

## **ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΜΕΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:**

**Ποια τα δεδομένα για τη χορήγησή τους σε ασθενείς με ΣΕΛ,  
αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και σύνδρομο Sjogren;**

**Γεώργιος Μπερτσιάς**

Ρευματολογία-Κλινική Ανοσολογία

ΠΑΓΝΗ και Ιατρική Σχολή Π.Κ.

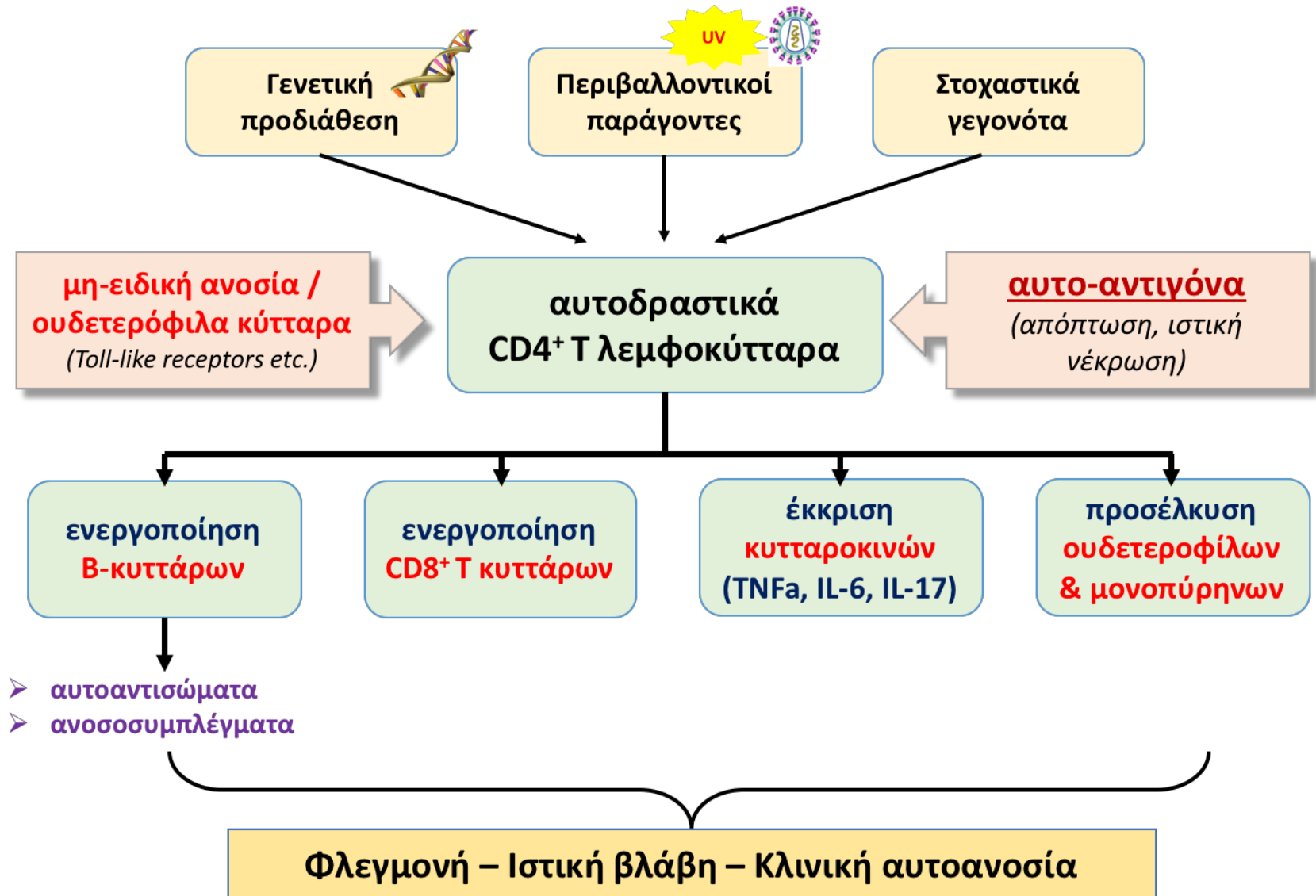


Βόλος, 02/05/2018

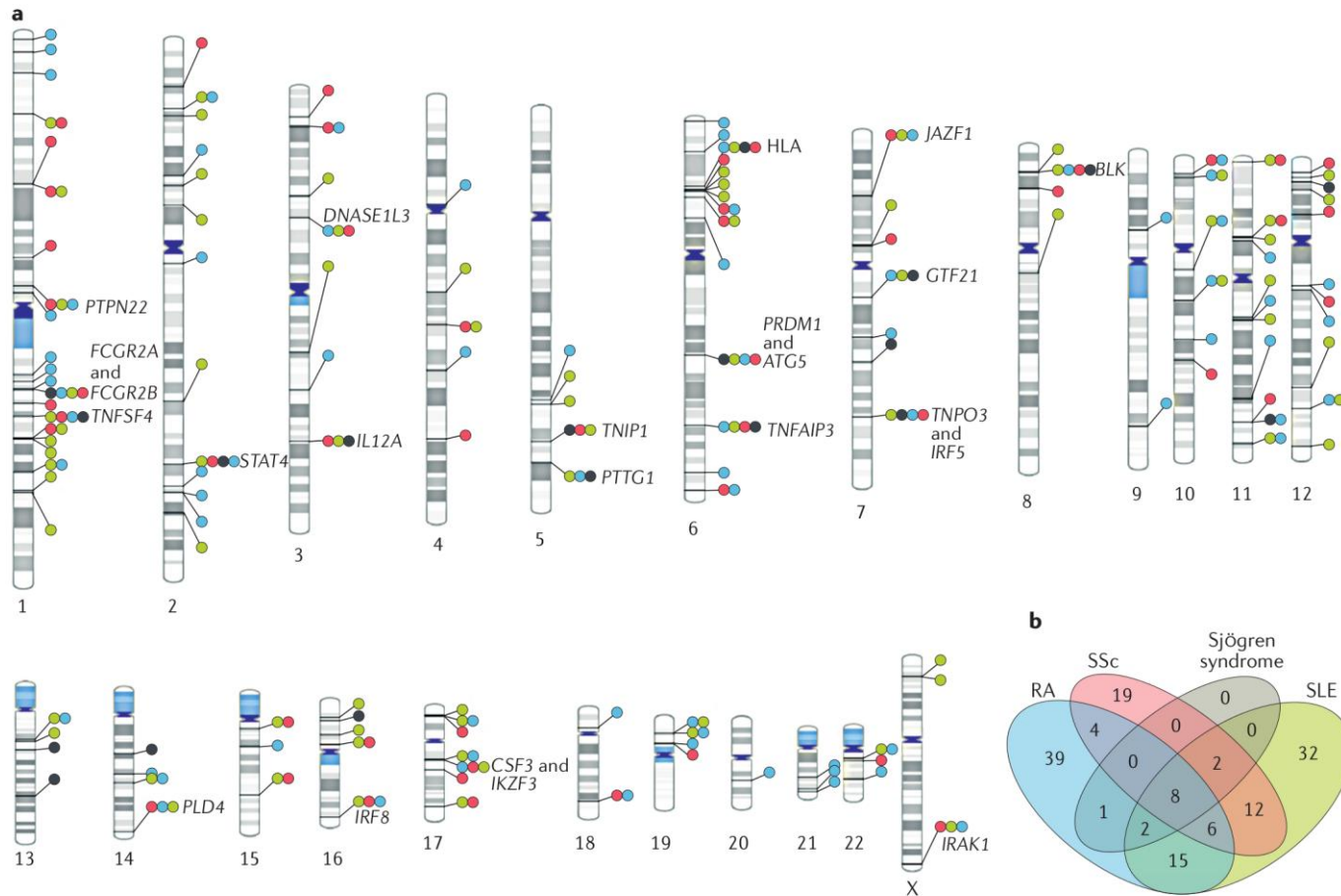


- Σύγκρουση συμφερόντων: καμία

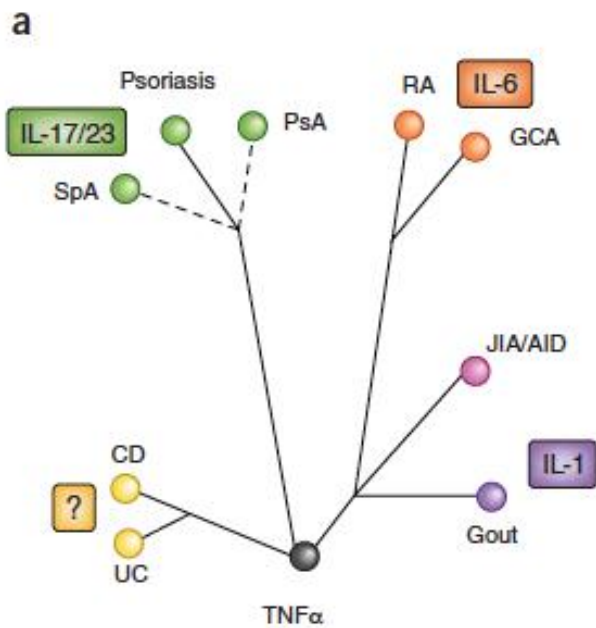
# Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς



# Κοινή (..αλλά όχι ταυτόσημη) γενετική βάση των αυτοάνοσων νοσημάτων



# Κοινές θεραπείες σε διαφορετικά ρευματικά νοσήματα



**b**

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Green	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Grey	Grey	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Grey	Grey	Light Green	Light Green
Ankylosing spondylitis	Green	Grey	Grey	Light Green	Light Green
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secucinumab*

## Μη-εγκεκριμένη (off-label) χρήση βιολογικών θεραπειών

- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
- Σύνδρομο Sjögren
- Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο





