

ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ
ΚΑΛΑΒΡΥΤΑ 23 - 25 Οκτωβρίου 2020
Ξενοδοχείο ΚΑΛΑΒΡΙΤΑ CANYON

**«Πόσο αναποτελεσματικοί είμαστε τελικά στη
θεραπεία ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα;»**

Παναγιώτης Τρόντζας

Πρόεδρος ΕΠΕΜΥ

Διευθυντής Ρευματολογικού Κέντρου ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

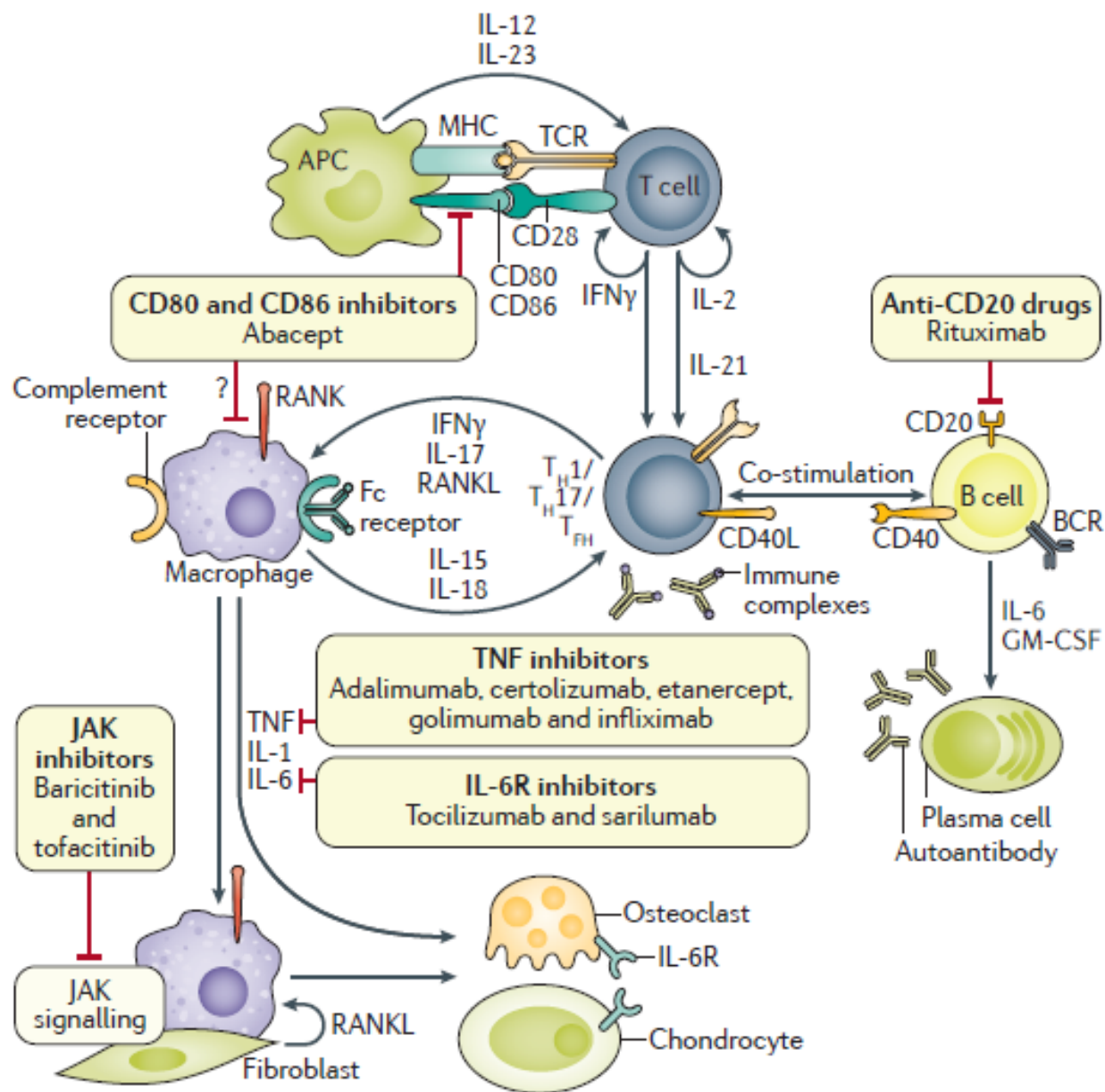
Παθολογική
ανοσολογική
απάντηση

Χρόνια
φλεγμονή

Αρθρική
Καταστροφή



Παθολογοφυσιολογία της RA



Η στρατηγική στο τέλος του 20^{ου} αιώνα:

- Συνδυασμός δύο ή περισσότερων DMARDs για την επίτευξη αθροιστικού ή συνεργικού αποτελέσματος
- Πρώιμη έναρξη των DMARDs για να προληφθούν οι αρθρικές καταστροφές

Αποτέλεσμα

- 50% των ασθενών με RA παρουσιάζουν ανικανότητα μετά 10 έτη

Fries et al. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-22.

