



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
Έτος Ιδρύσεως 1960

ΣΕΙΡΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ (WEBINARS)

eular

EUROPEAN
E-CONGRESS OF
RHEUMATOLOGY
2020 | FROM 3 JUNE

congress.eular.org

Εξελίξεις στην Ρευματολογία

ΙΟΥΝΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020

1.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΤΗΣΙΟΥ
ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ EULAR 2020

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 26 ΙΟΥΝΙΟΥ 2020
19.30 - 20.30



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
Since 1976 since 1990

ΣΕΙΡΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΩΝ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ
(WEBINARS)

Εξελίξεις στη
Ρευματολογία
ΙΟΥΝΙΟΣ-ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020

1.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΤΗΣΙΟΥ
ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ EULAR 2020

eular

EUROPEAN
E-CONGRESS OF
RHEUMATOLOGY
2020 | FROM 3 JUNE

congress.eular.org

Αγγειίτιδες/Σκληρόδερμα/Μυοσίτιδες

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ



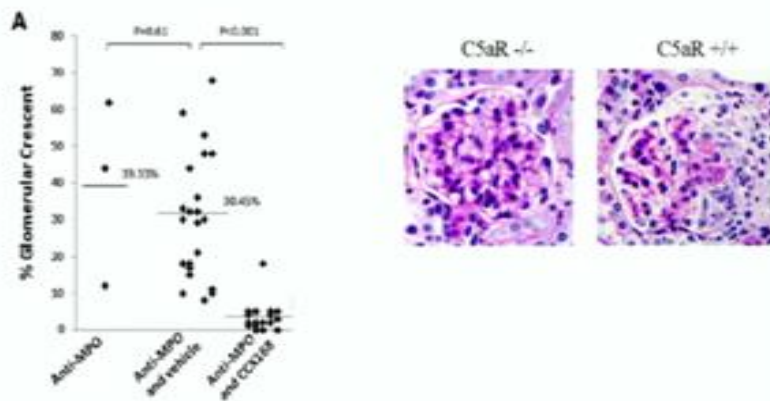
ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

OP0011

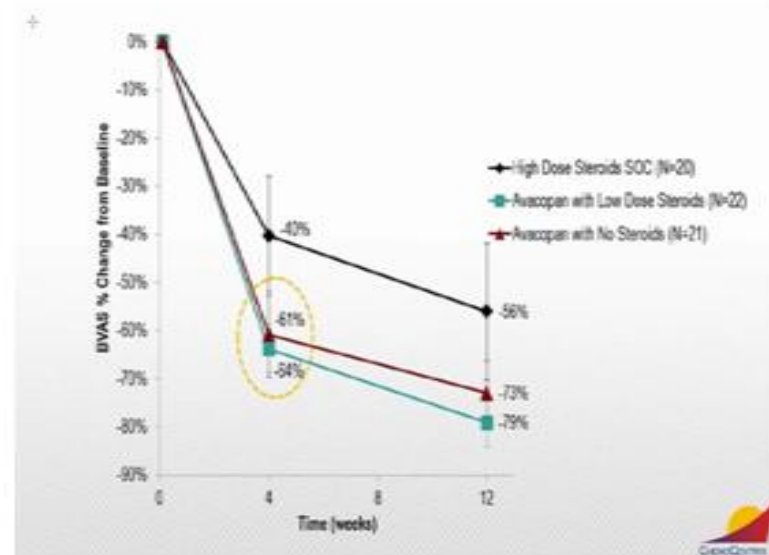
■ **Βασικό ερώτημα**

Ποιά η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Avacopan (ρος αναστολέας του C5aR) σε ασθενείς με ANCA-αγγειίτιδες (AAVs)?

C5a receptor blockade prevents vasculitis



Xia et al J Am Soc Nephrol 2014



Jayne et al, J Am Soc Nephrol 2017



OP0011

■ Σχεδιασμός

- RCT (1:1), 3^{ης} φάσης
Κυκλοσφραμίδη (pos/IV) → AZA ή Rituximab (IV x4) + Prednisone (n=164) vs.
Avacopan (n=166)
- Κύρια καταληκτικά σημεία: - Ύφεση (26^η εβδ) / Παρατεινόμενη ύφεση (52^η εβδ.)

OP0011

■ Σχεδιασμός

- RCT (1:1), 3^{ης} φάσης

Κυκλοφωσφαμίδη (pos/IV) → AZA ή Rituximab (IV x4) + Prednisone (n=164) vs.
 Avacopan (n=166)

- Κύρια καταληκτικά σημεία:

- Ύφεση (26^η εβδ) / Παρατεινόμενη ύφεση (52^η εβδ.)

Primary Efficacy Endpoints:

BVAS = 0 at Week 26
 (No GC in Prior 4 Weeks)

BVAS = 0 at Week 52
 (No GC in Prior 4 Weeks)

~300 patients: 1:1 Randomization

1 Year Treatment Period

Stratification:

1. Baseline Therapy:
 Oral/IV CYC or
 RTX

A.
 Active
 Drug
 Group



2. ANCA Type:
 Anti-MPO or
 Anti-PR3

B.
 Standard
 of Care
 Group



*over 20 weeks

OP0011

■ **Σχεδιασμός**

- RCT (1:1), 3^{ης} φάσης
 Κυκλοφωσφαμίδη (pos/IV) → AZA ή Rituximab (IV x4) + Prednisone (n=164) vs. Avacopan (n=166)
- Κύρια καταληκτικά σημεία: - Ύφεση (26^η εβδ) / Παρατεινόμενη ύφεση (52^η εβδ.)

Primary Efficacy Endpoints:

BVAS = 0 at Week 26
 (No GC in Prior 4 Weeks)

BVAS = 0 at Week 52
 (No GC in Prior 4 Weeks)

~300 patients: 1:1 Randomization



Stratification:

1. Baseline Therapy:
 Oral/IV CYC or RTX

A. Active Drug Group



2. ANCA Type:
 Anti-MPO or Anti-PR3

B. Standard of Care Group

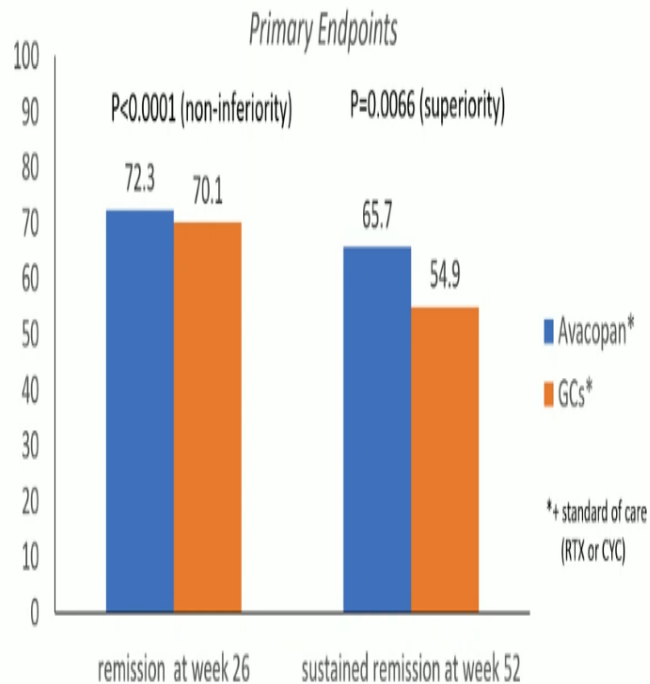


*over 20 weeks

	Prednisone SOC	Avacopan	Total
Number of Subjects Randomized	165	166	331
ITT Population	164	166	330
Completed Week 26, n (%)	154 (93.3%)	155 (93.4%)	309 (93.4%)
Completed Week 52, n (%)	152 (92.1%)	151 (91.0%)	303 (91.5%)
Early Withdrawal from Study, n (%)	15 (9.1%)	15 (9.0%)	30 (9.1%)
Death, n (%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)	6 (1.8%)
Early Discontinuation of Study Treatment, n (%)	35 (21.2%)	37 (22.3%)	72 (21.8%)