## Rituximab (anti-CD20 mAb) στον ενεργό ανθεκτικό ΣΕΛ

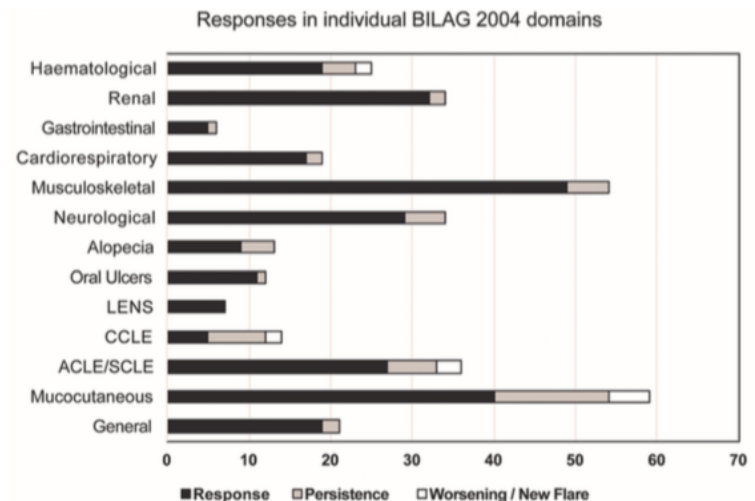
- Παρά την αποτυχία της τυχαιοποιημένης μελέτης EXPLORER (RTX+MMF+στεροειδή vs. MMF+στεροειδή), αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του σε εξω-νεφρικό ΣΕΛ
- Ένδειξη: ανθεκτικός ΣΕΛ σε πολλαπλές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες
- Κλινική ανταπόκριση:
  - ~65–80% μετά από 3–9 μήνες (~35–40% πλήρη ανταπόκριση/ύφεση)
  - Σοβαρή αρθρίτιδα ('rhusus'), κυτταροπενίες, δερματικές, νευρολογικές εκδηλώσεις
  - Μείωση δόσης στεροειδών

**2017 Οδηγίες EULAR για το ΣΕΛ**

**Level of evidence: 2c**

(Antonis Fanouriakis)

Md Yusof MY, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1829–36;  
Cobo-Ibáñez T, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 175-85;  
Serris A, et al. *Am J Hematol*. 2018; 93: 424-9;  
McCarthy EM, et al. *Rheumatology*. 2018; 57: 470-9



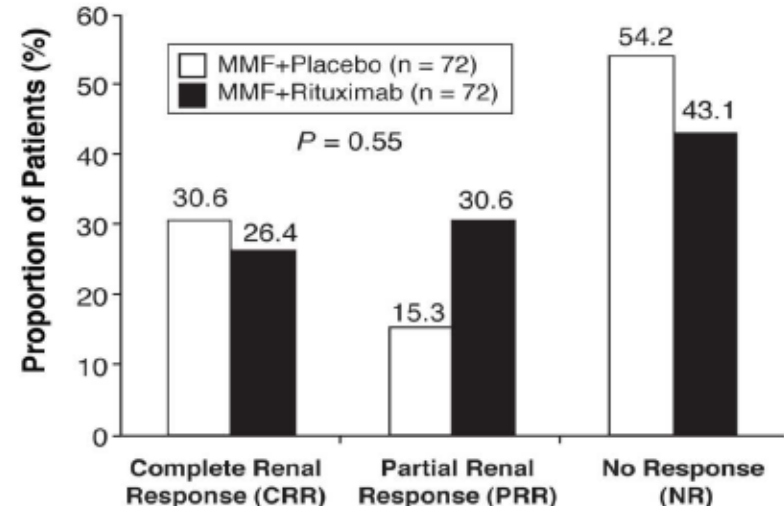
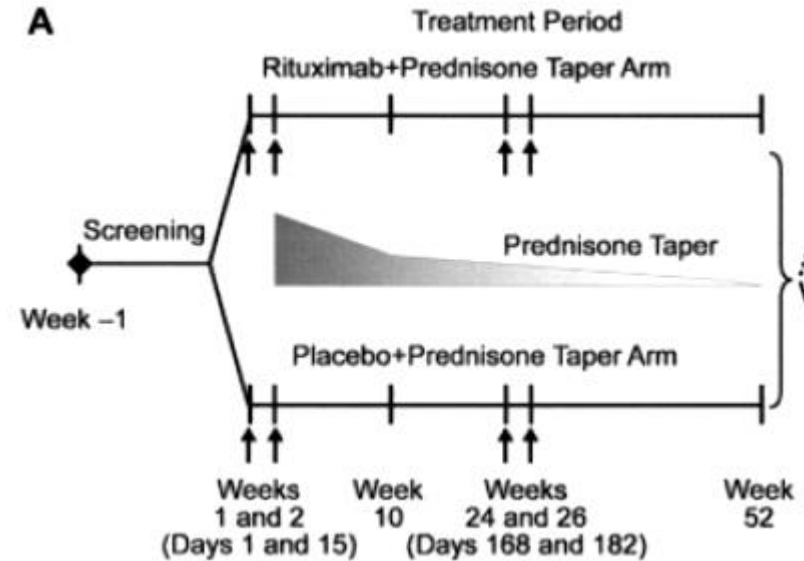


## Rituximab (anti-CD20 mAb) στον ενεργό ανθεκτικό ΣΕΛ

- **Υποτροπές:** ~25–40% (μετά 3–18 μήνες) → 80% ανταπόκριση σε επαναχορήγηση
- **Αναπάντητα ερωτήματα:**
  - ✓ Μονοθεραπεία ή μαζί με ανοσοκατασταλτικό παράγοντα (AZA, MTX, MMF);
  - ✓ Χορήγηση ανά 6μηνο ή ‘κατ’ επίκληση’;
  - ✓ Είναι χρήσιμη η παρακολούθηση των B-κυττάρων στο περιφερικό αίμα;
    - Απαλοιφή των B-κυττάρων στις 6 εβδομάδες: odds ratio 3.2 για καλή κλινική ανταπόκριση
    - Επάνοδος των B-κυττάρων μνήμης/πλασμαβλαστών στις 26 εβδομάδες: κίνδυνος υποτροπής της νόσου
- **Νεότερες στρατηγικές υπό μελέτη:** rituximab (επαγωγή) – belimumab (συντήρηση)

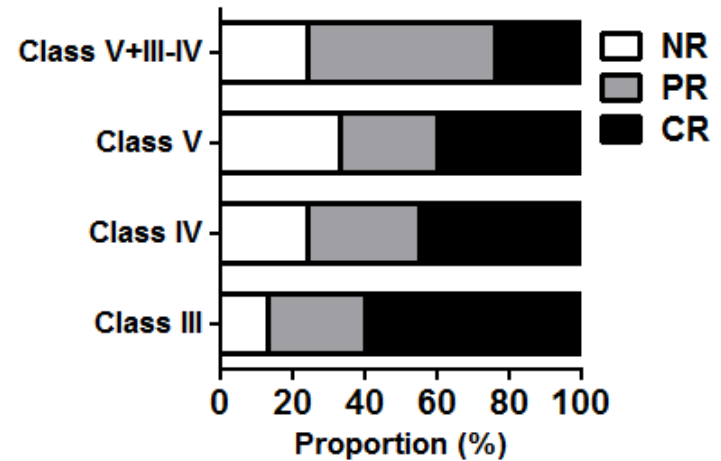
## Rituximab στη νεφρίτιδα λύκου

- Η τυχαιοποιημένη μελέτη LUNAR δεν ανέδειξε υπεροχή του φαρμάκου
- Ενεργός υπερπλαστική (class III-IV) νεφρίτιδα (56% νεφρωτικού-ορίου πρωτεΐνουρία, 26% με GFR <60 ml/min)
- **Ανταπόκριση** (6 μήνες): **57% vs. 46%** ( $\Delta=11\%$ ....144 ασθενείς!)



# Rituximab στην ανθεκτική νεφρίτιδα λύκου

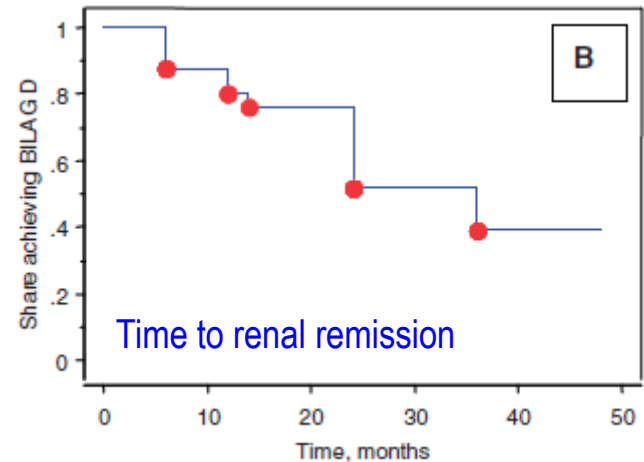
- Μη-τυχαιοποιημένα δεδομένα (>400 ασθενείς)
- Αστοχία σε 1–3 ανοσοκατασταλτικά (CYC 60%, MMF 47%, AZA 47%)
- **Ανταπόκριση:** πλήρης ~40%, μερική ~34%
- **Μικρότερη ανταπόκριση σε νεφρίτιδες μικτές (class V + III-IV)**



Weidenbusch. *NDT*. 2013; Chavarot N, et al. *Medicine*. 2017; 96: 27

## Σημαντικά σημεία:

- Περισσότερες περιπτώσεις ύφεσης στο 2<sup>ο</sup> έτος
- >50% έλαβαν αγωγή συντήρησης (MMF, AZA, IV-CY)
- Υποτροπές είναι συχνές (30%) αλλά συνήθως αντιμετωπίζονται επιτυχώς με νέο κύκλο RTX