- Η θνητότητα είναι αυξημένη (RR: 1,27)
ιδιαίτερα τα πρώτα 7 έτη

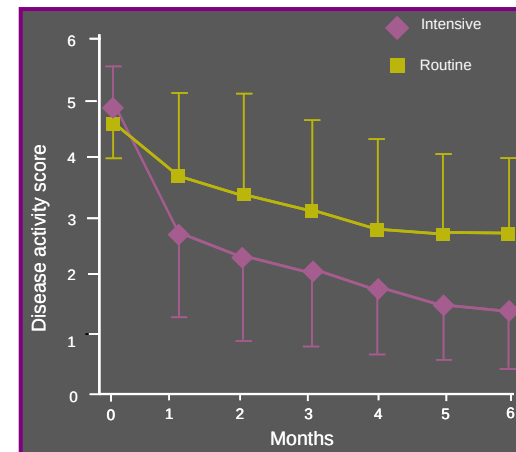
Young et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350-7.

Treat to Target (T2T)

Η συστηματική παρακολούθηση και τροποποίηση της αγωγής με βάση τις τιμές των δεικτών ενεργότητας:

- Είναι εφικτή
- Ελέγχει αποτελεσματικά τη νόσο
- Περισσότεροι ασθενείς σε πλήρη ύφεση
- Βελτιώνει τη λειτουργικότητα
- Ελαττώνει την εξέλιξη των αρθρικών διαβρώσεων

TICORA study



Μετά το Millenium.....



Η φλεγμονή



Έκρηξη νέων γνώσεων για:

- τους μηχανισμούς
- τα υπεύθυνα μόρια
- τη συμμετοχή των κυττάρων
- τη συμμετοχή όλων των οργάνων
- ομοιοστατική ρύθμιση

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΕΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΕΩΝ

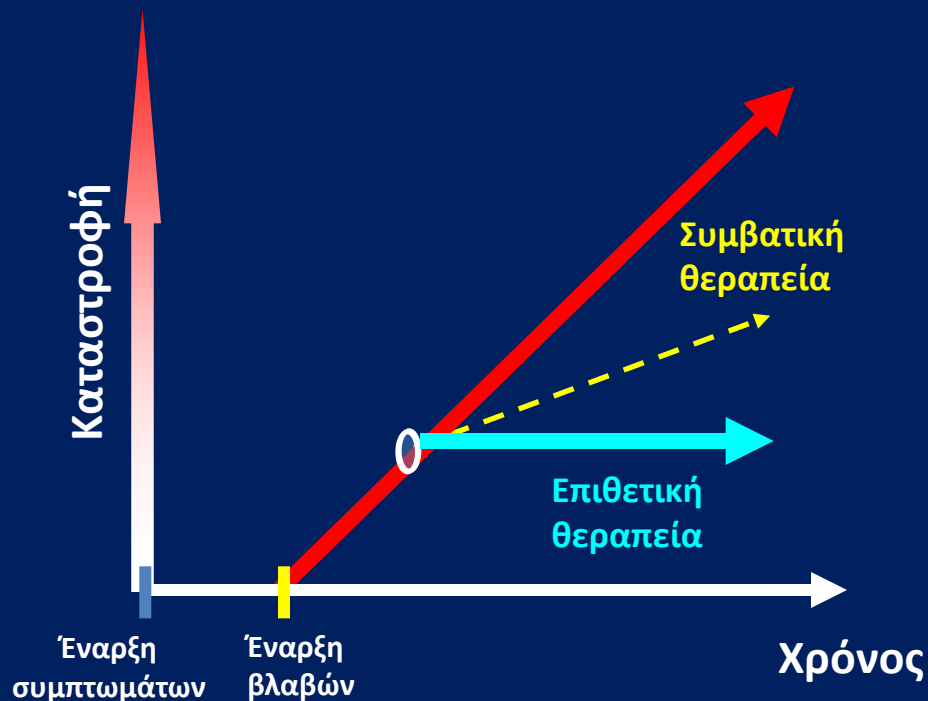
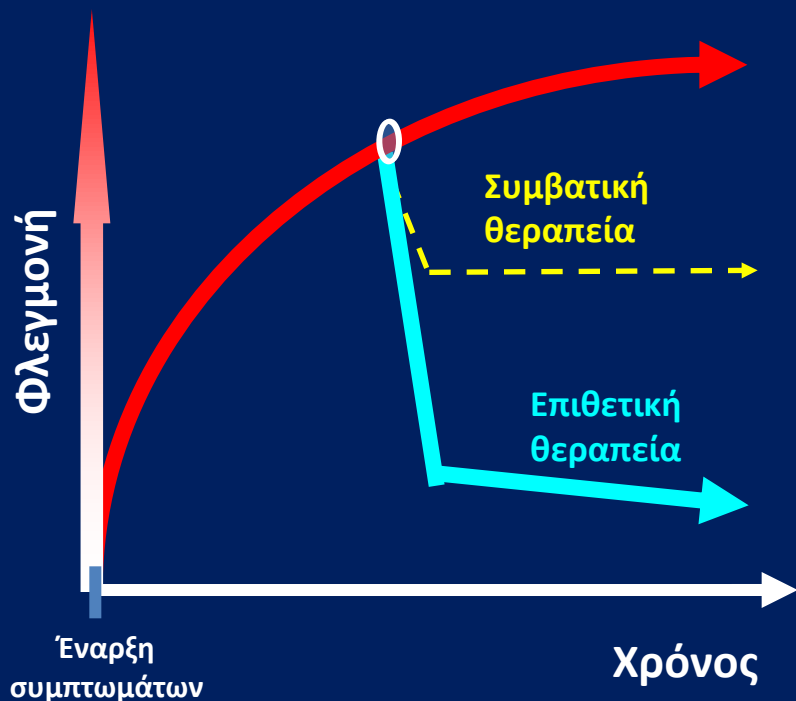
- **Αναστολή φλεγμονογόνων παραγόντων**
- **Ενίσχυση αντιφλεγμονωδών παραγόντων**



