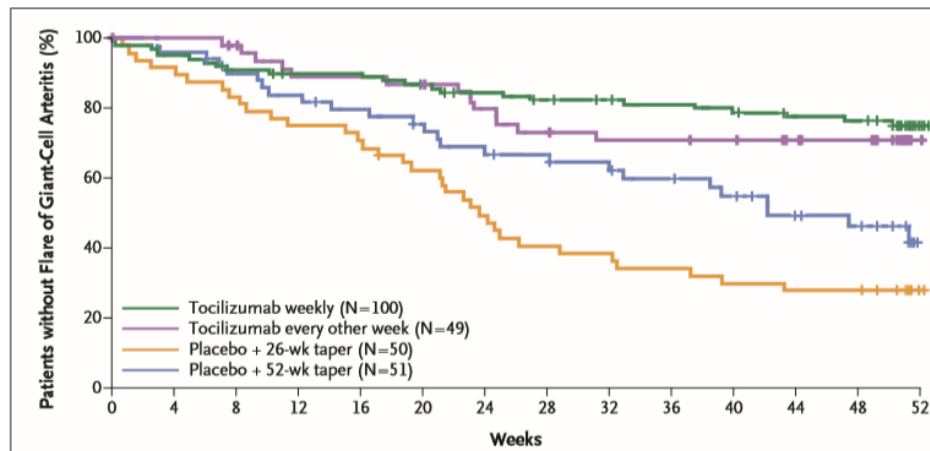
JULY 27, 2017

VOL. 377 NO. 4

### Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

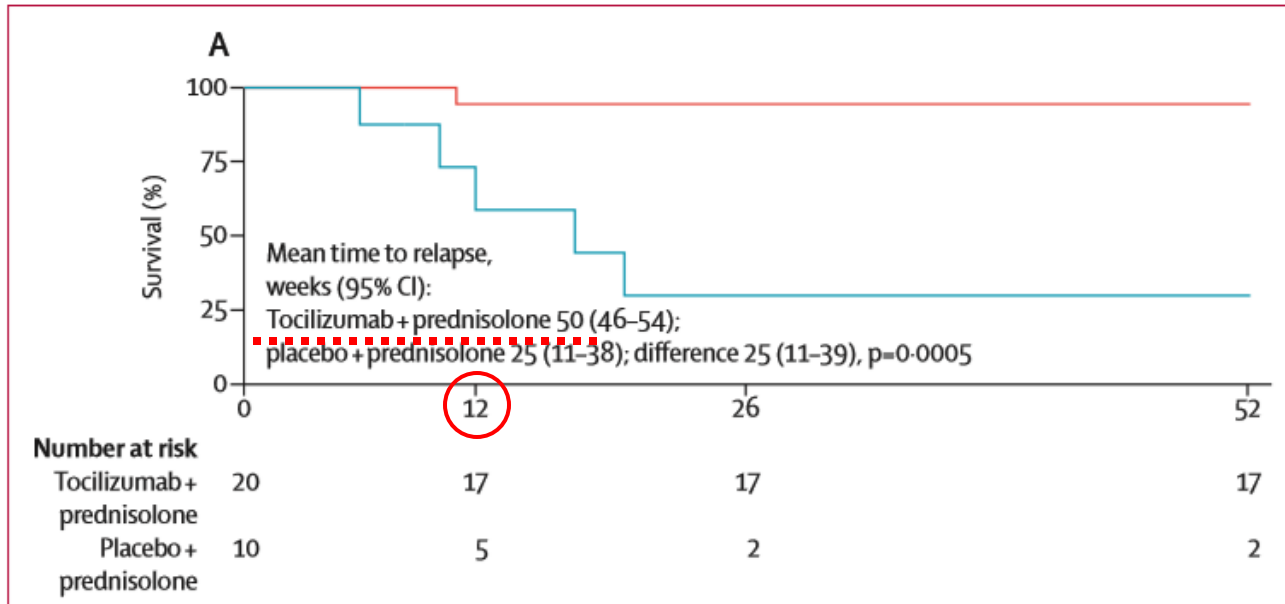
J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M.C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S.H. Unizony, and N. Collinson