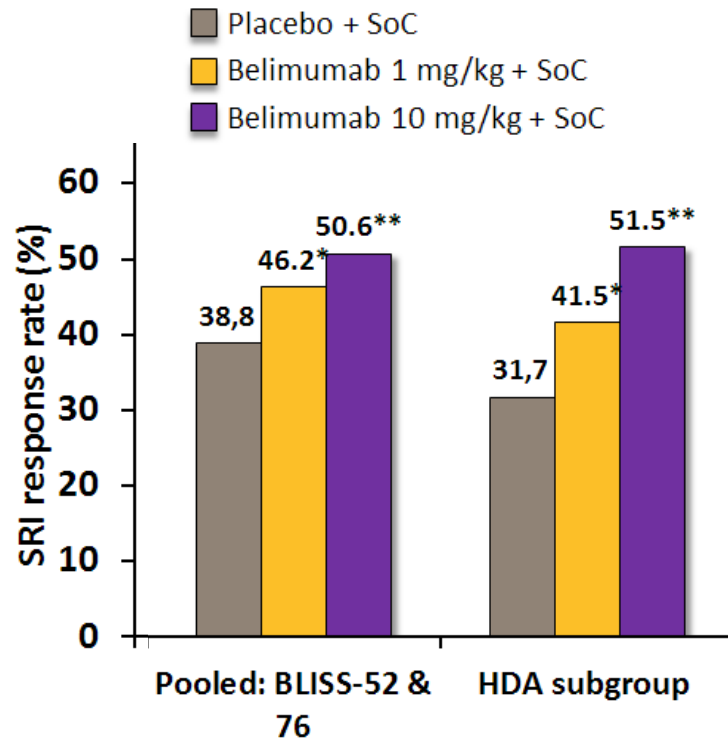


Jonsdottir. *Rheumatology*. 2013

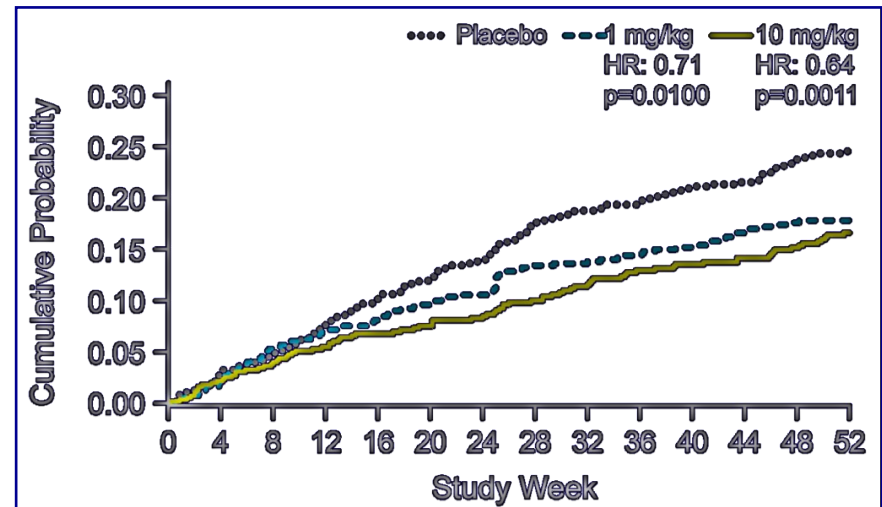
**2017 Οδηγίες EULAR για το ΣΕΛ**

**Level of evidence: 2b** (Myrto Kostopoulou)

# Belimumab σε ενεργό ΣΕΛ παρά τη συμβατική θεραπεία



↓ 36% σοβαρές εξάρσεις



# Belimumab: έχει θέση η χρήση του στη Νεφρίτιδα ΣΕΛ;

Υφεση νεφρίτιδας

## Πιθανές ενδείξεις:

Σε ασθενή σε αγωγή συντήρησης με MMF που παρουσιάζει:

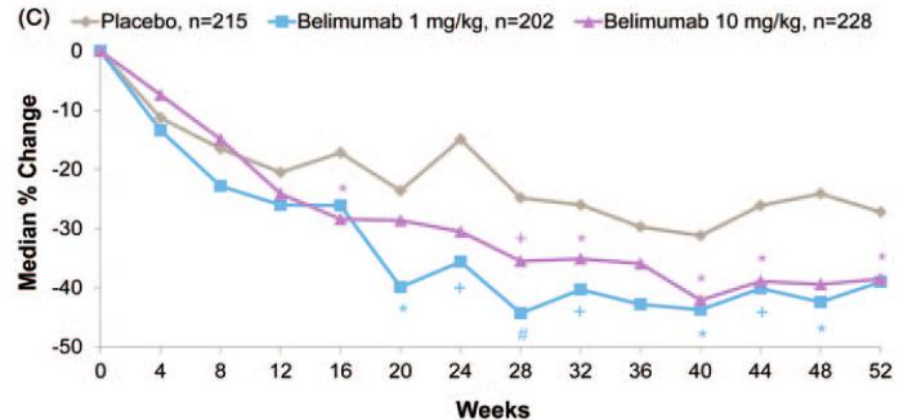
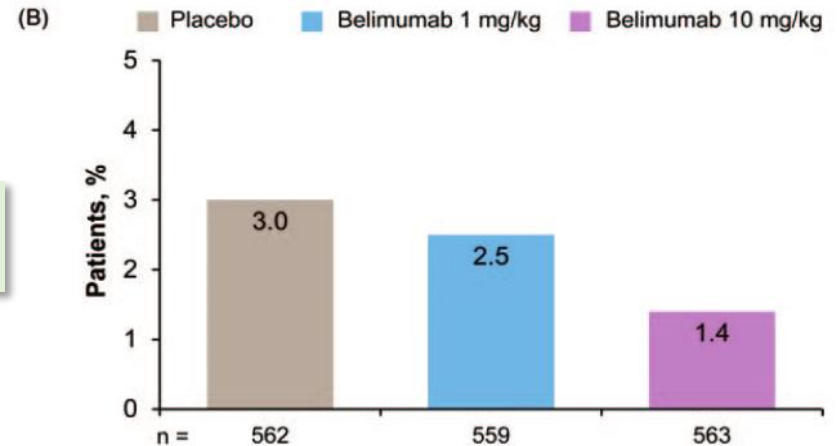
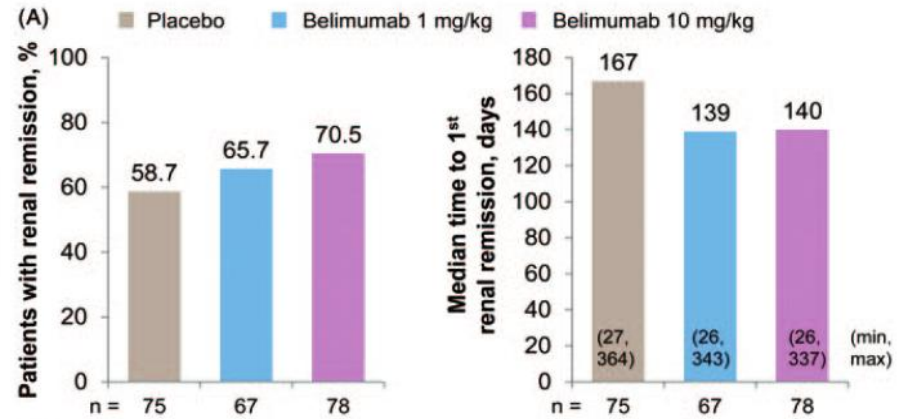
✓ Εμμένουσα πρωτεϊνουρία >1-2 g/24h μετά τους πρώτους 12-18 μήνες

✓ Εξω-νεφρική ενεργότητα

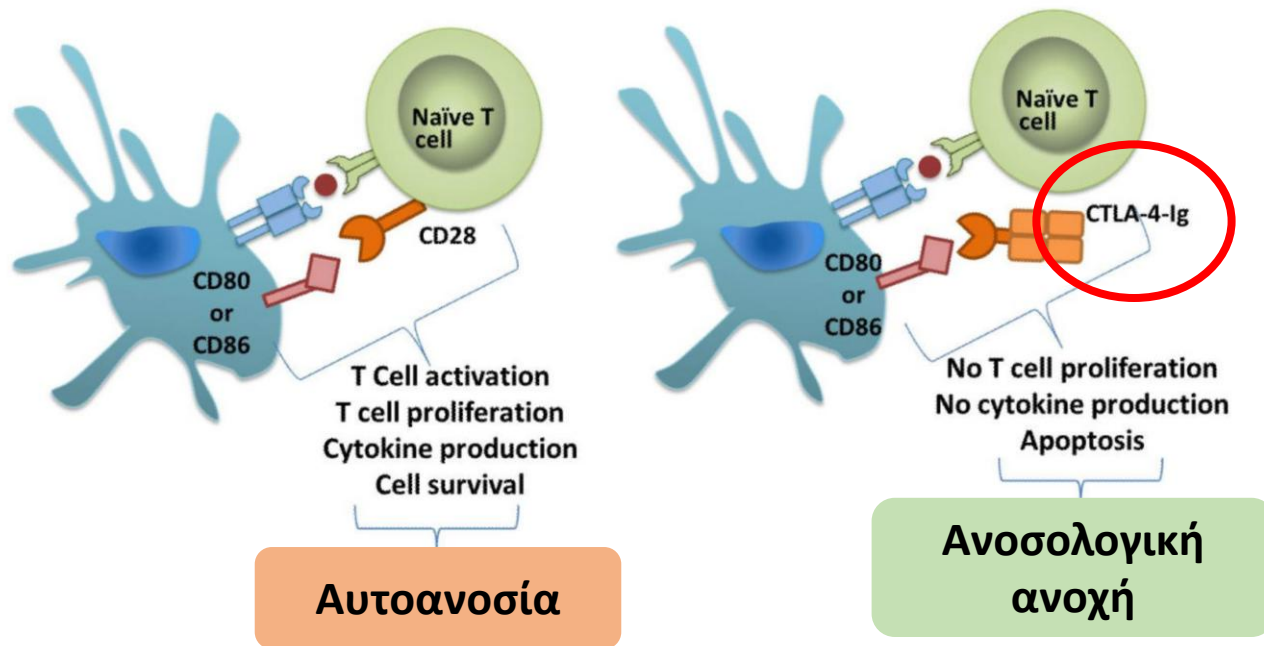
(ιδίως εάν αδυνατούν να μειώσουν τη δόση στεροειδών <7.5 mg/ημέρα)