Στοχευμένη- ειδική θεραπεία της φλεγμονής

Η νέα θεραπευτική αντίληψη στην αρχή του 21ου αιώνα

- Πρώιμη θεραπεία
- Στόχος η ύφεση και η πρόληψη των αρθρικών καταστροφών



ΣΤΟΧΟΙ

ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



ΠΡΩΙΜΗ ΚΑΙ ΟΡΘΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
(ανοσοπαρέμβαση)



ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ
ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

THE 2011 ACR/EULAR DEFINITIONS OF REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

I. For clinical trials

-Boolean-based definition

At any time point, patient must satisfy all of the following:

TJC ≤ 1 , SJC ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dl and patient global assessment (PGA) ≤ 1 (on a 0–10 scale)

OR

-Index-based definition

At any time point, a patient must have **SDAI** ≤ 3.3

Simplified Disease Activity Index

SDAI = SJC + TJC + PhGA + PtGA + CRP (mg/dl)

II. For clinical practice

-Boolean-based definition:

At any time point, patient must satisfy all of the following:

TJC ≤ 1 , SJC ≤ 1 , PGA ≤ 1

OR

-Index-based definition

At any time point, a patient must have **CDAI** ≤ 2.8

Clinical Disease Activity Index

CDAI = SJC + TJC + PhGA + PtGA

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Disease activity states

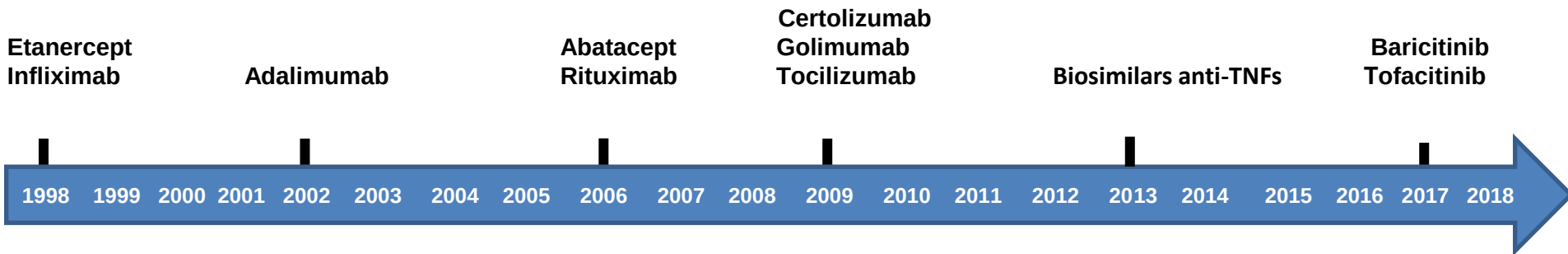
Remission	ACR-EULAR remission definition (Boolean or index based)
Low disease activity	Low disease activity state according to any of the validated composite disease activity measures that include joint counts
Moderate, high disease activity	Respective disease activity state according to any of the validated composite disease activity measures that include joint counts