Stone JH et al. *NEJM* 2017



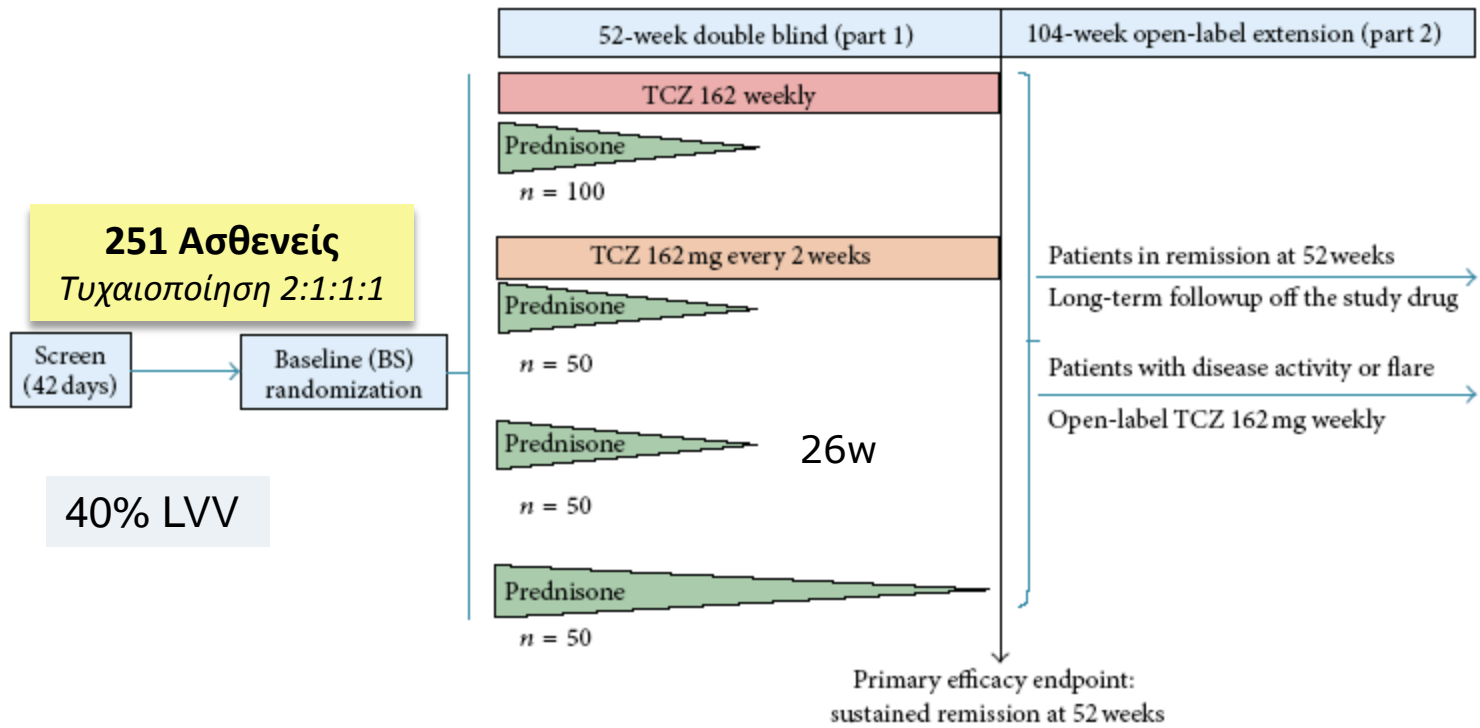
# Επαγωγή και διατήρηση ύφεσης νόσου

Swiss study  
RCT, II  
IV TCZ



	n=20	n=10
Ύφεση	85%	20%
Συνολική δόση GCs	43 mg/kg	110 mg/kg

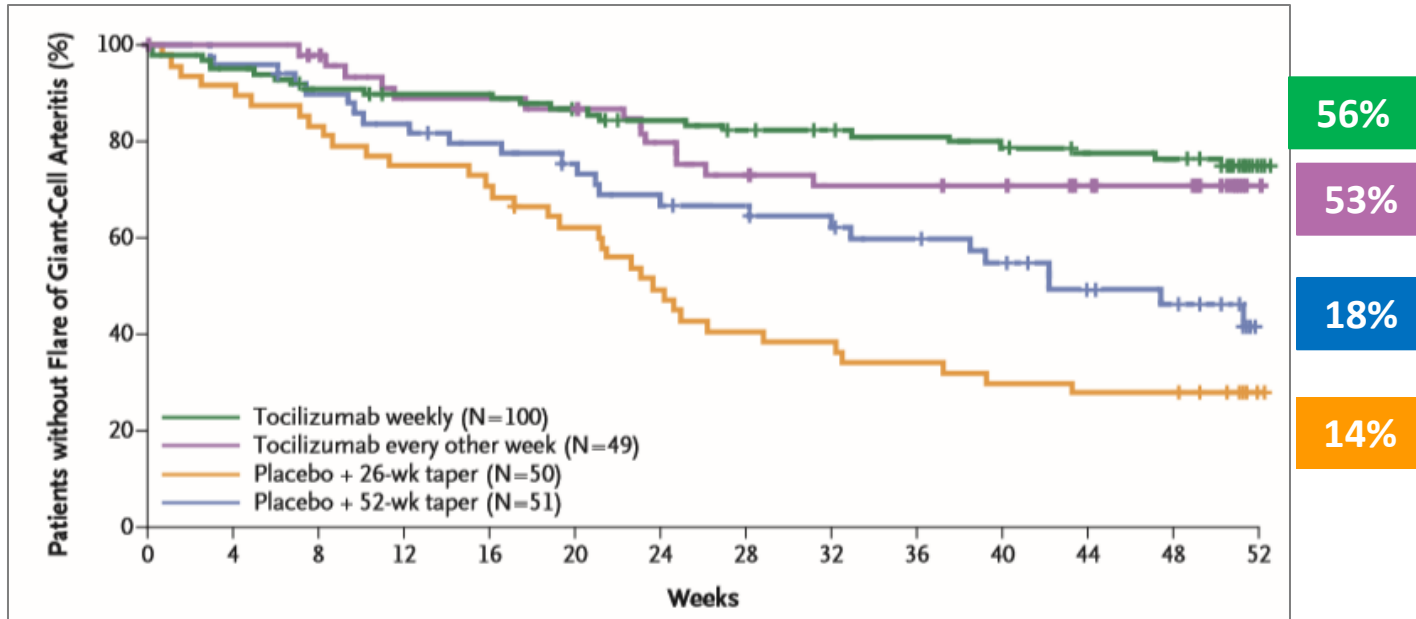
Νεο-διαγνωσθέντες: 23 (77%), υποτροπιάζοντες: 7 (23%)