Εξάρσεις

Μείωση πρωτεϊνουρίας

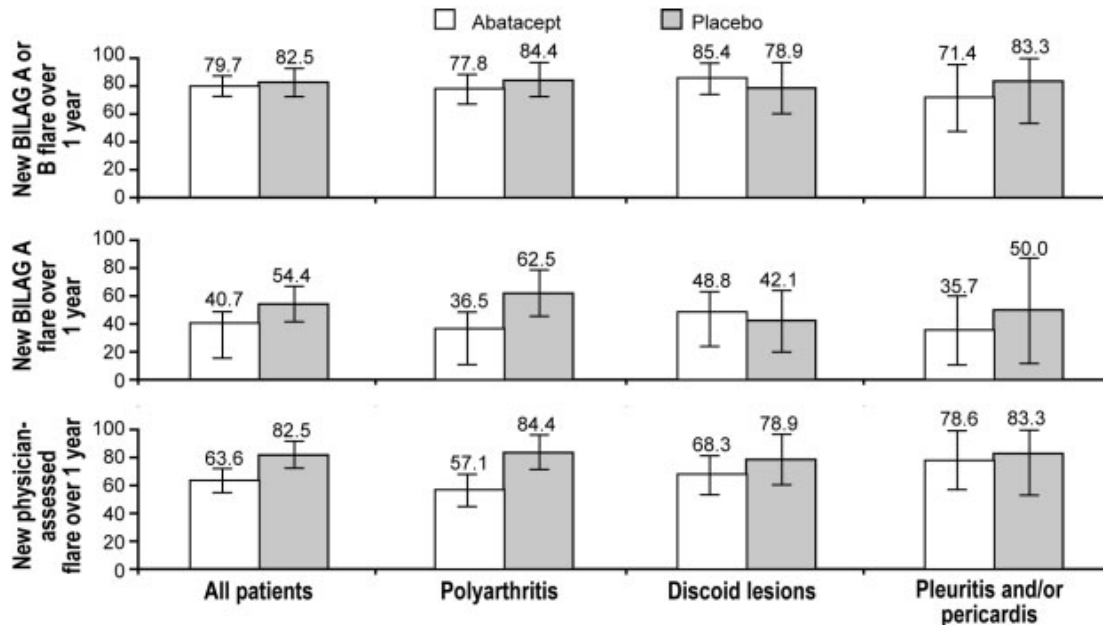


## Αναστολή της T-κυτταρικής συνδιέγερσης (CTLA4.Ig)



# Abatacept (CTLA4.Ig) στο εξω-νεφρικό ΣΕΛ

- Μελέτη φάσης II (διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo)
- 118 ασθενείς ΣΕΛ με μετρίως σοβαρή νόσο (δερματική, πολυαρθρίτιδα, ορογονίτιδα)
- Abatacept (10mg/kg) vs. Placebo, σε συνδυασμό με στεροειδή (30mg/d x1-2 μήνες και μετά σταδιακή μείωση) και συμβατικές θεραπείες (MTX, AZA, MMF, HCQ)



*Post-hoc* ανάλυση: ενδείξεις για αποτελεσματικότητα:

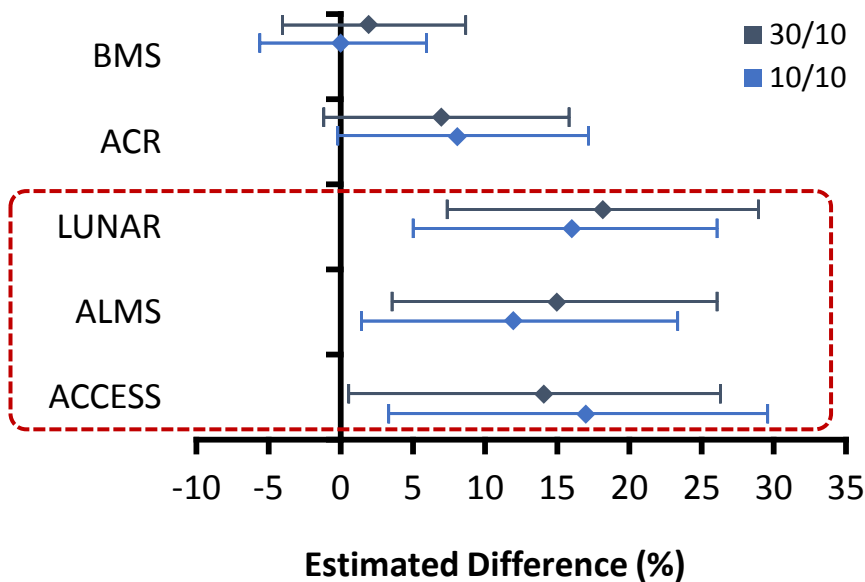
- ✓ βελτίωση πολυαρθρίτιδας
- ✓ αποτροπή έξαρσης κατά τη μείωση της δόσης στεροειδών (42% vs. 28%)
- ✓ Βελτίωση σε παραμέτρους ποιότητας ζωής



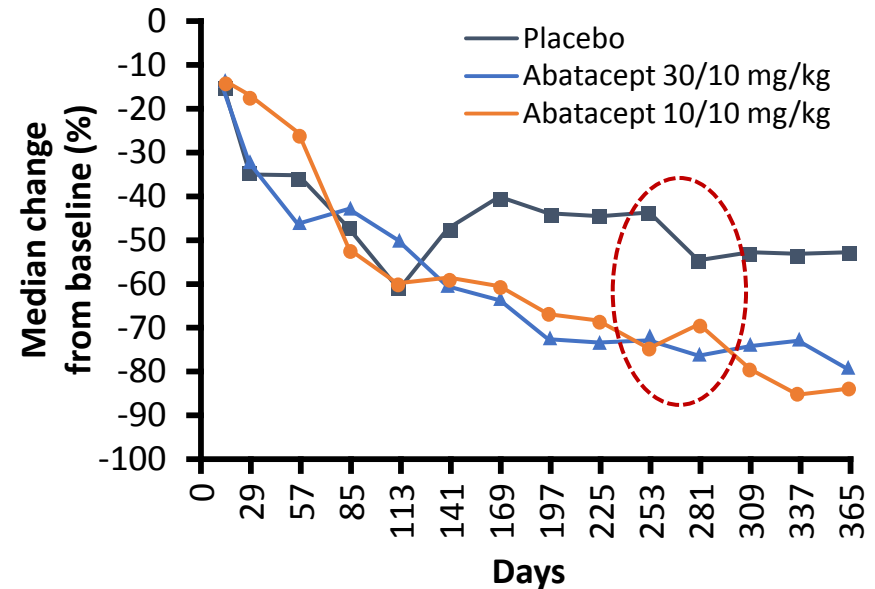
# Abatacept (CTLA4.Ig) στην ενεργό νεφρίτιδα ΣΕΛ

- Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (συγχρόρηση με MMF ή low-dose IV CYC) δεν έδειξαν υπεροχή...
- ...ωστόσο, ο κακός σχεδιασμός των μελετών πιθανώς υπο-εκτίμησε το θεραπευτικό όφελος του φαρμάκου

## Use of alternative renal response definitions showed efficacy of the drug



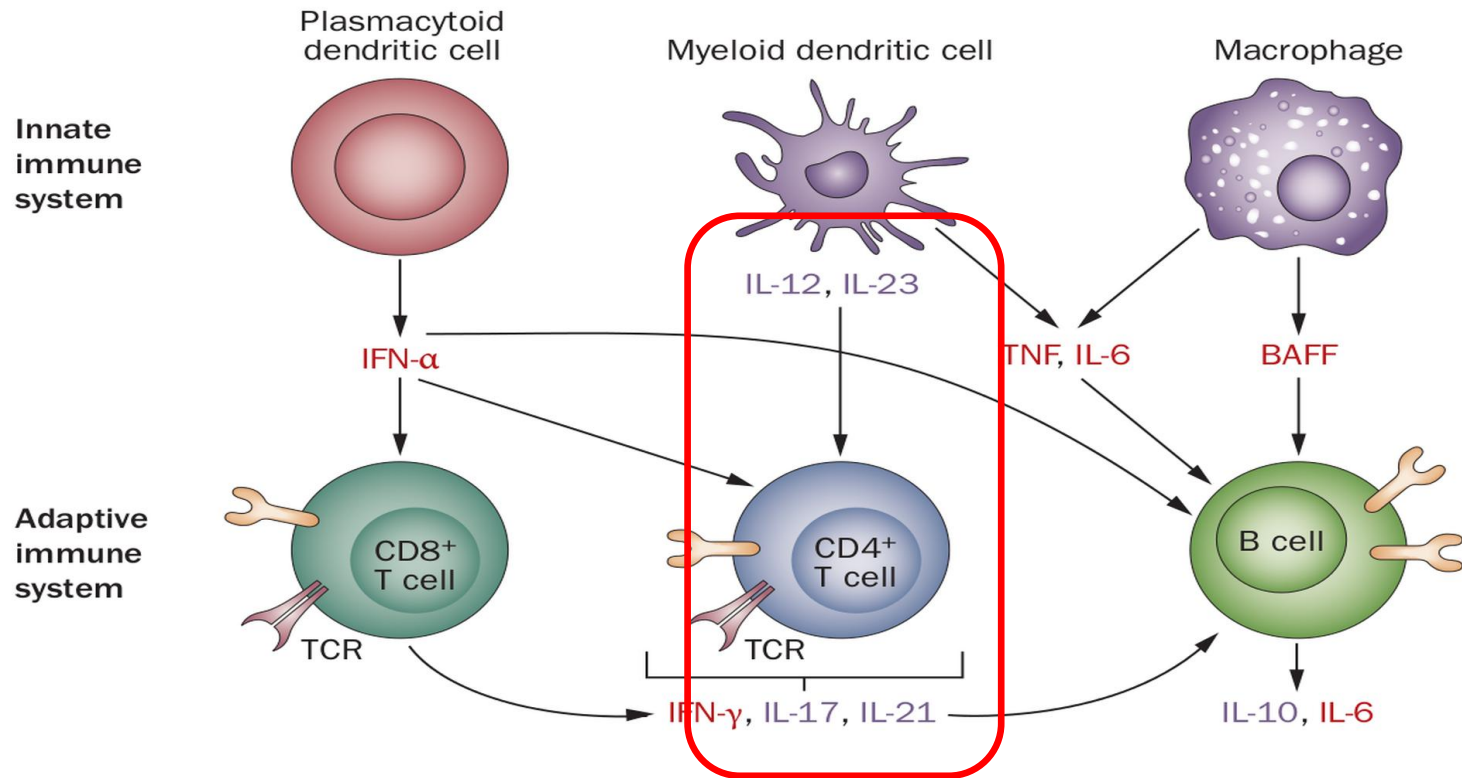
## Evidence for efficacy in patients with nephrotic-range proteinuria