Research agenda

25. Are the Boolean remission criteria sufficiently well-defined?

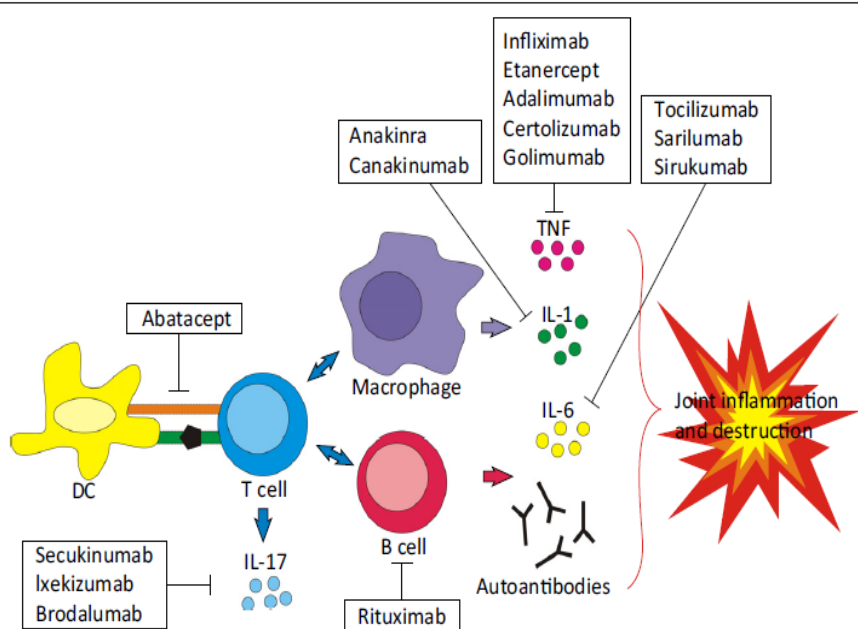
Βιολογικοί παράγοντες και στοχευμένες θεραπείες στη ΡΑ

EMA

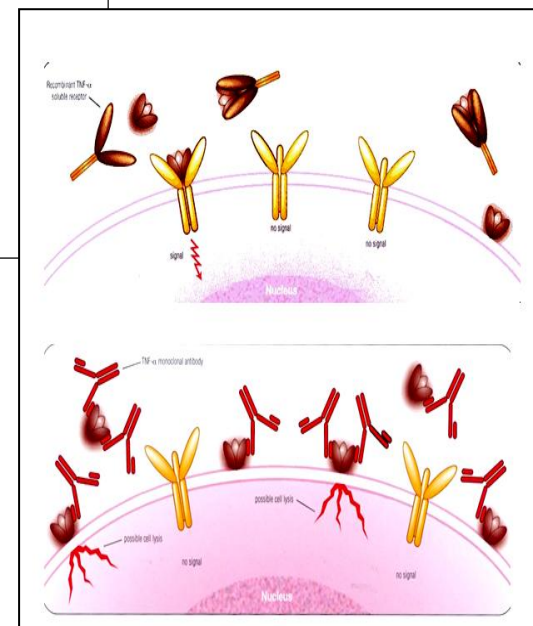


1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στοχεύουν τα εξωκυτταρικά συστατικά του καταρράκτη της φλεγμονής