**Primary end point**  
Ποσοστό ύφεσης την 52<sup>η</sup> εβδομάδα

# Ύφεση νόσου στις 52 εβδομάδες?

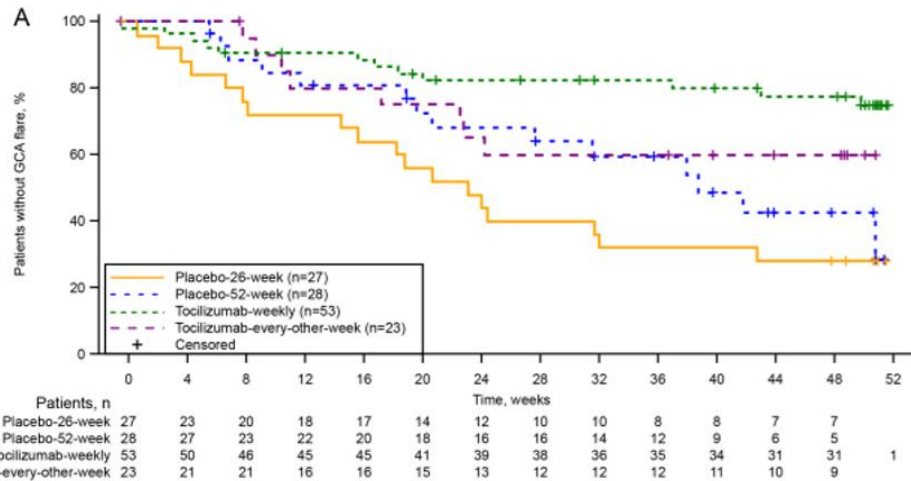
GiACTA  
RCT, III  
SC TCZ



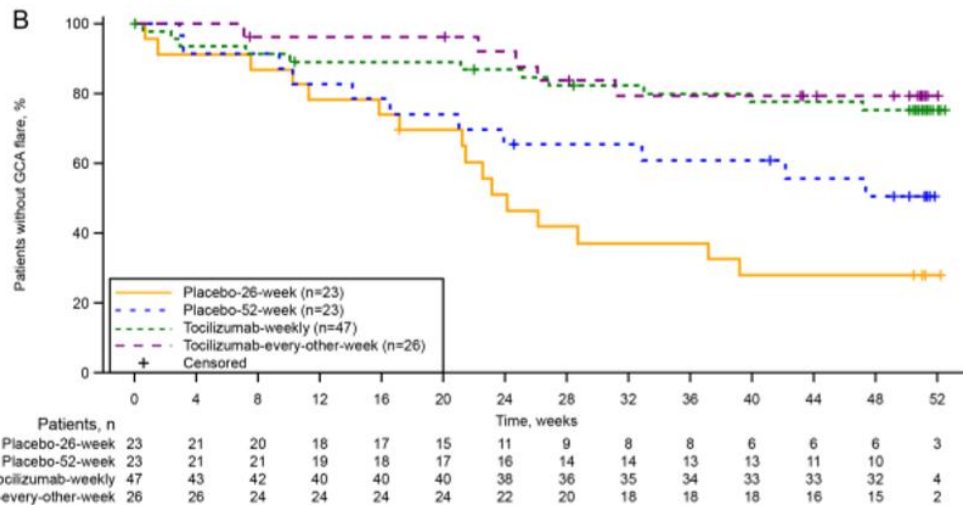
	n=149	n=101
Ύφεση	56%	14%
Συνολική δόση GCs	1.8 gr	3.3 – 3.8 gr

Νεο-διαγνωσθέντες: 119 (47%), υποτροπιάζοντες: 132 (53%)

# Έξαρση νόσου μετά την ύφεση (σε δύο ομάδες ασθενών)



GCA: με υποτροπιάζουσα (στην έναρξη) με TCZ/w είχαν μικρότερο κίνδυνο για έξαρση νόσου vs placebo 26w & 52w



GCA: νεοδιαγνωσθέντες με TCZ/w ή TCZ/2w είχαν μικρότερο κίνδυνο για έξαρση vs placebo 26w

# Ανεπιθύμητες ενέργειες?

	Tocilizumab plus prednisolone (N=20)	Placebo plus prednisolone (N=10)
Number of adverse events	26 (15 patients)	23 (7 patients)
Serious adverse events	7 (7 patients)	10 (5 patients)
Cardiovascular disease	1	5 (1 cardiovascular-related death)
Gastrointestinal disease	4	1
Osteoporotic fracture	1	3
Musculoskeletal disease	5	8
Glucocorticoid-related hyperglycaemia and myopathy	3	3
Infectious disease	10	1
Skin disease	1	2
Cystic lesion mamma	1	0

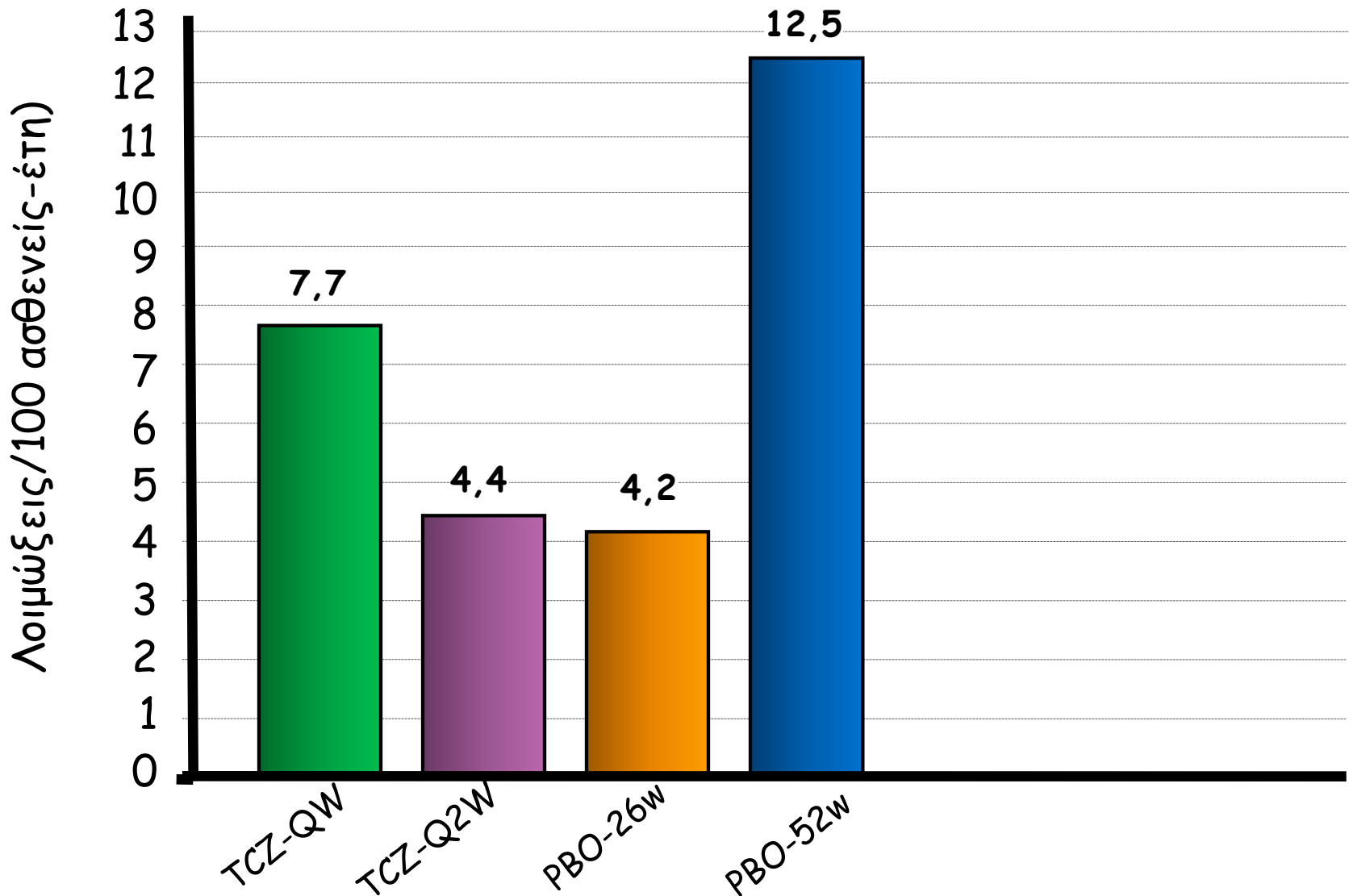
The list of serious adverse events is shown in the appendix.