### Number of patients assessed at each visit day

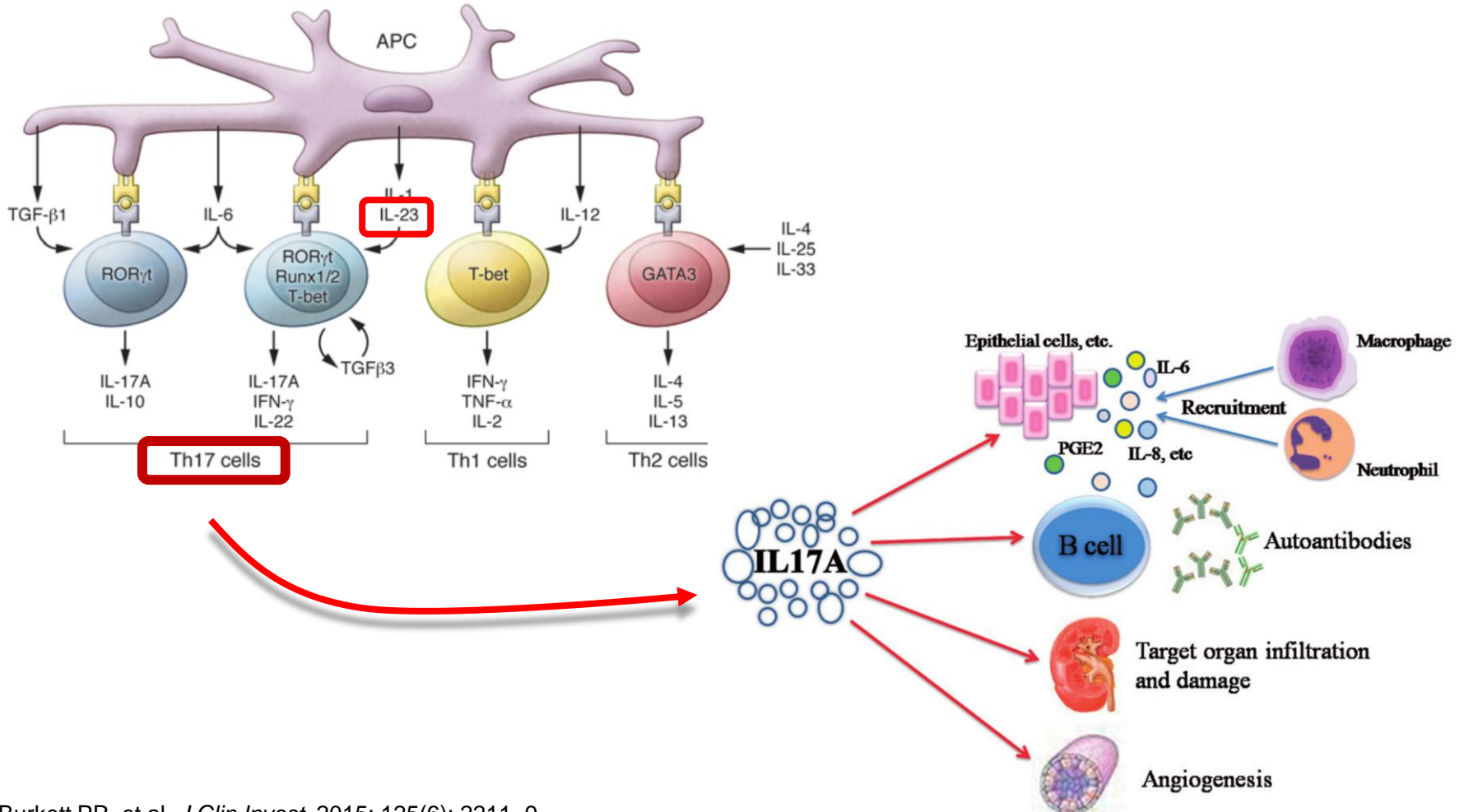
Visit day	15	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
Abatacept 30/10	38	38	38	32	35	34	33	33	31	30	31	29	29	30
Abatacept 10/10	34	36	31	33	30	31	30	30	30	27	27	26	26	25
Placebo	43	44	42	41	41	40	37	37	36	34	34	34	34	33

# Αναστολή κυτταροκινών στο ΣΕΛ



# Παθογενετικός ρόλος του IL-23/Th17 άξονα

Δενδριτικό κύτταρο



# Παθογενετικός ρόλος του IL-23/Th17 άξονα

ABSTRACT NUMBER: 6L

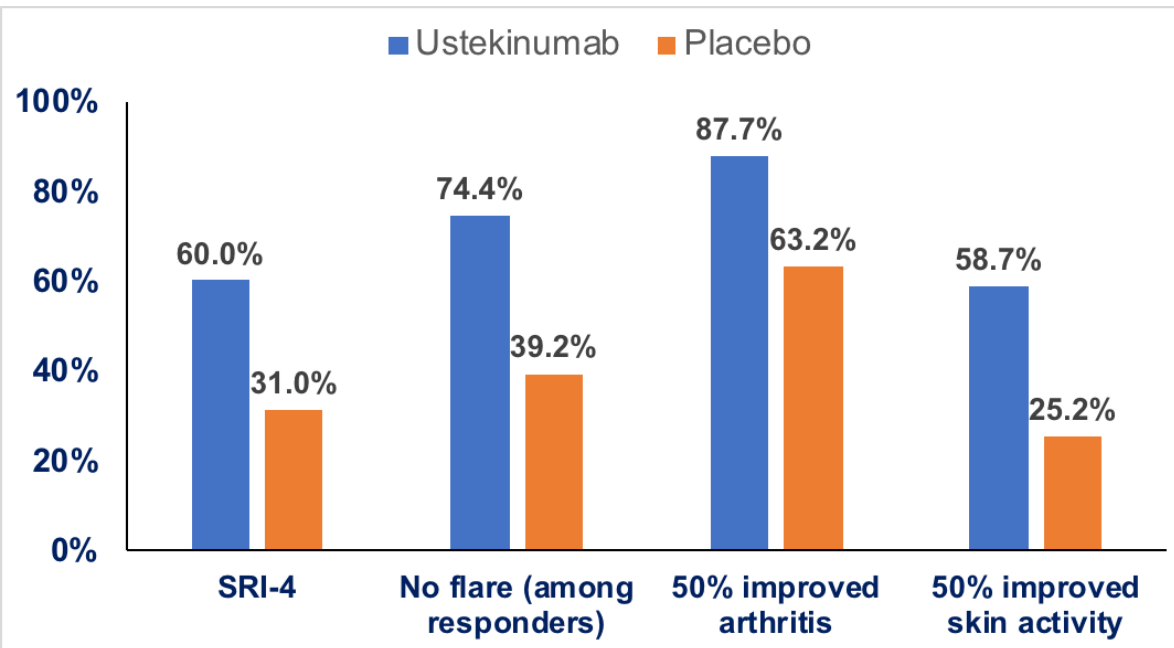
## Efficacy and Safety of Ustekinumab, an Interleukin 12/23 Inhibitor, in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase 2, Randomized Placebo-Controlled Study

Ronald van Vollenhoven<sup>1</sup>, Bevrá H. Hahn<sup>2</sup>, George C. Tsokos<sup>3</sup>, Carrie Wagner<sup>4</sup>, Peter Lipsky<sup>5</sup>, Benjamin Hsu<sup>4</sup>, Marc Chevrier<sup>4</sup>, Robert Gordon<sup>4</sup>, Manon Triebel<sup>6</sup> and Shawn Rose<sup>4</sup>, <sup>1</sup>Amsterdam Rheumatology and Immunology Center ARC, Amsterdam, Netherlands, <sup>2</sup>UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles, CA, <sup>3</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, <sup>4</sup>Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, <sup>5</sup>Ampel BioSolutions LLC, Charlottesville, VA, <sup>6</sup>Janssen Biologics Europe, Leiden, Netherlands

Meeting: 2017 ACR/ARHP Annual Meeting

Date of first publication: October 19, 2017

- Μελέτη φάσης II
- 102 ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ παρά τη συμβατική θεραπεία
- Προσθήκη (add-one): **ustekinumab** IV 6mg/kg ή placebo, κατόπιν υποδόρια χορήγηση 90mg q8w ή placebo