OP0011

■ **Κύρια ευρήματα**



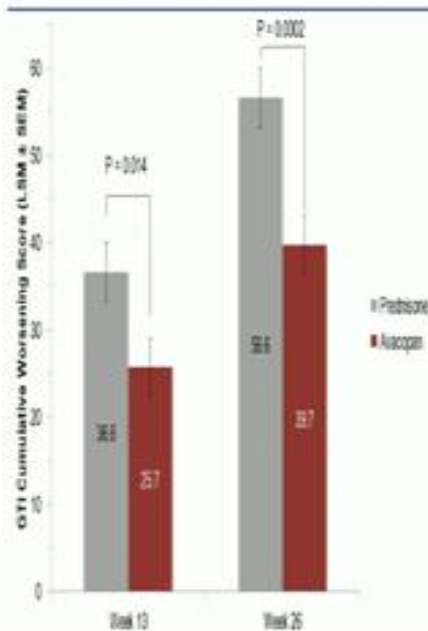
	Avacopan	Prednisone	p
Ύφεση (26 ^η εβδ.)	72.3%	70.1%	<0.0001 (Non-inferiority)
Παρατεινόμενη ύφεση (52 ^η εβδ.)	65.7%	54.9%	0.0066 (Superiority)

OP0011

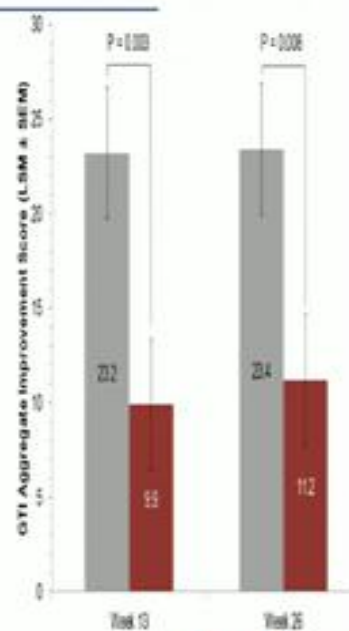
Κύρια ευρήματα

Glucocorticoid Toxicity Index

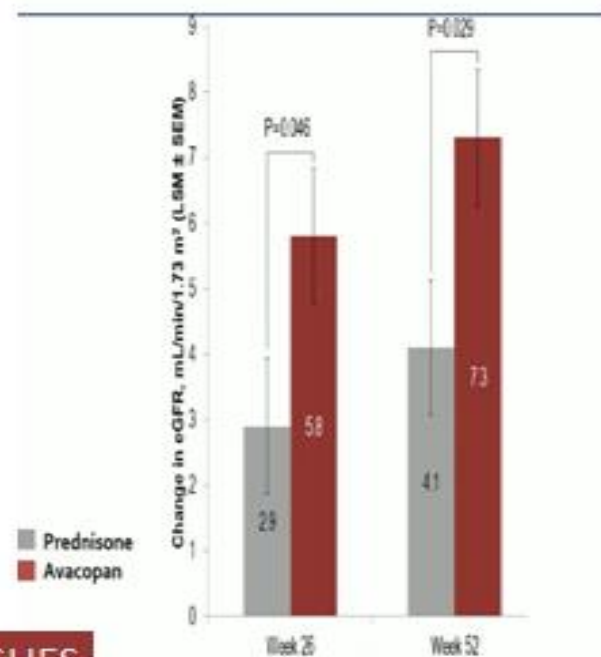
Cumulative Worsening Score



Aggregate Improvement Score



Baseline in eGFR in Patients with Renal Disease



NO SAFETY ISSUES



OP0011

- **Συμπεράσματα – Τι αλλάζει στην καθημερινή πρακτική?**

Η προσθήκη του αναστολέα του συμπληρώματος Avacopan σε CYC/AZA ή RTX σε ασθενείς με AAVs, δεν ήταν κατώτερη την 26^η εβδ. και υπερερεύσε της πρεδνιζολόνης την 52^η εβδ.



ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

RITAZAREM

A randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis

RITAZAREM

Dr Rona Smith

on behalf of Prof David Jayne and Prof Peter Merkel
and RITAZAREM trial investigators



[EudraCT: 2012-001102-14](#)



[Clinicaltrials.gov: NCT01697267](#)



OP0026

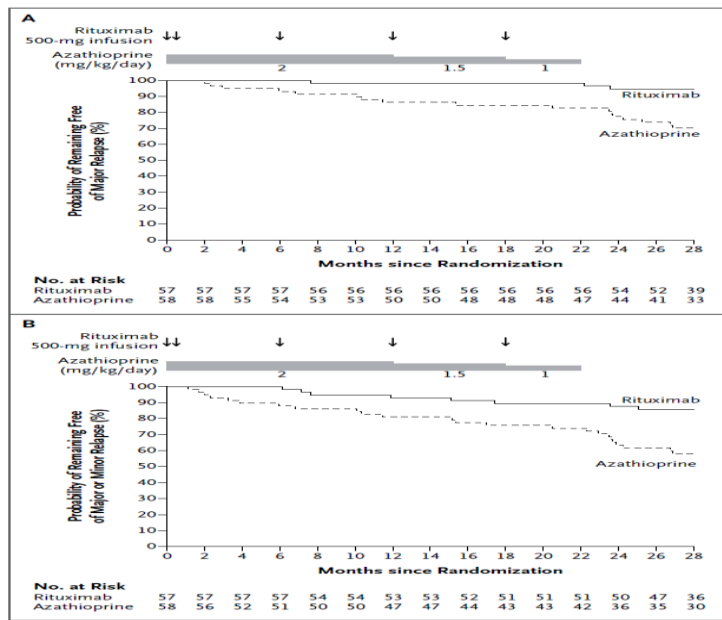
■ **Βασικό ερώτημα**

Είναι ανώτερη η χορήγηση Rituximab από την αζαθειοπρίνη σαν θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες?

■ Βασικό ερώτημα

Είναι ανώτερη η χορήγηση Rituximab από την αζαθειοπρίνη σαν θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες?

MAINRITSAN STUDY



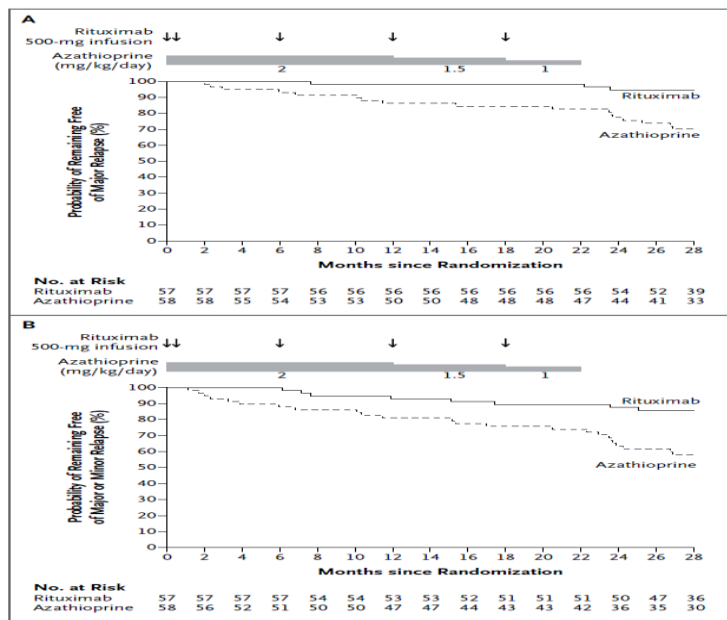


OP0026

■ Βασικό ερώτημα

Είναι ανώτερη η χορήγηση Rituximab από την αζαθειοπρίνη σαν θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες?