**Table 3: Adverse events**

**Table 3. Safety over the 52-Week Trial Period.\***

Variable	Tocilizumab Weekly (N=100)	Tocilizumab Every Other Week (N=49)	Placebo +26-Wk Taper (N=50)	Placebo +52-Wk Taper (N=51)
Duration in trial — patient-yr	92.9	45.6	47.4	48.1
Patients with ≥1 adverse event — no. (%)	98 (98)	47 (96)	48 (96)	47 (92)
Adverse events				
No. of events	810	432	470	486
Rate per 100 patient-yr (95% CI)	872.0 (813.0–934.2)	948.0 (860.7–1041.7)	990.8 (903.2–1084.5)	1011.2 (923.3–1105.3)
Patients with ≥1 infection — no. (%)				
Any	75 (75)	36 (73)	38 (76)	33 (65)
Serious	7 (7)	2 (4)	2 (4)	6 (12)
Patients who withdrew from the trial because of adverse events — no. (%) <sup>†</sup>	6 (6)	3 (6)	2 (4)	0
Patients with injection-site reaction — no. (%)	7 (7)	7 (14)	5 (10)	1 (2)
Flare of giant-cell arteritis reported as serious adverse event — no. (%) <sup>‡</sup>	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Patients with ≥1 serious adverse event — no. (%)				
Any	15 (15)	7 (14)	11 (22)	13 (25)
According to system organ class <sup>¶</sup>				
Infection or infestation	7 (7)	2 (4)	2 (4)	6 (12)
Vascular disorder	4 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (2)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder	2 (2)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Injury, poisoning, or procedural complication	3 (3)	1 (2)	1 (2)	0
Nervous system disorder	1 (1)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Cardiac disorder	2 (2)	0	0	2 (4)
Musculoskeletal or connective-tissue disorder	1 (1)	0	1 (2)	2 (4)
Gastrointestinal disorder	1 (1)	0	2 (4)	0
Cancer	0	0	1 (2)	1 (2)

# Tocilizumab και σοβαρές λοιμώξεις



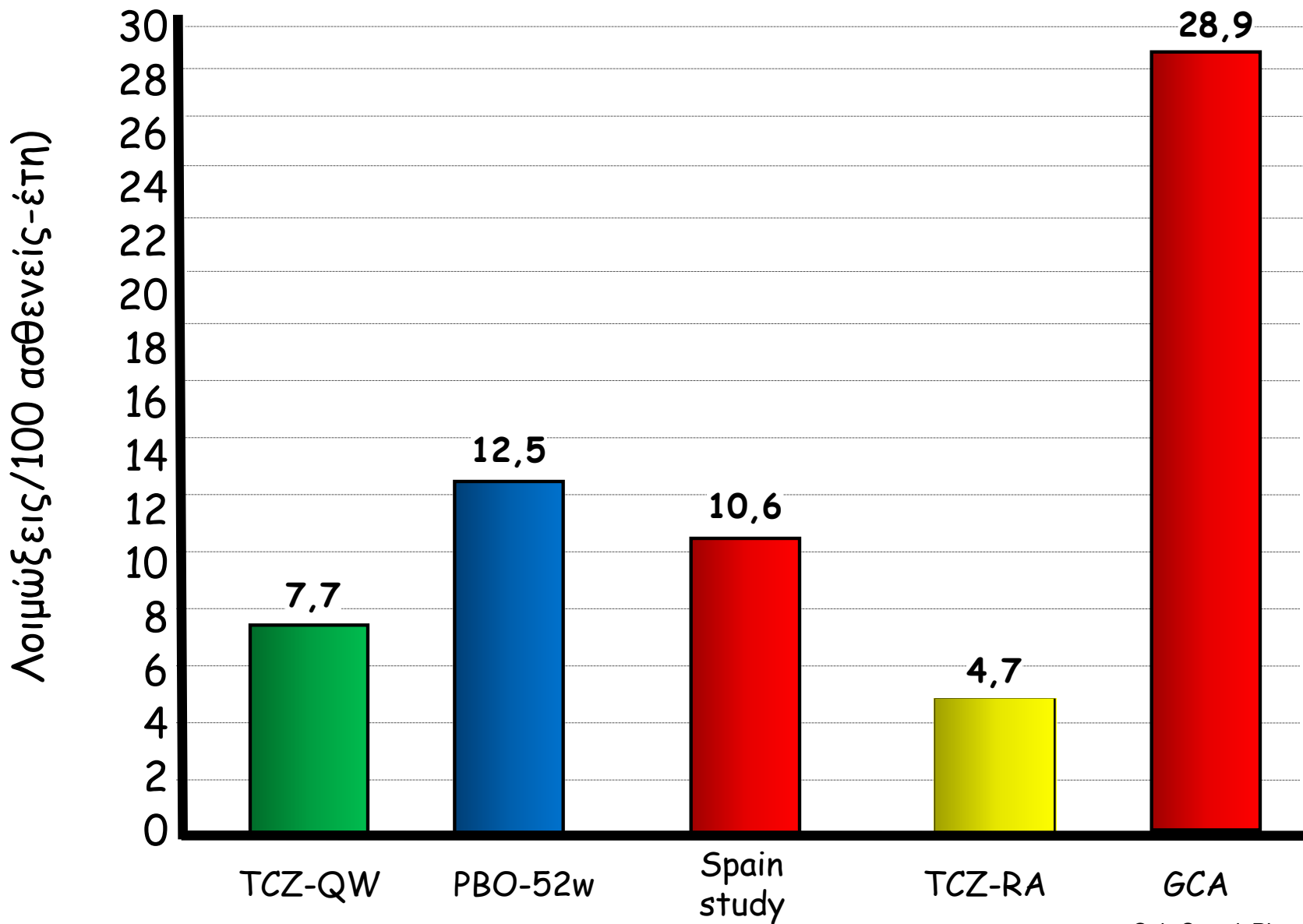
# Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice

## Σοβαρές λοιμώξεις σε GCA ασθενείς υπό Tocilizumab

	Σοβαρές λοιμώξεις	Χωρίς λοιμώξεις	p
	n=16	n=118	
Ηλικία	74.3±9.6	72.9±8.7	0.55
Διάρκεια νόσου	20 μήνες	13 μήνες	0.60
Δόση GCs (έναρξη)	29.1 mg/d	15 mg/d	0.01
Δόση GCs (>3μήνες)	12.5 mg/d	7.5 mg/d	0.003



# Tocilizumab και σοβαρές λοιμώξεις



**Table 1.** List of biological drugs targeting IL-6 mediated signaling (in alphabetical order) with previous and upcoming trials for the treatment of GCA together with EMA-approvals for indications in adults.

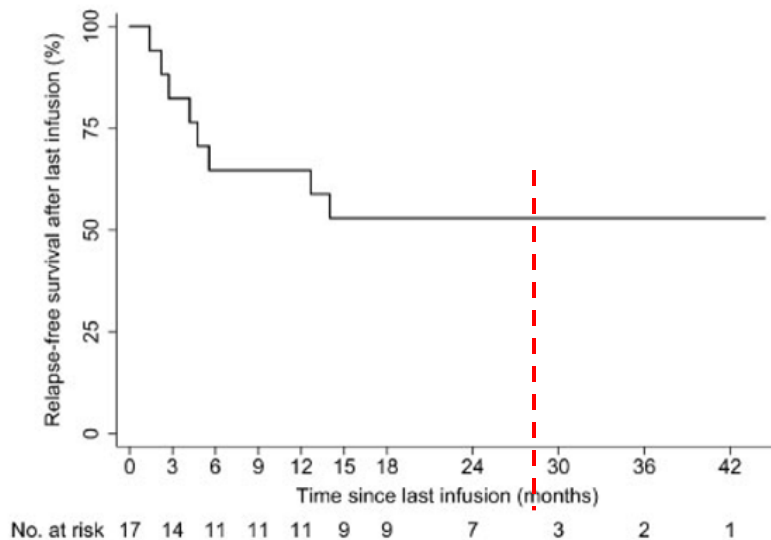
Drug	Structure	Mechanism of action	GCA-trials	EMA-approvals for adults
Clazakizumab	Aglycosylated, humanized rabbit mAb	Anti-IL-6	-	-
MEDI5117 = WBP216	Affinity-optimized human mAb IgG1	Anti-IL-6	-	-
Olokizumab	Humanized mAb	Anti-IL-6	-	-
Sarilumab (=Kevzara®)	Human mAb	Anti-IL-6 receptor	-	RA
Siltuximab (=Sylvant®)	Chimeric (human-murin) G1κ-mAb	Anti-IL6	-	Multicentric Castleman's disease negative for HIV and HHV-8
Sirukumab	Fully human immunoglobulin G1-κ	Anti-IL-6	Phase III, terminated (GSK decision to return rights to Janssen and <u>discontinue sirukumab</u> development in GCA)	-
Tocilizumab (=Actemra/ RoActemra®)	Humanized mAb	Anti-IL-6 receptor	Phase II (Evaluation of TCZ as an add-on therapy to CSs in GCA: Proof of concept study), recruitment completed Phase III (Extension study to evaluate long term safety of s.c. TCZ in GCA-patients who have completed GiActa in France, with subsequent flare or persisting disease activity), not yet recruiting (sponsored by Hoffmann-La Roche) Phase IV (TCZ dose-tapering and interruption in GCA-patients achieving clinical remission), recruiting	RA, GCA
Vobarilizumab = ALX-0061	Single-domain Ab fragment = nanobody®	Anti-IL-6 receptor	-	-

GCA: giant cell arteritis; HIV: human immunodeficiency virus; HHV-8: human herpes virus-8; mAb: monoclonal antibody; RA: rheumatoid arthritis

# Διακοπή Tocilizumab

Υποτροπή νόσου? Πότε? Προγνωστικοί παράγοντες?

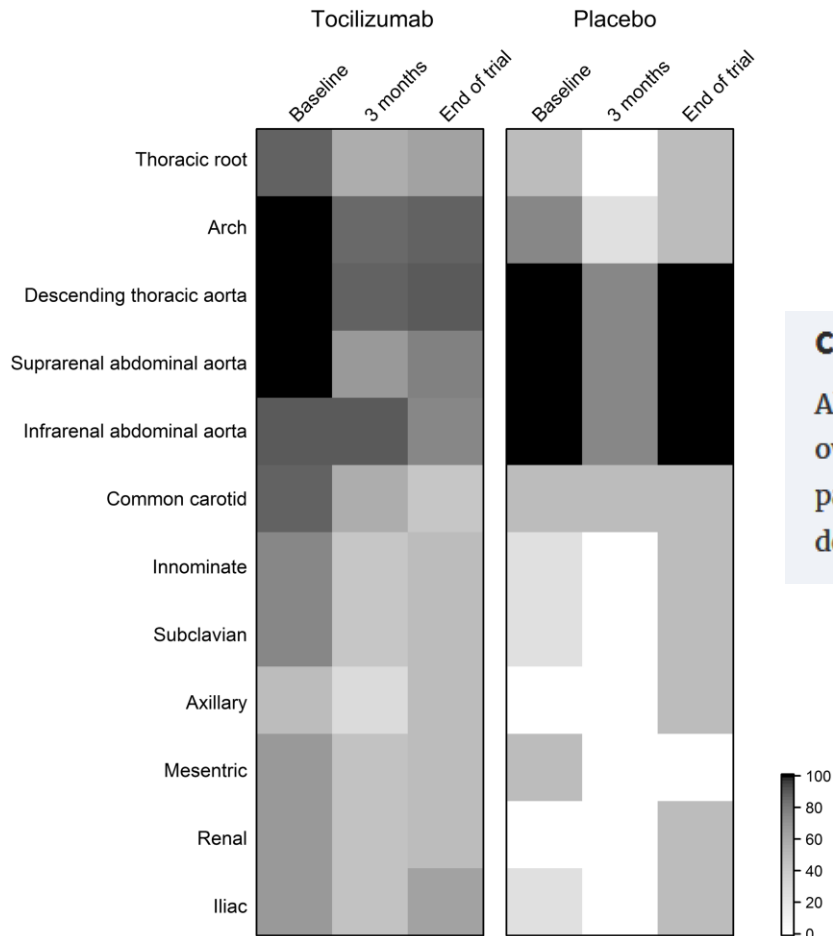
**Fig. 1** Kaplan–Meier curve of relapse-free survival after discontinuation of tocilizumab



ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ (n=8)	ΟΧΙ (n=9)
Χρόνος παρακολούθησης	26.7 μήνες	29.3 μήνες
Χρόνος υποτροπής	5 μήνες (n=6) 13 μήνες (n=1) 14 μήνες (n=1)	
Ηλικία (έτη)	64.6	76.4
MRA	Ενίσχυση σήματος αγγ. τοιχ 77%	Ενίσχυση σήματος αγγ. τοιχ 61%
Βιοδείκτες	IL-6, MMP-3, sTNFr2, sCD163 Pentraxin-3	IL-6, MMP-3, sTNFr2, sCD163 Pentraxin-3

**Παραμένει σε ύφεση νόσου στη 2ετία: 50%**

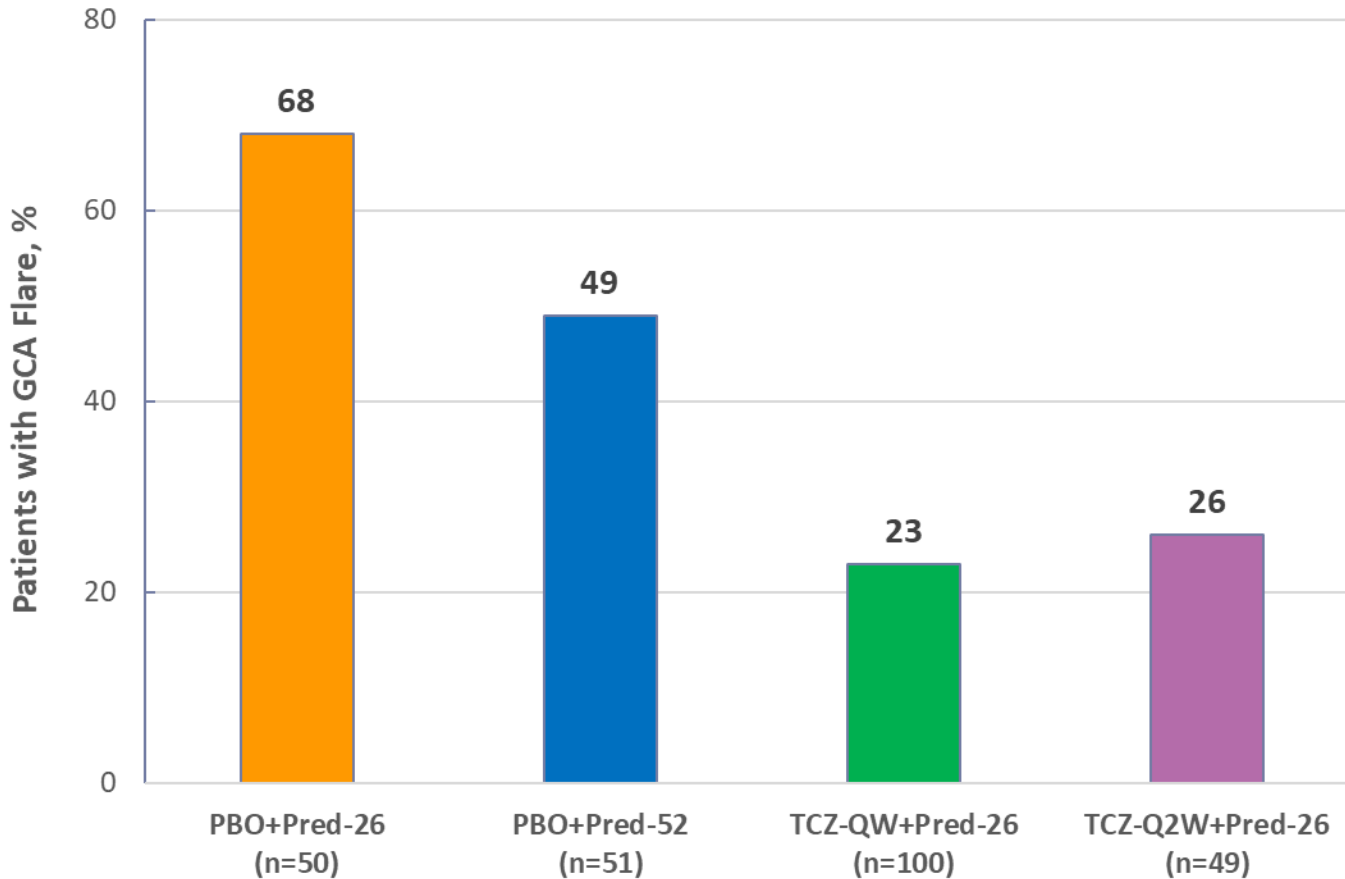
# Πως αξιολογούνται τα ευρήματα της MRA μετά θεραπεία με Tocilizumab?