### Case reports χρήσης των *ustekinumab*, *secukinumab* σε:

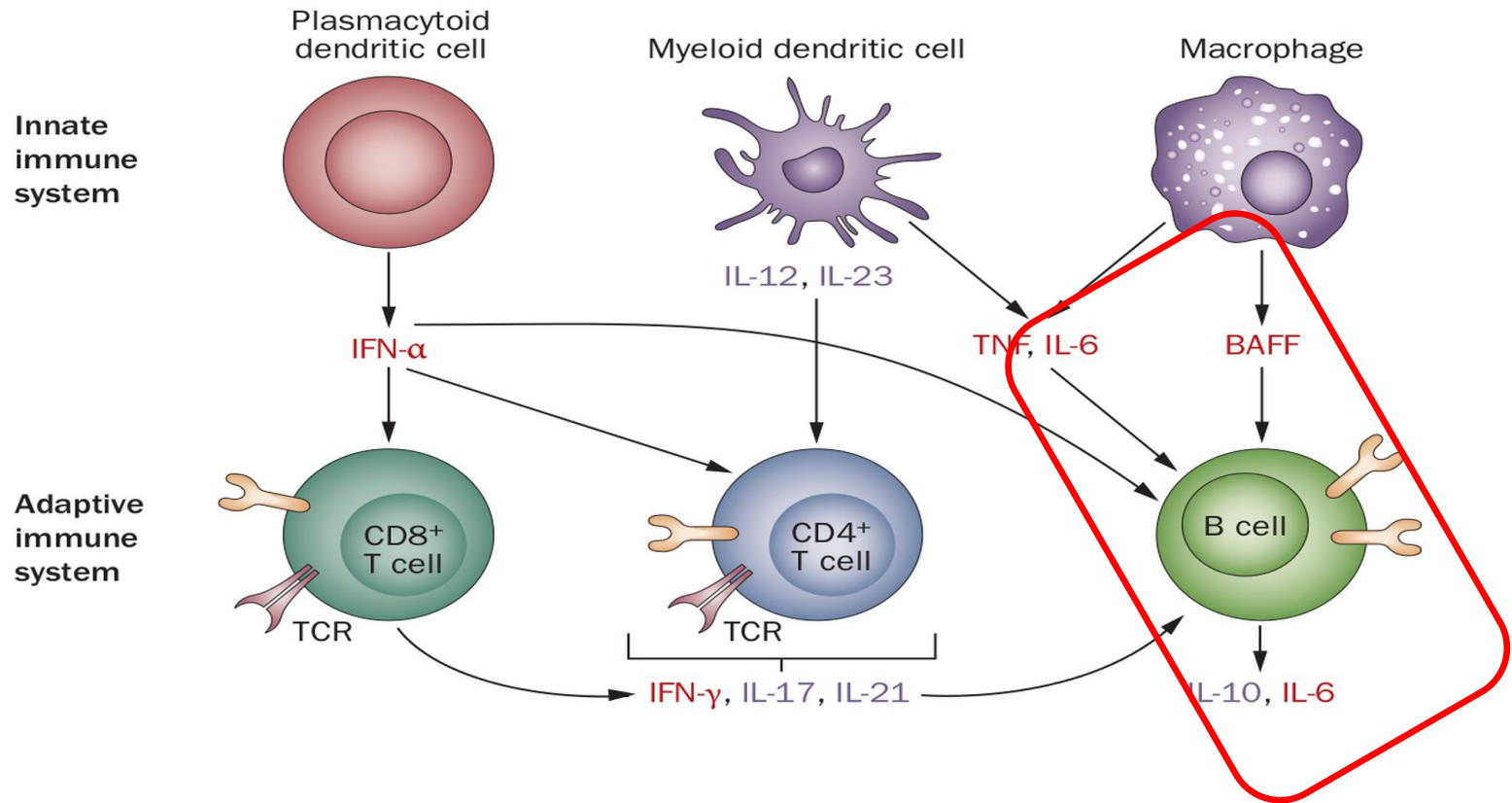
✓ συνύπαρξη ΣΕΛ με σοβαρή ψωρίαση

Satoh E, Lupus. 2018; 27: 1202–06

✓ σοβαρό ανθεκτικό χρόνιο (δισκοειδή) δερματικό λύκο

Romero-Marte A, DOJ. 2017; 23: 9

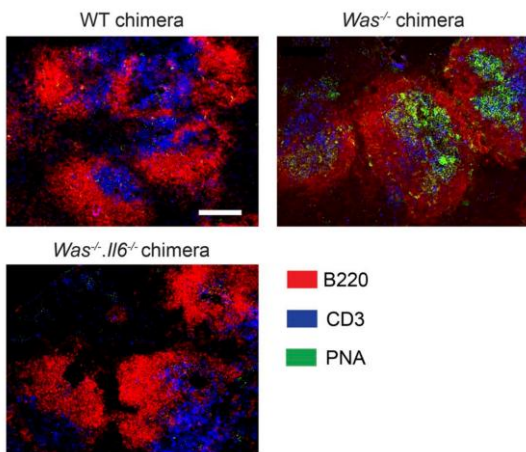
# Αναστολή κυτταροκινών στο ΣΕΛ



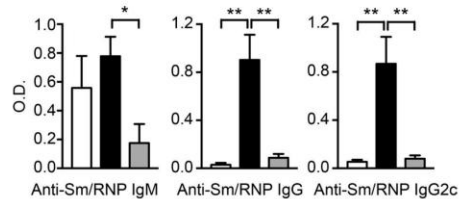
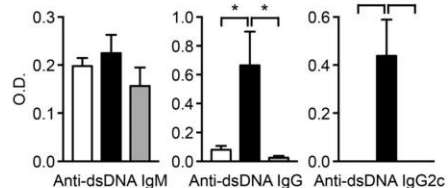
# IL-6 από τα B-κύτταρα του ΣΕΛ ενισχύει τη διαφοροποίηση των T<sub>FH</sub> κυττάρων στα βλαστικά κέντρα και τις αυτοάνοσες αποκρίσεις

Arkatkar T, et al. *J Exp Med*. 2017 Sep 12. pii: jem.20170580

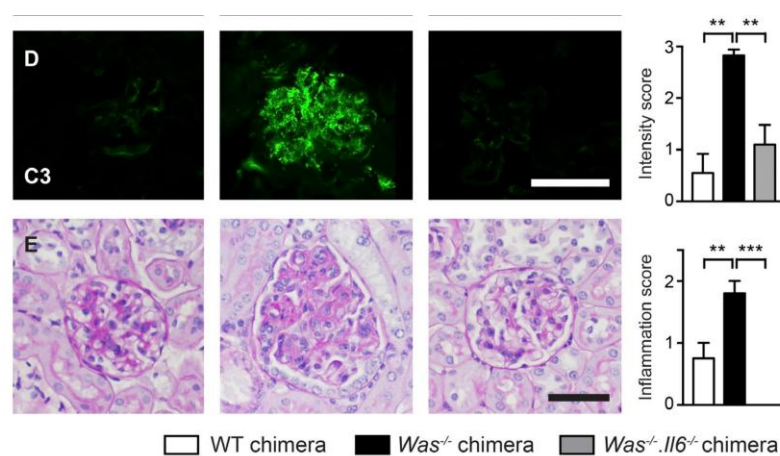
## σχηματισμός βλαστικών κέντρων



## αυτοαντισώματα



## σπειραματονεφρίτιδα





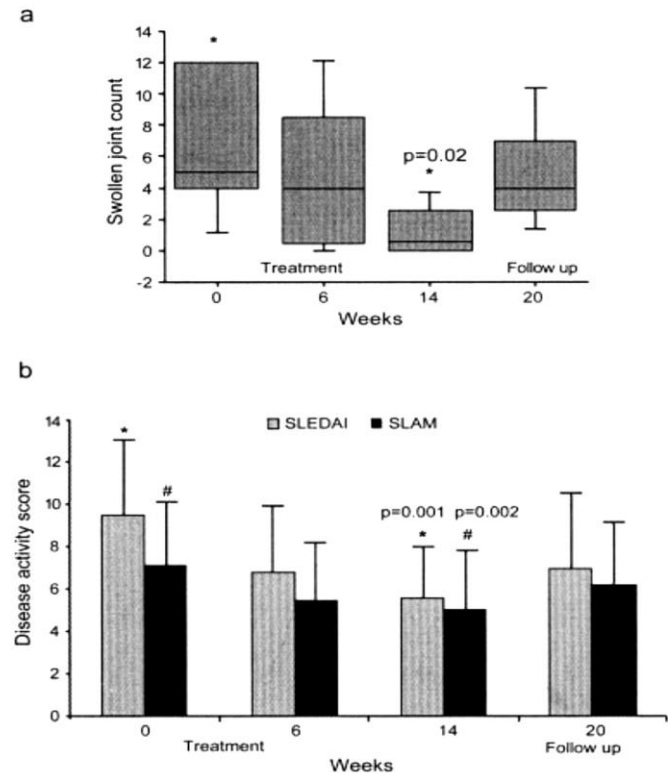
# Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus

Data on Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells  
From an Open-Label Phase I Dosage-Escalation Study

Gabor G. Illei,<sup>1</sup> Yuko Shirota,<sup>1</sup> Cheryl H. Yarboro,<sup>2</sup> Jimmy Daruwalla,<sup>2</sup> Edward Tackey,<sup>2</sup>  
Kazuki Takada,<sup>2</sup> Thomas Fleisher,<sup>3</sup> James E. Balow,<sup>4</sup> and Peter E. Lipsky<sup>2</sup>

*Arthritis Rheum.* 2010; 62(2): 542-52

- 16 ασθενείς (συνδυασμό με χαμηλές δόσεις στεροειδών και HCQ)
- Σημαντική κλινική ανταπόκριση: 8/15
- Σημαντική **βελτίωση αρθρίτιδας** (50% ύφεση), επίσης σε **δερματικό λύκο**
- **Μείωση anti-dsDNA αντισωμάτων** (κατά 47%)
- **Μείωση πλασματοκυττάρων περιφερικού αίματος**