MAINRITSAN STUDY



	MAINRITSAN	RITAZAREM
N	117	160
Population	93 new onset/24 relapse	All relapsing patients
Induction therapy	CYC iv	RTX
RTX	500mg x2, and then 500mg/6 months	1000mg/4 months
Control	AZA 2mg/kg for 12 months AZA 1,5mg/kg for 6 months AZA 1 mg/kg for 6 months	AZA 2mg/kg for 24 months
Steroids	5mg/day in month 8	Taper by month 20
End point	Number of relapses until M28	Time to first relapse until M48



OP0026

■ Σχεδιασμός

- Τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική μελέτη σε ασθενής με υποτροπιάζουσες ANCA αγγειίτιδες μετά από επιτυχή θεραπεία επαγωγής με RITUXIMAB

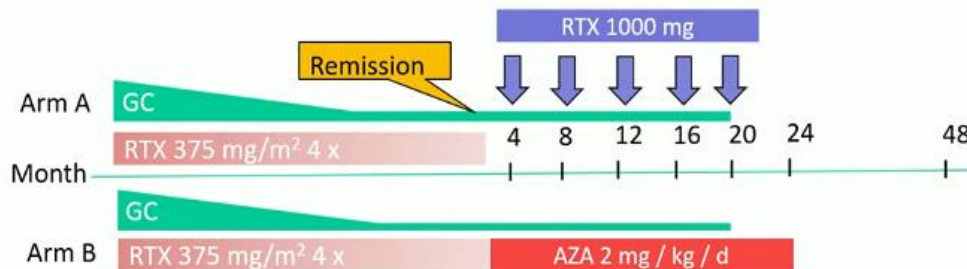
Θεραπεία συντήρησης: RITUXIMAB 1000mg/4 months (n=85)

AZA 2,5mg/kg/day για 24 μήνες (n=85)

Καταληκτικό σημείο: εμφάνιση υποτροπής

Methods

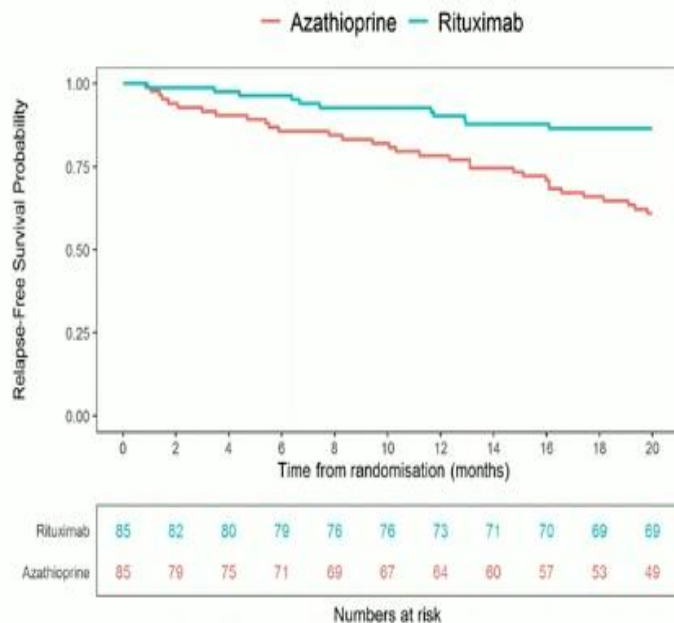
- multicentre, randomised, open-label ; relapsing MPA and GPA; N = 160
- randomisation after successfull relapse treatment with RTX
- primary endpoint: time to relapse





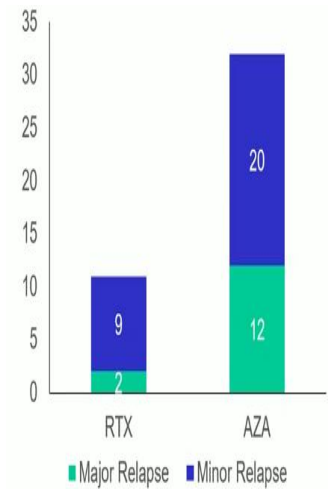
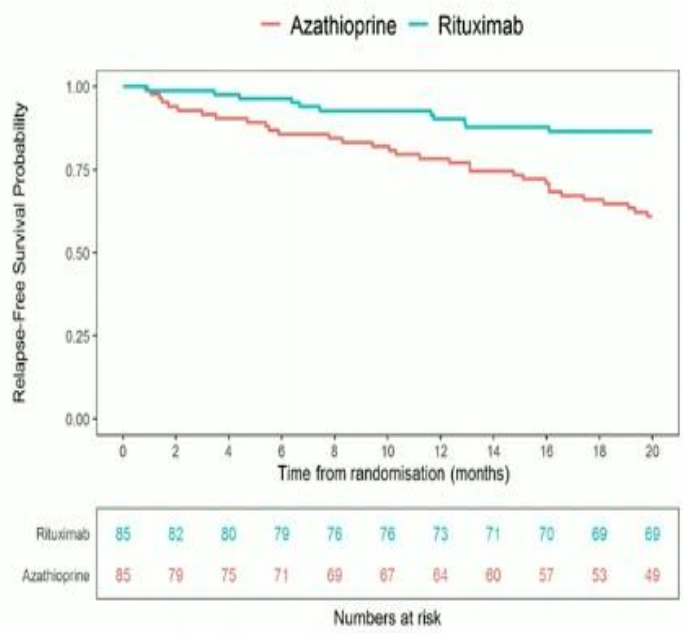
OP0026

Κύρια ευρήματα



- ↓ relapse risk with Rituximab: hazard HR 0.36 (95% CI 0.23-0.57, $p < 0.001$)

Κύρια ευρήματα



Relapse risk not influenced by

- ANCA-Type
- Severity of relapse
- GC induction at randomisation

- ↓ relapse risk with Rituximab: hazard HR 0.36 (95% CI 0.23-0.57, p < 0.001)

	Rituximab	Placebo
Patients with ≥ 1 AE (%)	22	36
IgG < 5 g/dL (%)	29	25
Infections	49	48



- **Συμπεράσματα – Τι αλλάζει στην καθημερινή πρακτική?**

Το Rituximab είναι ανώτερο της AZA για τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ANCA αγγειίτιδα στους οποίους έχει επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της νόσου με θεραπεία επαγωγής Rituximab

- ✓ Σε υποτροπιάζουσες ANCA αγγειίτιδες → θεραπεία επαγωγής ύφεσης με Rituximab
- ✓ Θεραπεία συντήρησης → Rituximab (δοσολογικό σχήμα??)