## Conclusions

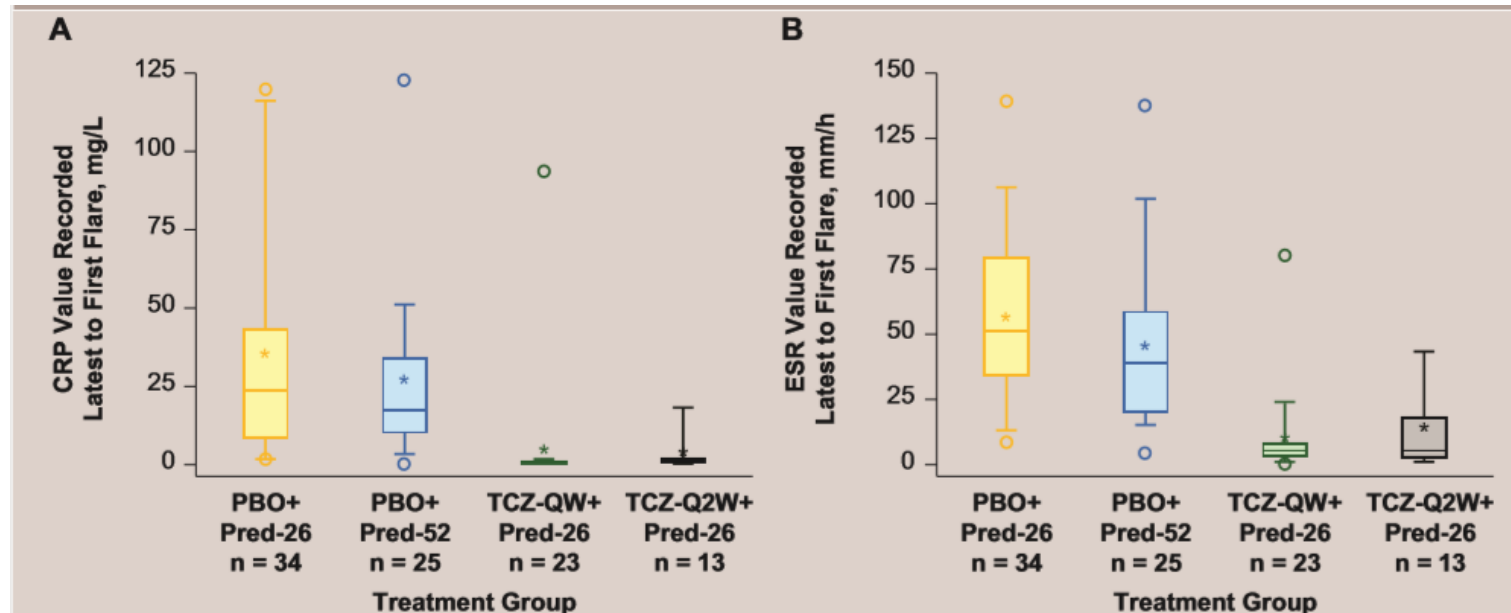
Although TCZ resulted in complete clinical and laboratory remission of GCA over 52 weeks, **MRA signals in vessel walls normalized in only one-third of patients.** Whether these signals are of prognostic importance remains to be determined.

# Έξαρση νόσου μετά την ύφεση (12-52 εβδομάδες)



Σπανιότερα εξάρσεις νόσου υπό TCZ

# CRP & TKE πριν την έξαρση GCA



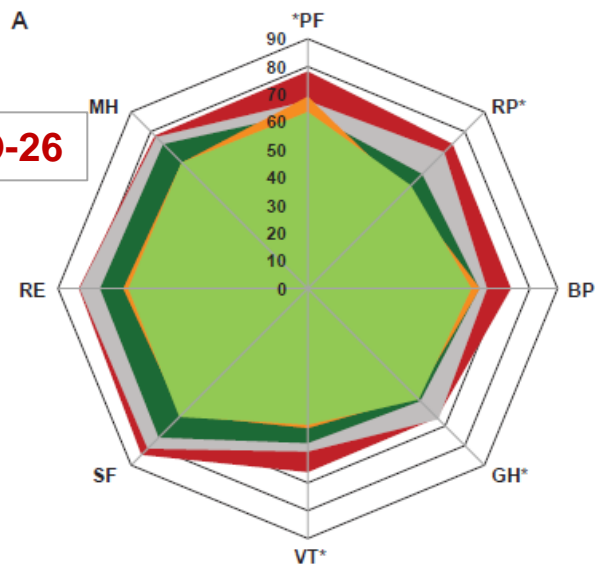
# CRP & TKE στην GCA

**Table 1. Elevations in Acute Phase Reactants in Patients With or Without GCA Flare**

	PBO+Pred-26 n = 50	PBO+Pred-52 n = 51	TCZ-QW+Pred-26 n = 100	TCZ-Q2W+Pred-26 n = 49
Patients who experienced flare, n (%) <sup>a</sup>	34 (68.0)	25 (49.0)	23 (23.0)	13 (26.5)
Flare patients with elevated CRP, <sup>b</sup> n (%) <sup>c</sup>	22 (64.7)	17 (68.0)	1 (4.3)	2 (15.4)
Elevated CRP without flare reported, n (%) <sup>a</sup>	26 (52.0)	31 (60.8)	5 (5.0)	3 (6.1)
Flare patients with elevated ESR, <sup>d</sup> n (%) <sup>c</sup>	27 (79.4)	14 (56.0)	1 (4.3)	3 (23.1)
Patients who experienced flare, n (%) <sup>a</sup>	34 (68.0)	25 (49.0)	23 (23.0)	13 (26.5)
Patients receiving steroids <sup>b</sup> at the time of first flare, n (%) <sup>c</sup>	21 (61.8)	24 (96.0)	17 (73.9)	6 (46.2)
Median (range) prednisone dose at flare, mg	2.5 (0.0-30.0)	8.0 (0.0-20.0)	7.0 (0.0-25.0)	0.0 (0.0-12.5)

Πρωτεΐνες οξείας φάσεως δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες έξαρσης νόσου σε ασθενείς με GCA υπό TCZ

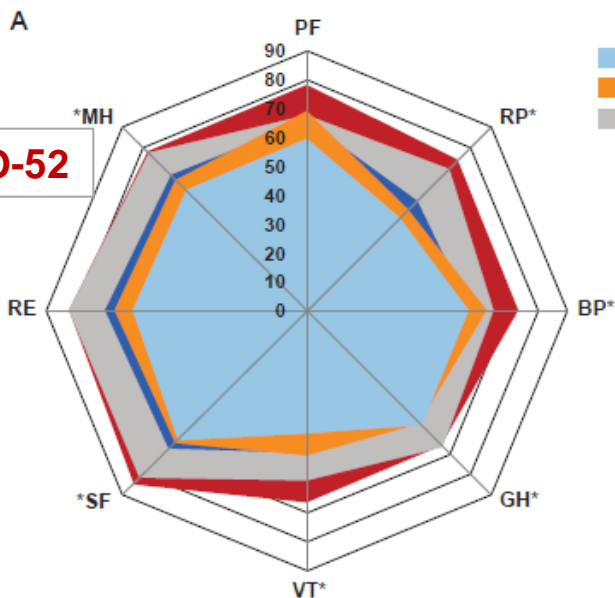
# SF-36 / Ομάδα TCZ συγκριτικά με ομάδα PBO-26 + PBO-52