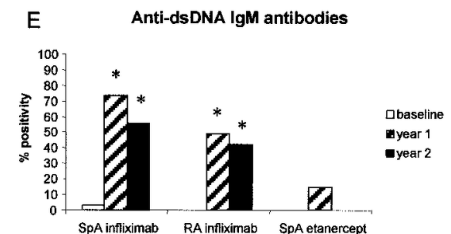
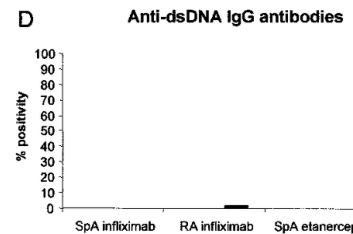
# Anti-IL6 mAb in SLE (μελέτη φάσης II)

**Table 2** Summary of efficacy outcomes at week 24

	Placebo (n=45)	10 mg (n=45)	50 mg (n=47)
SRI response rate, n/N (%)*	16/42 (40.1)	20/35 (59.9)	14/36 (39.2)
OR vs placebo (90% CI)		2.2 (0.89 to 5.62)	0.96 (0.38 to 2.41)
p Value		0.076	0.528
BICLA response rate, n/N (%)*	11/42 (25.1)	18/35 (49.7)	15/36 (40.5)
OR vs placebo (90% CI)		2.95 (1.18 to 7.41)	2.03 (0.82 to 5.06)
p Value		0.026	0.10
Treatment failures, n/N (%)	11/45 (24.4)	1/45 (2.2)	4/47 (8.5)
p Value		0.005	0.031
<b>Patients with disease flares, n/N (%)</b>			
Severe BILAG flares (new BILAG A or two new BILAG B organ domain scores)	5/45 (11.1)	2/43 (4.7)	0/44 (0.0)
Severe SFI flares	8/45 (17.8)	0/43 (0.0)†	2/44 (4.5) <sup>‡</sup>
Proportion of patients with reductions in anti-dsDNA from baseline, n/N (%)‡			
≥10% reduction	7/17 (41.2)	9/15 (60.0)	11/18 (61.1)
≥30% reduction	3/16 (18.8)	7/14 (50.0)	6/18 (33.3)
≥50% reduction	1/15 (6.7)	4/14 (28.6)	1/16 (6.3)
Mean change in C3 concentration from baseline, g/L (SD)§	-0.021 (0.176)	-0.100 (0.163)	-0.169 (0.161)
Mean change in C4 concentration from baseline, g/L (SD)§	0.0002 (0.0417)	-0.0096 (0.0516)	-0.0551 (0.0491)
Patients whose corticosteroid dose was reduced by ≥25% from baseline, and to ≤7.5 mg/day, for at least one visit up to and including week 24, n/N (%)¶	2/23 (8.7)	4/15 (26.7)	5/24 (20.8)

# Αναστολείς του TNF στο ΣΕΛ

- Γενικώς, **αποφεύγεται η χρήση τους σε νοσήματα του Σ.Ι.**
  - Συσχέτιση με «**ορο-μετατροπή**» (ANA, anti-DNA, aPL αντισώματα)
  - Λιγότερο συχνά εκδήλωση κλινικής αυτοανοσίας (lupus-like, vasculitis-like, psoriasis-like)
- **Αυξημένος κίνδυνος με μονοκλωνικά αντισώματα** σε σχέση με διαλυτό υποδοχέα TNF
  - **ANA(+)**: 31.2% με infliximab, 16.1% με adalimumab, 11.8% με etanercept
  - **Anti-dsDNA**: 7.2% έως..60% (χαμηλές συγκεντρώσεις)
- **Σπάνιος ο κλινικός ΣΕΛ (0.3-0.8%)**, ακόμα σπανιότερη η προσβολή μείζονων οργάνων
- **Δεν ενδείκνυται 'προληπτικός' έλεγχος για αυτοαντισώματα** στην έναρξη ή/και κατά τη πορεία θεραπείας με TNFi (εκτός εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις)



# Αναστολείς του TNF σε overlap ΣΕΛ/ΡΑ ('Rhupeus')

## • Infliximab

- Μικρή σειρά (n=9 ασθενείς). 4 εγχύσεις IFX σε συνδυασμό με AZA
- Βελτίωση σε **αρθρίτιδα** (? νεφρίτιδα)
- **Λοιμώξεις, ↑ aCL / φλεβοθρόμβωση!**

Aringer M, et al. *Rheumatology*. 2009;48:1451-4

## • Etanercept

- N=93 ασθενείς (παρακολούθηση 2.3 έτη). Συνδυασμός με MTX/HCQ
- Βελτίωση σε **αρθρίτιδα (83%), ορογονίτιδα**
- Καλά ανεκτό, **↑ aCL (2/93, χωρίς θρομβώσεις), ↑ anti-dsDNA (3/93, εξάρσεις ΣΕΛ)**

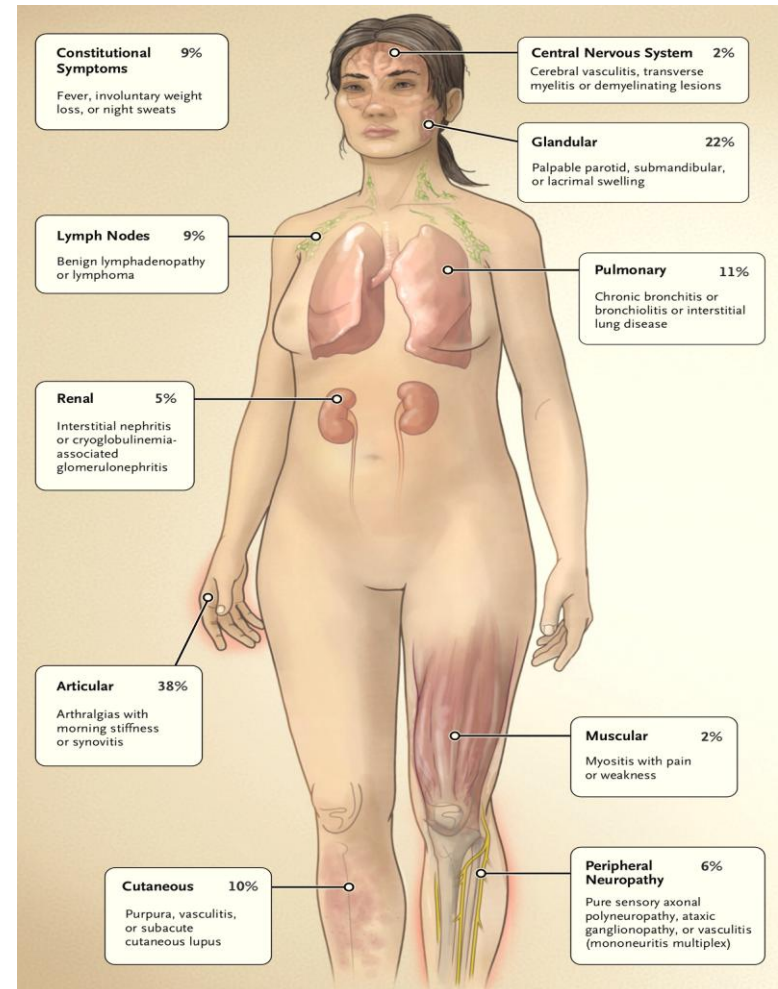
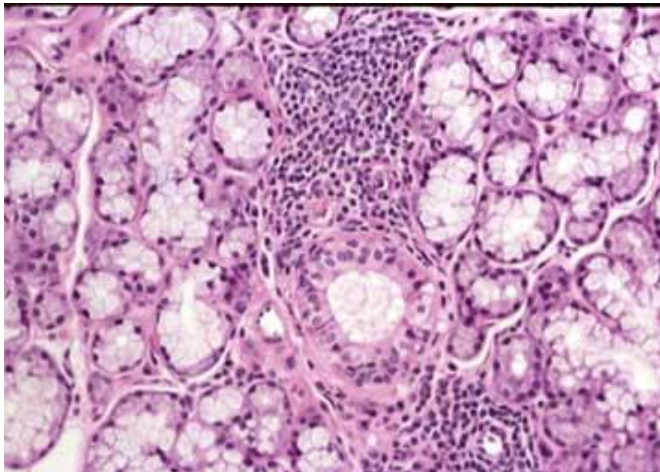
Cortés-Hernández J, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44: 672–9

**3ης γραμμής επιλογή μετά από αποτυχία/αδυναμία χορήγησης περισσότερο συμβατών φαρμάκων**

# Σύνδρομο Sjögren

- Δυσλειτουργία επιθηλίου / εξωκρινών αδένων
- Συστηματικές εκδηλώσεις
- Ανοσοσυμπλεγματικές εκδηλώσεις

Λεμφοξυδιακές συγκεντρώσεις



## Rituximab στο Sjogren's: ποιες οι ενδείξεις για χρήση;

Μελέτη	No.	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Dass (2008)	17	20% ↓ σε κόπωση	Παρόμοιο με placebo
Meijer (2010)	30	Βελτίωση σε ροή σιέλου	<b>Σημαντική διαφορά (Εβδ 12)</b>
TEARS (2012)	122	Δείκτης VASs (συνολική ενεργότητα, ξηρότητα, κόπωση, πόνος)	Χωρίς διαφορά αλλά <b>βελτίωση σε ροή σιέλου &amp; U/S ευρήματα</b>
TRACTISS (2015)	130	20% ↓ σε κόπωση ή ξηροφθαλμία (εβδ. 48)	Χωρίς διαφορά αλλά <b>βελτίωση σε ροή σιέλου</b>

- **Γαλλικό Αρχείο Ασθενών "AutoImmunité et Rituximab"**: 69% βελτίωση σε συστηματικές εκδηλώσεις ιδίως αγγειϊτιδικές/νευροπάθεια