OP00144

Βασικό ερώτημα

Αν η χορήγηση Tocilizumab οδηγεί σε μείωση της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος σε ασθενείς με αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων στην απεικόνιση με PET scan

Σχεδιασμός

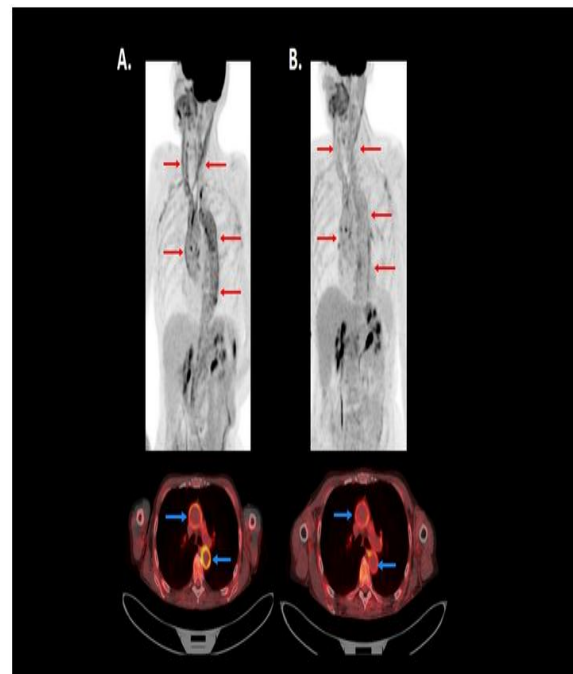
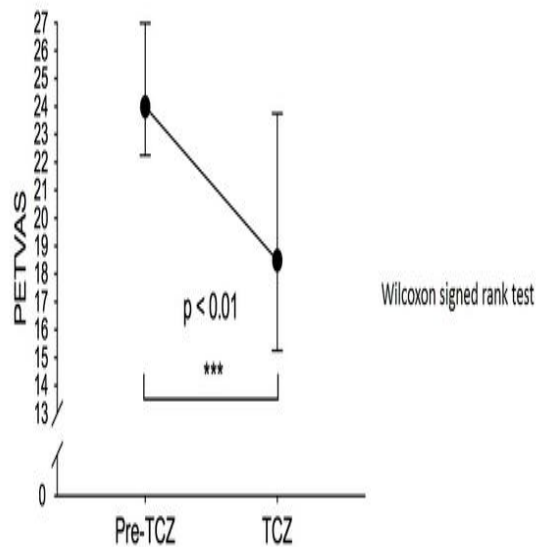
Αναδρομική μελέτη παρατήρησης 25 ασθενών μετά τη χορήγηση Tocilizumab που υποβλήθηκαν σε PET scan πριν και μετά τη χορήγηση Tocilizumab (μεσοδιάστημα 6 μηνών)

	N=25
Age(IQR)	70.5(63.7-75.9)
Sex (female)	19(76%)
Disease duration	1,5 years
TAB (positive)	10(40%)
LV-GCA (ANGIOGRAPHIC)	9 (36%)
mtx	15(56%)
PRED(mg/day)	6(0-23.8)

OP00144

■ Κύρια ευρήματα

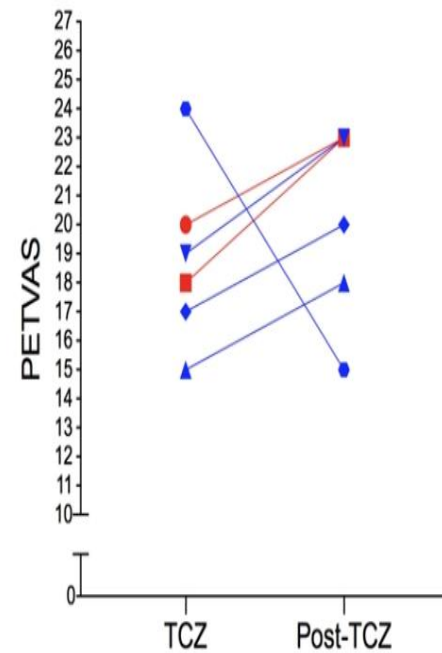
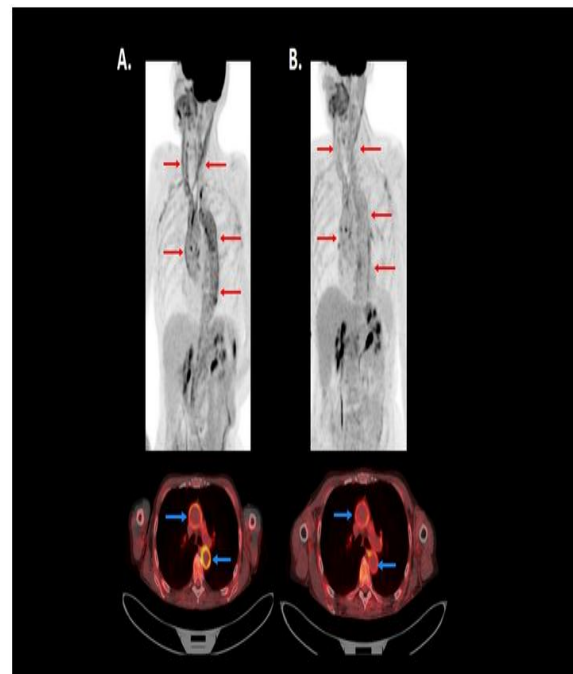
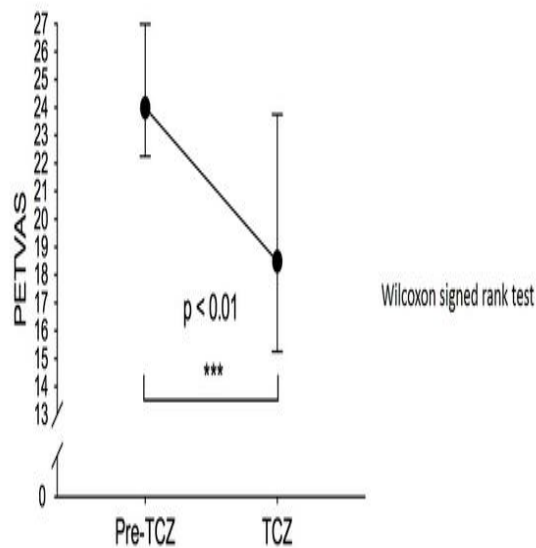
PET Activity in Response to Tocilizumab



OP00144

■ **Κύρια ευρήματα**

PET Activity in Response to Tocilizumab





OP00144

- **Συμπεράσματα – Τι αλλάζει στην καθημερινή πρακτική?**
- Η θεραπεία με tocilizumab οδηγεί σε μείωση της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος σε ασθενείς με ενεργό αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων που είναι παραμένει σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας
- Επανεμφάνιση της φλεγμονής (rebound) που συνοδεύεται από κλινική επιδείνωση παρατηρήθηκε σε μία υποομάδα ασθενών
- Μελέτη παρατήρησης – ανάγκη δεδομένων από μεγάλες μελέτες, ιδανικά RCT



OP0027

- **Βασικό ερώτημα**

Περίοδο μέχρι την πρώτη υποτροπή σε ασθενείς με GCA κατά τη διάρκεια της επέκτασης για 3 χρόνια της παρακολούθησης των ασθενών που συμμετείχαν στη GIACTA TRIAL σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη και υποτροπιάζουσα νόσο