■ BL, PBO+26 (n = 49-50)    ■ Week 52, PBO+26 (n = 43)  
■ BL, TCZ QW (n = 97-100)    ■ Week 52, TCZ QW (n = 85)  
■ Age-/gender-matched norms

## Ομάδα – TCZ / 52<sup>η</sup> εβδομάδα αξιολόγησης

- Σημείωσε **στατιστικά μεγαλύτερα score σε 4/8 domain**
- Σημείωσε **στατιστικά μεγαλύτερα score σε 5/8 domain age-gender matched controls**



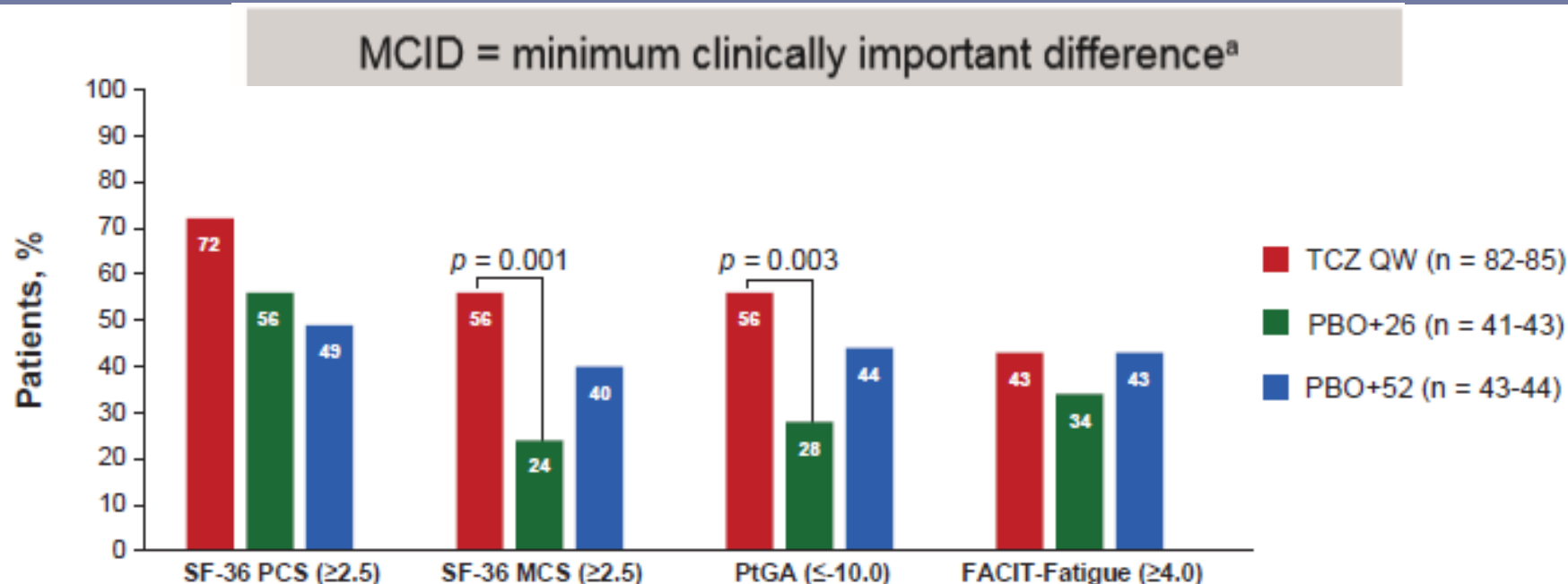
■ BL, PBO+52 (n = 49-50)    ■ Week 52, PBO+52 (n = 45)  
■ BL, TCZ QW (n = 97-100)    ■ Week 52, TCZ QW (n = 85)  
■ Age-/gender-matched norms

## Ομάδα – TCZ / 52<sup>η</sup> εβδομάδα αξιολόγησης

- Σημείωσε **στατιστικά μεγαλύτερα score σε 6/8 domain**
- Σημείωσε **μεγαλύτερα score συγκριτικά με τους age-gender matched controls**



## Επίτευξη MCID – Ασθενείς (%) / SF-36, PtGA, FACIT



- ✓ Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην **ομάδα - TCZ** επιτυγχάνει **συνολικά σημαντική κλινική βελτίωση** σε σχέση με ομάδα - PBO
- ✓ **OXI** στατιστικά σημαντική η **διαφορά μεταξύ της ομάδας – TCZ (Q2W)** και της ομάδας – PBO σε οποιοδήποτε τομέα HRQoL

## GCA: Θεραπευτικός αλγόριθμος

Κορτικοστεροειδή 40-60mg  
± Methotrexate

Σταδιακή ↓ GCs

Υποτροπή

Προσθήκη Tocilizumab

Σταδιακή ↓ GCs

Μονοθεραπεία Tocilizumab

1 χρόνος

Tocilizumab σε GCA: υποτροπές,  
παρενέργειες, συννοσηρότητες

# Συμπεράσματα

---

Tocilizumab: νέος βιολογικός παράγοντας για την θεραπεία της GCA

Αποτελεσματικότητα σε νεο-διαγνωσθέντες και υποτροπιάζοντες ασθενείς

Συγχορήγηση με κορτικοειδή\*

Όχι μονοθεραπεία με Tocilizumab σε έξαρση νόσου

Εκτίμηση ενεργότητας νόσου με κλινικά κριτήρια

Ενδείξεις χορήγησης: Σε υποτροπιάζουσα, ανθεκτική νόσο ή σε πρωτο-διάγνωση με συννοσηρότητες

Διάρκεια θεραπείας?