## Rituximab στο Sjogren's: ποιες οι ενδείξεις για χρήση;

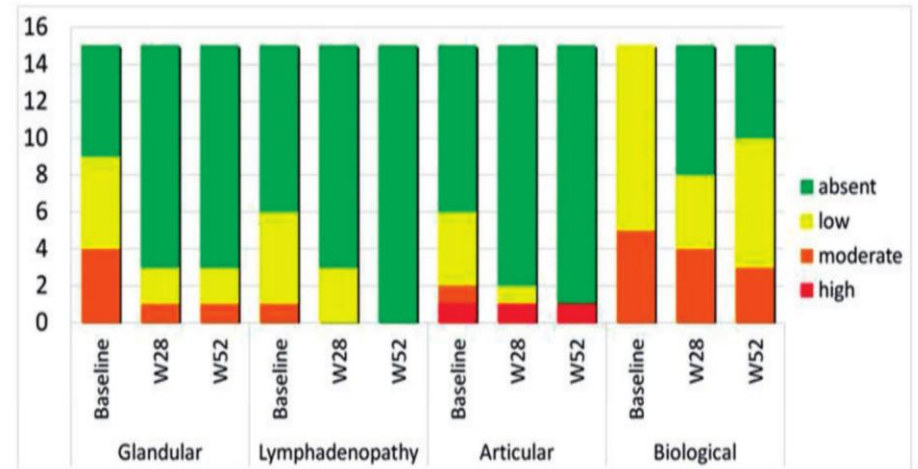
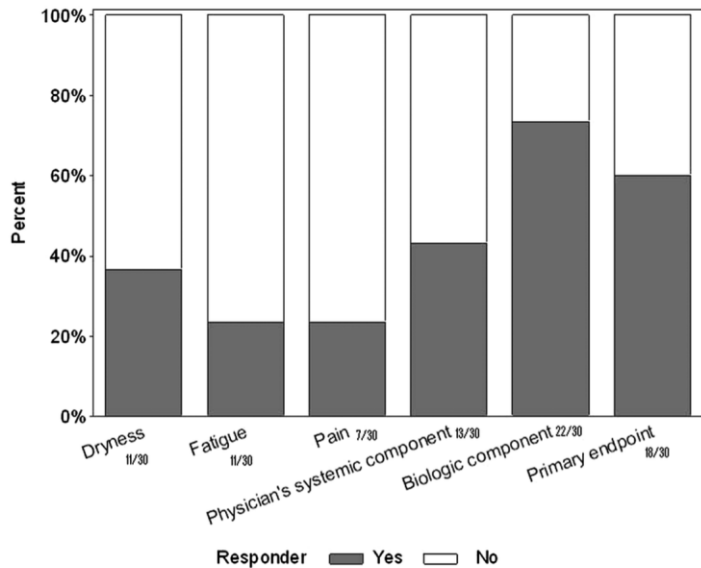
Μελέτη	No.	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Dass (2008)	17	20% ↓ σε κόπωση	Παρόμοιο με placebo
Meijer (2010)	30	Βελτίωση σε ροή σιέλου	Σημαντική διαφορά (Εβδ 12)
TEARS (2012)	122	Δείκτης VASs (συνολική ενεργότητα, ξηρότητα, κόπωση, πόνος)	Χωρίς διαφορά αλλά βελτίωση σε ροή σιέλου & U/S ευρήματα
TRACTISS (2015)	130	20% ↓ σε κόπωση ή ξηροφθαλμία (εβδ. 48)	Χωρίς διαφορά αλλά βελτίωση σε ροή σιέλου

- Γαλλικό Αρχείο Ασθενών "AutoImmunité et Rituximab": 69% βελτίωση σε συστηματικές εκδηλώσεις ιδίως αγγειϊτιδικές/νευροπάθεια
- **Ενδείξεις (μέτριο επίπεδο τεκμηρίωσης): ανθεκτικές/σοβαρές περιπτώσεις με**
  - ✓ Κρυοσφαιριναιμία / αγγειϊτιδα
  - ✓ Πολυαρθρίτιδα
  - ✓ Διόγκωση παρωτίδων
  - ✓ Περιφερική νευροπάθεια (ιδίως μονονευρίτιδα)
  - ✓ Πνευμονική προσβολή
  - ✓ Κυτταροπενίες

# Belimumab (anti-BAFF) στο Sjogren's

Μελέτη BELISS (Φάση II)  
N=30 ασθενείς (28 εβδομάδες)

N=15 ασθενείς (52 εβδομάδες)





# Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο: συνύπαρξη θρομβοφιλίας με φλεγμονή

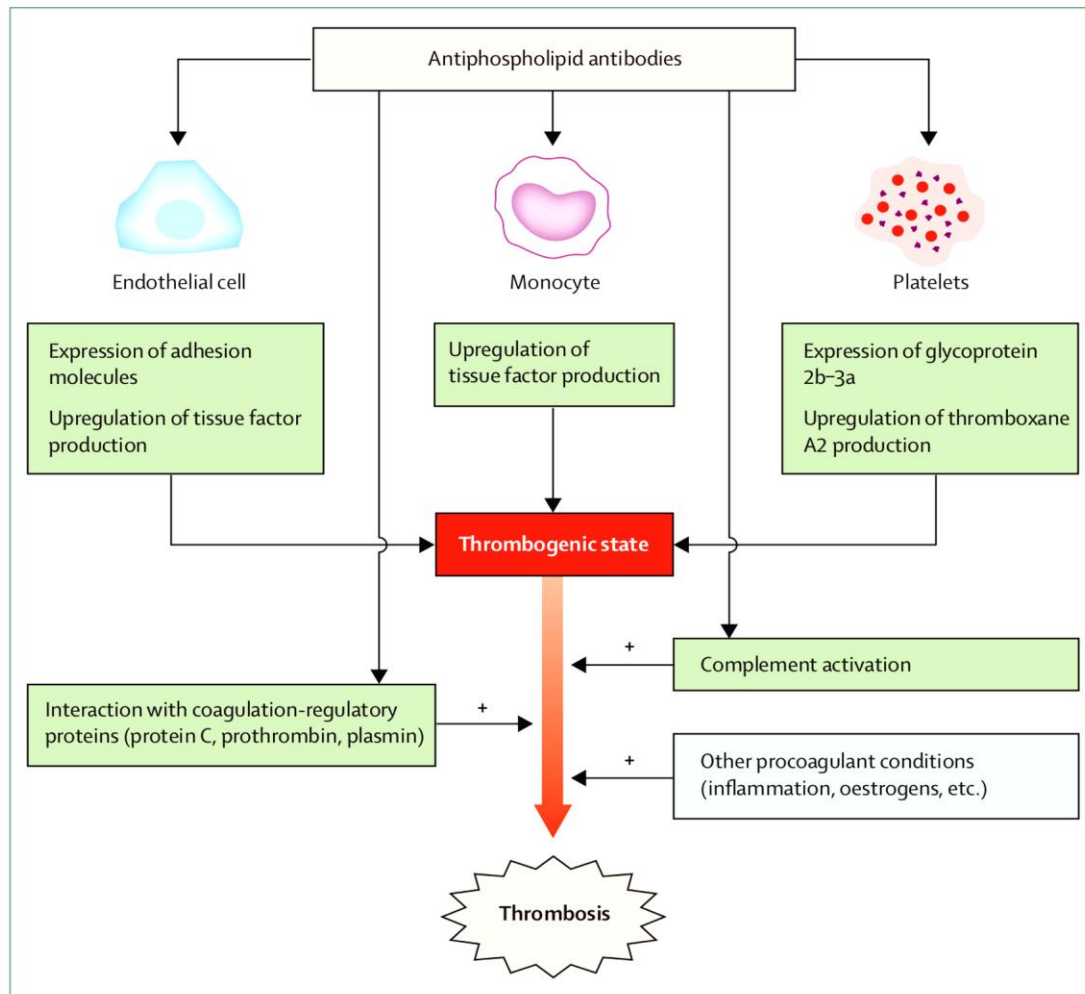


Figure 1: Pathogenesis of thrombosis in antiphospholipid syndrome

# Χρήση του rituximab στο ΑΦΣ

- Δεδομένα από σειρές ασθενών (μη-τυχαιοποιημένα, μη-ελεγχόμενα)
- Μικρή αλλαγή σε τίτλους aPL αντισωμάτων
- **Επιλεγμένες περιπτώσεις**
  - Καταστροφικό ΑΦΣ / θρομβωτική μικραγγειοπάθεια
  - Υποτροπιάζουσες θρομβώσεις παρά την αντιπηκτική αγωγή
  - Σοβαρή θρομβοπενία ή αιμολυτική αναιμία *(μετά από αποτυχία άλλων ανοσοκατασταλτικών)*
  - Livedoid vasculopathy (δερματικά έλκη)
  - aPS νεφροπάθεια *(μετά από αποτυχία αντιπηκτικών-αντιαιμοπεταλιακών, HCQ)*
  - Σοβαρή βαλβιδοπάθεια
  - Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία

**Χαμηλή ουδός για τη διάγνωση υποκείμενου ΣΕΛ !!**

# Συμπεράσματα

- Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, κάτι που επιτρέπει τη χρήση **κοινών βιολογικών θεραπειών**
- Η απαλοιφή των Β-κυττάρων (**rituximab**) έχει ένδειξη κυρίως ως **θεραπεία «διάσωσης»** σε **σοβαρό/ανθεκτικό ΣΕΛ**, ιδίως κυτταροπενίες, αρθρίτιδα και νεφρίτιδα
- Χρήση σε επιλεγμένες περιπτώσεις σοβαρού σ. Sjogren ή αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου
- Το **Abatacept** είναι χρήσιμη επιλογή σε **overlap ΣΕΛ με ΡΑ**, με πλεονέκτημα στο προφίλ ασφάλειας έναντι των anti-TNF παραγόντων
- Η **αναστολή της IL-6** και του **μονοπατιού IL-23/17** μπορεί να αποδειχθούν νέοι θεραπευτικοί στόχοι στο ΣΕΛ
- «Στοιχείμα» για το μέλλον: **ποια θεραπεία και σε ποιον ασθενή;**