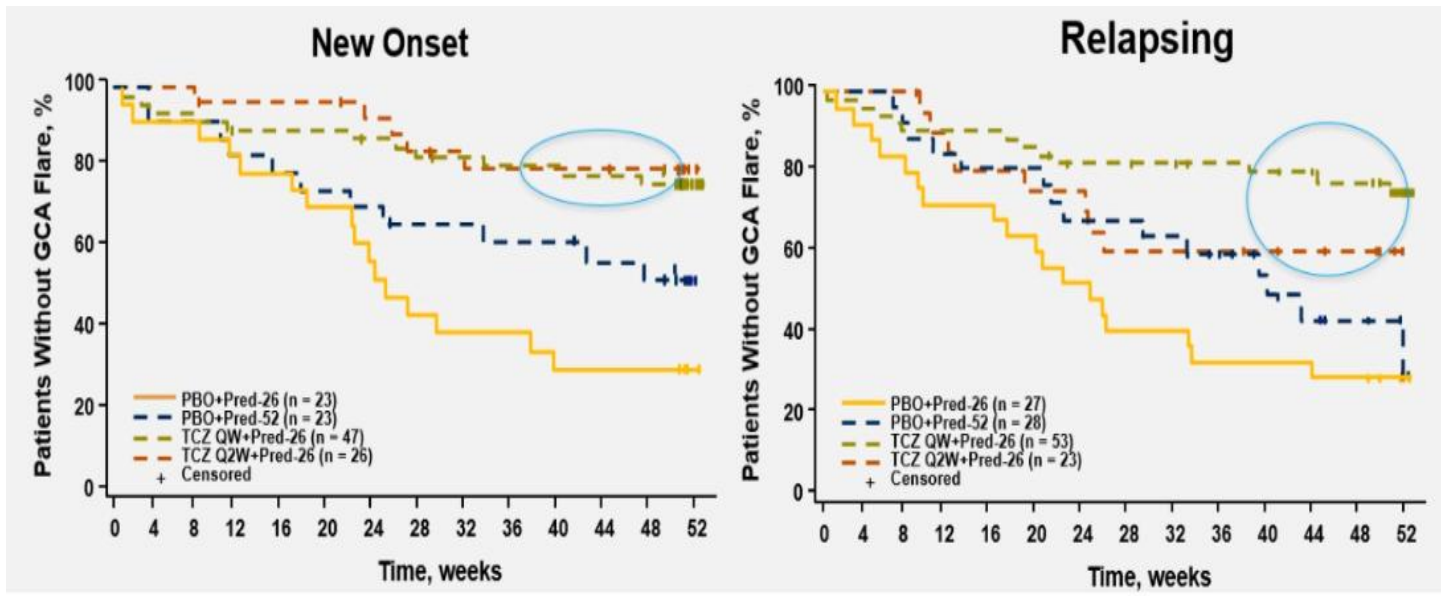


Stone et al

OP0027

■ Βασικό ερώτημα

Περίοδο μέχρι την πρώτη υποτροπή σε ασθενείς με GCA κατά τη διάρκεια της επέκτασης για 3 χρόνια της παρακολούθησης των ασθενών που συμμετείχαν στη GIACTA TRIAL σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη και υποτροπιάζουσα νόσο





TIME TO FLARE AND GLUCOCORTICOID EXPOSURE IN PATIENTS WITH NEW-ONSET VERSUS RELAPSING GIANT CELL ARTERITIS TREATED WITH TOCILIZUMAB OR PLACEBO PLUS PREDNISONE TAPERING: 3-YEAR RESULTS FROM A RANDOMIZED CONTROLLED PHASE 3 TRIAL

Stone *et al*

OP0027

■ Σχεδιασμός



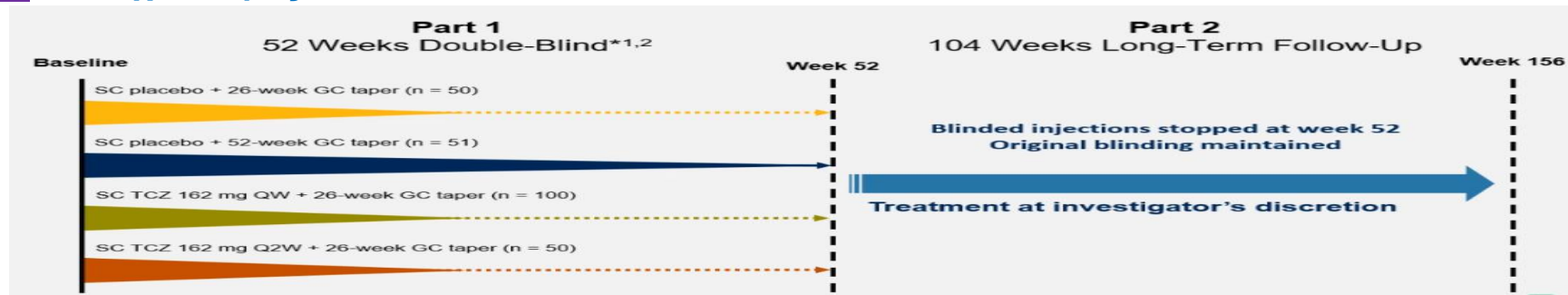


TIME TO FLARE AND GLUCOCORTICOID EXPOSURE IN PATIENTS WITH NEW-ONSET VERSUS RELAPSING GIANT CELL ARTERITIS TREATED WITH TOCILIZUMAB OR PLACEBO PLUS PREDNISONE TAPERING: 3-YEAR RESULTS FROM A RANDOMIZED CONTROLLED PHASE 3 TRIAL

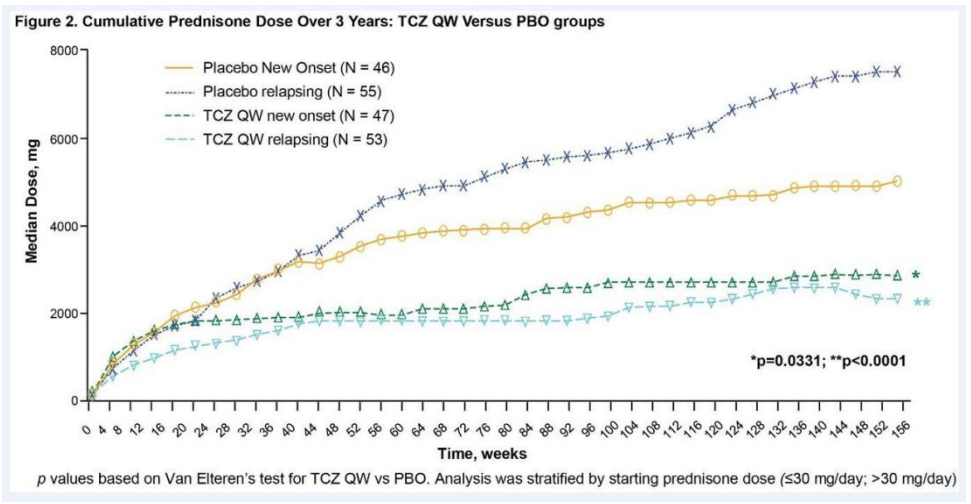
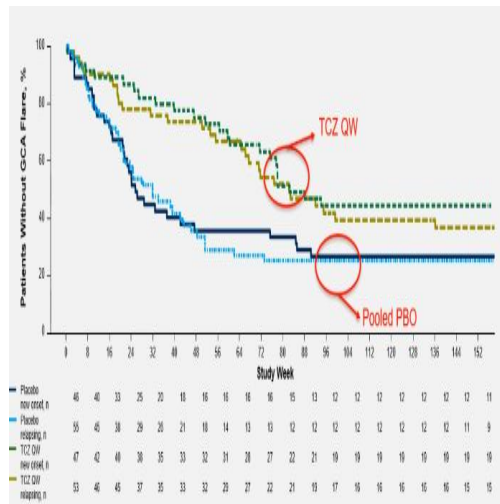
Stone et al

OP0027

Σχεδιασμός

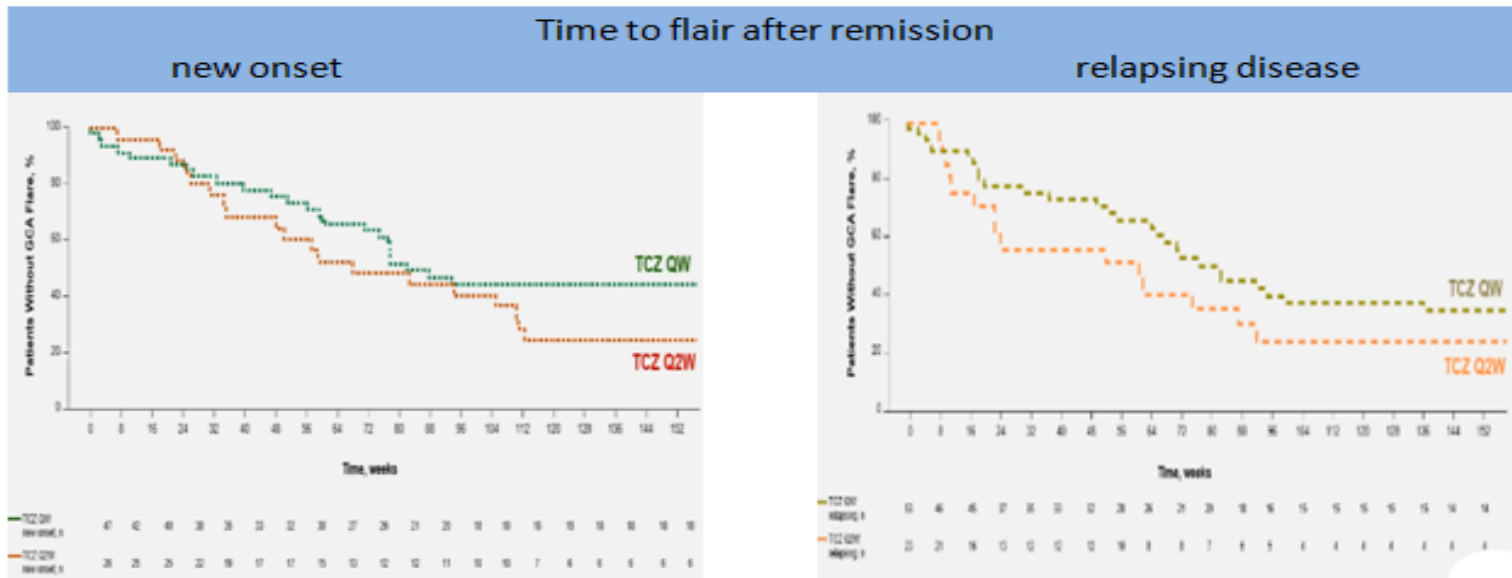


Κύρια ευρήματα



OP0027

▪ **Κύρια ευρήματα**



Συμπεράσματα – Τι αλλάζει στην καθημερινή πρακτική?

Οι ασθενείς που είχαν λάβει Tocilizumab **στην πρώτη φάση** της μελέτης παρουσίασαν λιγότερες υποτροπές σε σχέση με αυτούς που έλαβαν κορτικοειδή και έλαβαν συνολικά μικρότερη ποσότητα κορτιζόνης - Η έγκαιρη χορήγηση Tocilizumab πιθανόν να οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο της νόσου μακροπρόθεσμα

Η εβδομαδιαία χορήγηση Tocilizumab έχει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς τόσο με πρωτοεμφανιζόμενη και όσο και με υποτροπιάζουσα νόσο σε σχέση με τη χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες



ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ



OP0249

■ Βασικό ερώτημα

Αποτελέσματα από την ανοικτή περίοδο (open label) επέκτασης της RCT μελέτης χορήγησης riociguat σε ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα (RISE-SSc).



OP0249

■ Βασικό ερώτημα

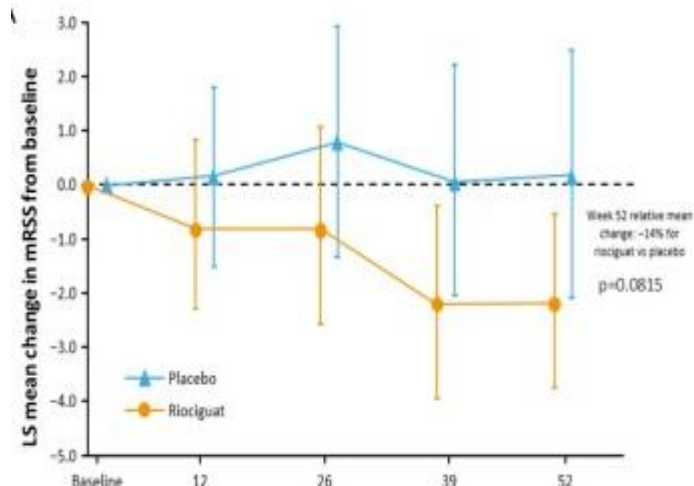
Αποτελέσματα από την ανοικτή περίοδο (open label) επέκτασης (12 μήνες) της RCT μελέτης χορήγησης riociguat σε ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα (RISE-SSc).

Systemic sclerosis

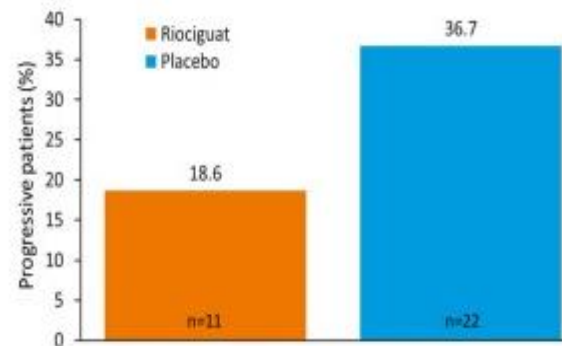


CLINICAL SCIENCE

Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial

Khanna D, *et al.* Ann Rheum Dis 2020;79:618–625.

B



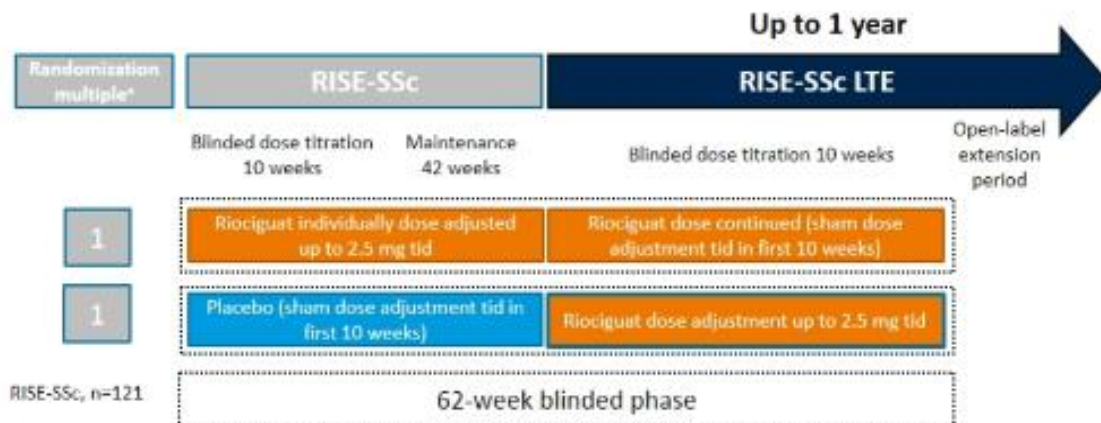


OP0249

Βασικό ερώτημα

Αποτελέσματα από την ανοικτή περίοδο (open label) επέκτασης (12 μήνες) της RCT μελέτης χορήγησης riociguat σε ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα (RISE-SSc).

- Objective: Present the open-label LTE of RISE-SSc results after 1 year
- Study design: Based on data from the EUSTAR cohort^{1,2}

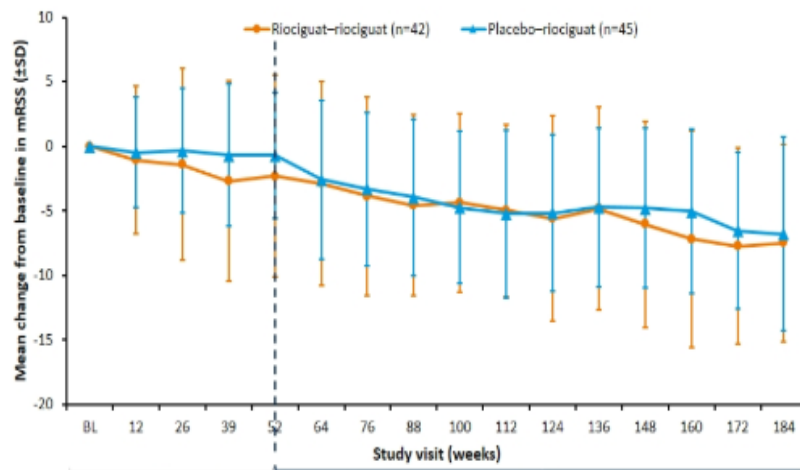


- RISE-SSc inclusion criteria^b:
 - Diagnosis of SSc by ACR/EULAR criteria
 - Diffuse cutaneous involvement
 - Disease duration ≤ 18 months
 - mRSS ≥ 10 and ≤ 22 units
- LTE entry criterion:
 - Completion of 52 weeks of double-blind therapy in RISE-SSc

- 42/60 patients in the riociguat arm entered the LTE
- 45/61 patients in the placebo arm entered the LTE

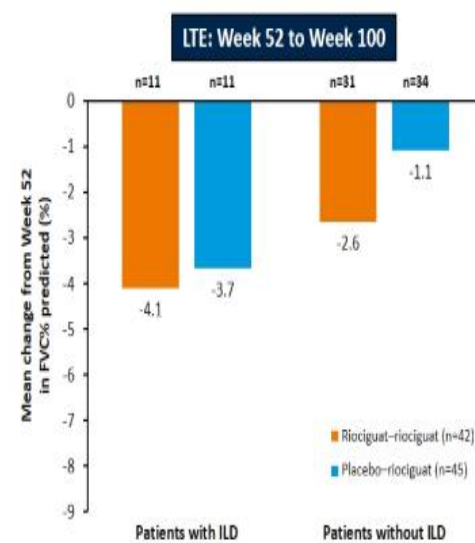
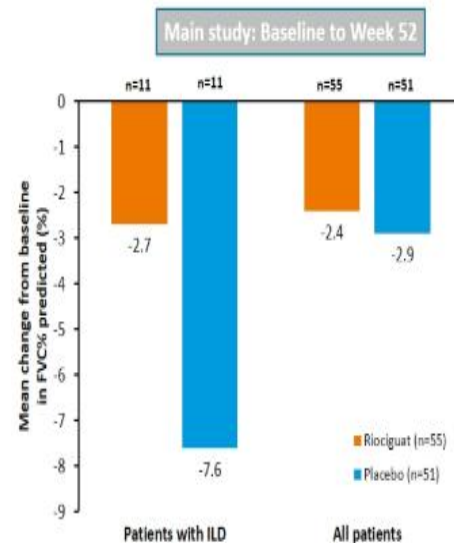
Κύρια ευρήματα

- Δε παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στη μείωση του mRSS μεταξύ των δύο ομάδων
- Οι ασθενείς που έλαβαν placebo και έπασχαν από πνευμονική ίνωση εμφάνισαν μεγαλύτερη έκπτωση της FVC σε σχέση με αυτούς που έλαβαν riicoquat, τάση που αναστράφηκε στην περίοδο επέκτασης της μελέτης



Number of subjects at a time point

	BL	12	26	39	52	64	76	88	100	112	124	136	148	160	172	184
Rio-rio	42	42	42	42	42	41	41	40	40	38	34	30	26	21	20	14
Pbo-rio	45	45	45	45	45	44	41	38	35	34	30	25	24	19	15	10



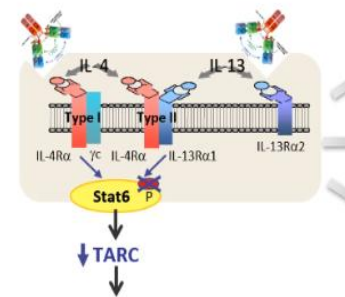
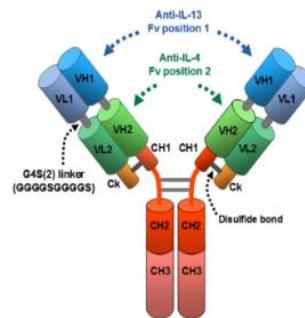
Συμπεράσματα: η χορήγηση riociquat δε φαίνεται να περιορίζει σημαντικά την εξέλιξη της δερματικής προσβολής, εντούτοις τα ευρήματα επιβράδυνσης της επιδείνωσης της πνευμονικής ίνωσης χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης

OP0250

■ Βασικό ερώτημα

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Romilkumab (IL-4/IL-13 inhibitor) στο διάχυτο σκληρόδερμα

- Αναστολή STAT κινασών (μονοκύτταρα)
- Αναστολή TARC (thymous- and activation regulated cytokine)



OP0250

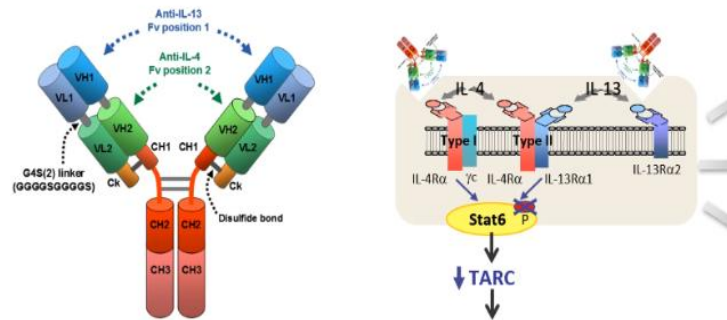
Βασικό ερώτημα

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Romilkumab (IL-4/IL-13 inhibitor) στο διάχυτο σκληρόδερμα

- Αναστολή STAT κινασών (μονοκύτταρα)
- Αναστολή TARC (thymous- and activation regulated cytokine)

Σχεδιασμός

- Τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενής με διάχυτο σκληρόδερμα Romilkumab (n=49) Placebo (n=48)

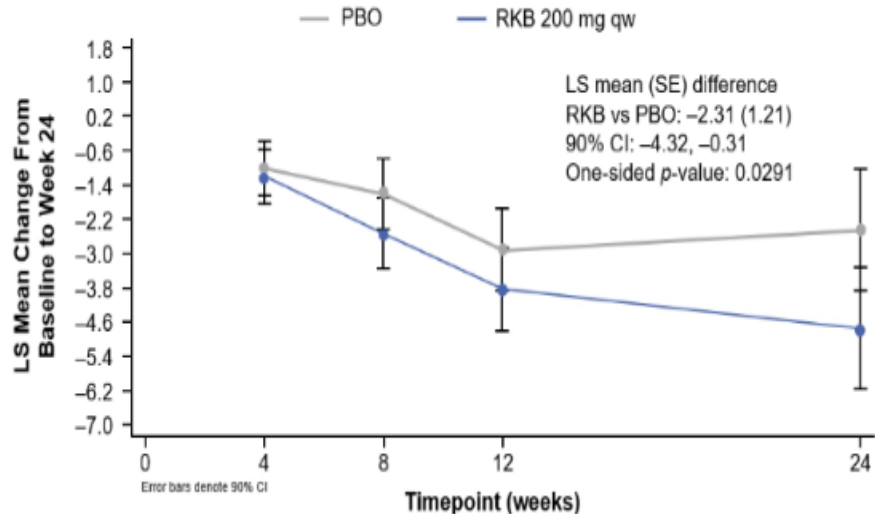


Characteristics	PBO (n=49)	RKB (n=48)	All (n=97)
Age, years, mean (SD)	47.2 (12.1)	52.3 (10.8)	49.7 (11.7)
Sex, n (%)			
Female	38 (77.6)	39 (81.3)	77 (79.4)
Race, n (%)			
White	45 (91.8)	45 (93.8)	90 (92.8)
Other	4 (8.2)	3 (6.3)	7 (7.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	12 (24.5)	10 (20.8)	22 (22.7)
Not Hispanic or Latino	37 (75.5)	38 (79.2)	75 (77.3)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	24.9 (5.3)	24.3 (4.4)	24.6 (4.9)
mRSS, mean (SD)	20.6 (7.0)	20.5 (6.1)	20.6 (6.5)
Predicted FVC %, mean (SD)	89.5 (15.8)	96.1 (17.4)	92.8 (16.9)
Predicted HGB corrected DLCO %, mean (SD)	66.5 (14.6)	72.4 (14.2)	69.4 (14.7)
Disease duration from first non-RP manifestation, months, mean (SD)	21.8 (10.7)	19.3 (9.2)	20.6 (10.0)
History of SSc-ILD, n (%)	18 (36.7)	18 (37.5)	36 (37.1)
Number of patients with immunosuppressive background therapy, n (%)	29 (59)	25 (52)	54 (55.7)

OP0250

- **Κύριο εύρημα:** Στατιστικά σημαντικά βελτίωση mRSS στην ομάδα του Romilkumab ιδιαίτερα στους ασθενείς που ήδη λάμβαναν ανοσοκοτασταλτική θεραπεία.

Mean Change From Baseline to W 24 in mRSS



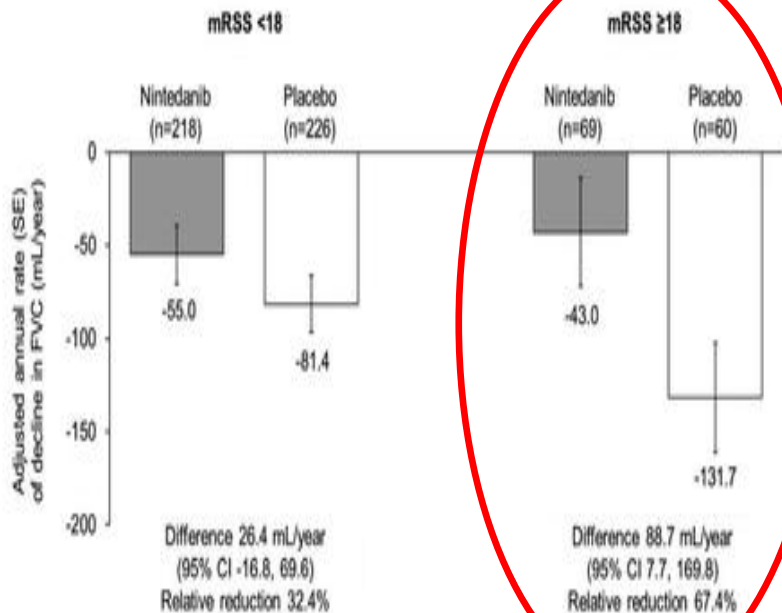
Mean Change From Baseline in mRSS to W 24 in Patients With and Without Background Therapy

	With Background Therapy N=54			Without Background Therapy N=43		
	PBO n=29	RKB n=25	Difference vs PBO [90% CI]	PBO n=20	RKB n=23	Difference vs PBO [90% CI]
mRSS	-3.43 (1.08)	-5.81 (1.17)	-2.38* [-5.03, 0.27]	-0.95 (1.34)	-3.64 (1.24)	-2.69* [-5.72, 0.35]

Συμπεράσματα: η χορήγηση του αναστολέα της IL4/1L-13 μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα εφόσον τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν σε RCT μελέτες

Y. Allanore¹, V. Steen², M. Kuwana³, C. Denton⁴, M. Matucci-Cerinic⁵, E. Volkman⁶, D. Khanna⁷, D. Wachtlin⁸, M. Gahlemann⁹, M. Quaresima¹⁰, M. Alves¹⁰, O. Distler¹¹, on behalf of the SENSICIS Trial Investigators

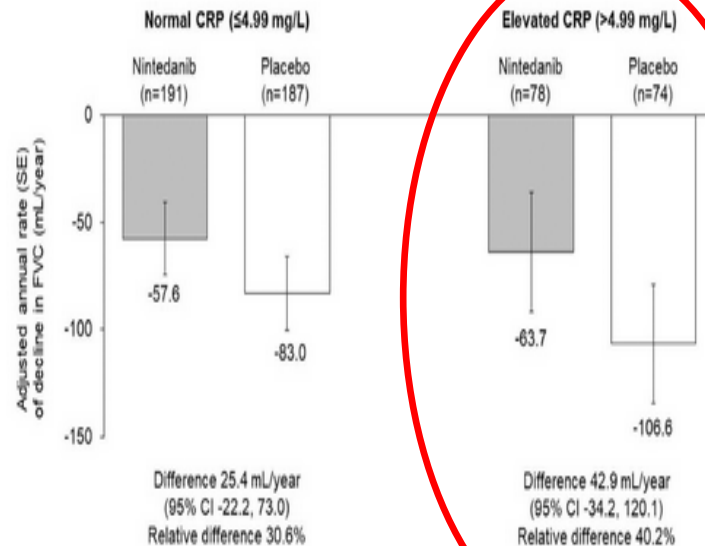
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2854>



Treatment-by-time-by-subgroup interaction p=0.18.

G. Riemekaster¹, P. Carreira², L. A. Saketkoo³, M. Aringer⁴, L. Chung⁵, J. Pope⁶, C. Miede⁷, S. Stovasser⁸, M. Gahlemann⁹, M. Alves⁹, D. Khanna¹⁰

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.3711>



Treatment-by-time-by-subgroup interaction p=0.70.

•Συμπεράσματα – Τι αλλάζει στην καθημερινή πρακτική? Καλύτερη επιλογή ασθενών για τη χορήγηση nintedanib

■ Αγγειΐτιδες

- Η χορήγηση Rituximab σαν θεραπεία συντήρησης, μετά την επαγωγή ύφεσης με το ίδιο φάρμακο, είναι ανώτερη από την αζαθειοπρίνη στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ANCA αγγειίτιδες
- Η έγκαιρη χορήγηση Tocilizumab σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των υποτροπών σε σχέση με τη μονοθεραπεία με κορτικοειδή
- Η προσθήκη στην καθιερωμένη θεραπεία ενός *ros* αναστολέα συμπληρώματος (Avacopan) πιθανώς υπερτερεί της πρεδνιζόνης στη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με AAVs

■ Σκληρόδερμα

- Το riociguat δεν υπερέχει του placebo σε ότι αφορά τη μείωση του mRSS σε ασθενείς με διάχυτη σκληροδερμία
- Η αναστολή παθογενετικών μονοπατιών της ίνωσης όπως ο άξονας IL4/IL12 ή αναστολή της τυροσινικής κινάσης αποτελούν επιλογές που μπορούν να προσφέρουν αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές στο μέλλον