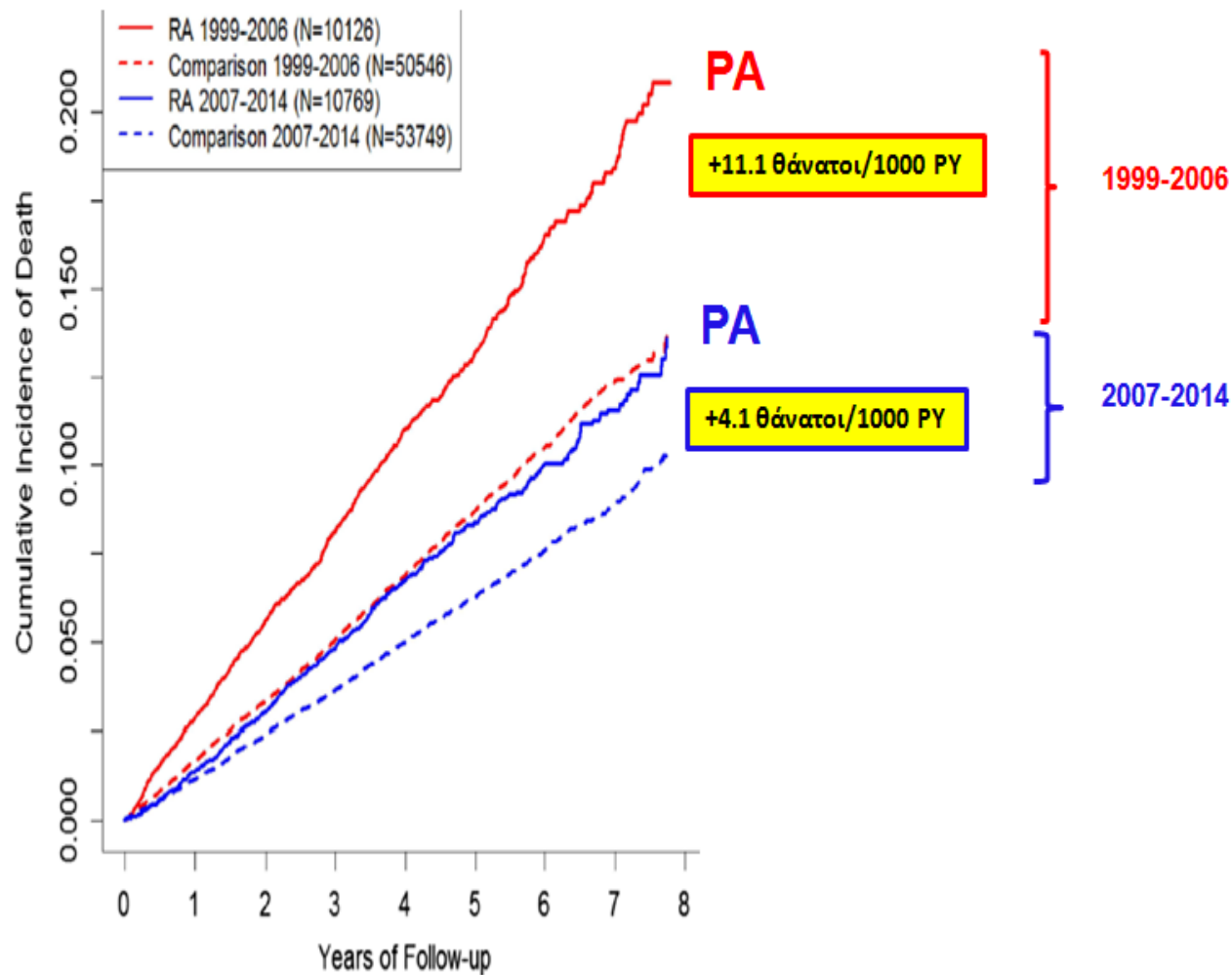
TRENDS in Pharmacological Sciences



Βιολογικοί παράγοντες

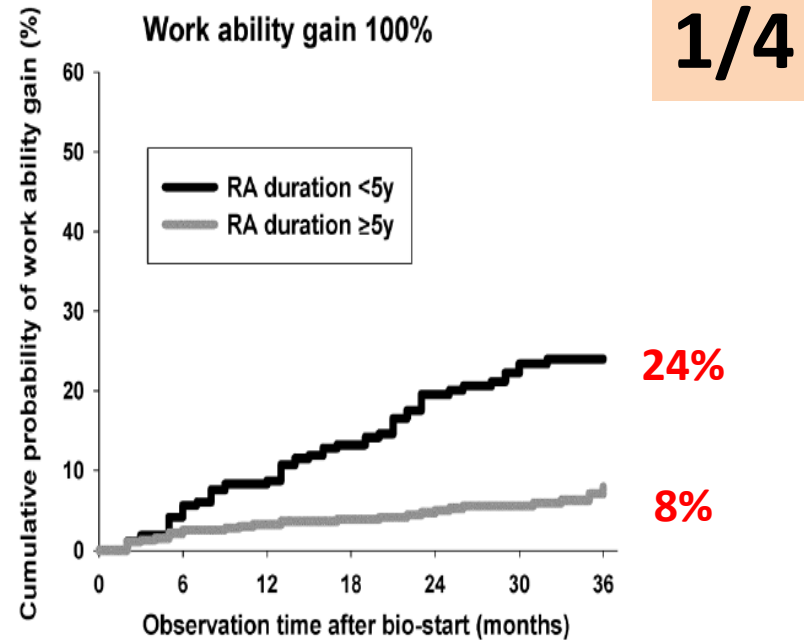
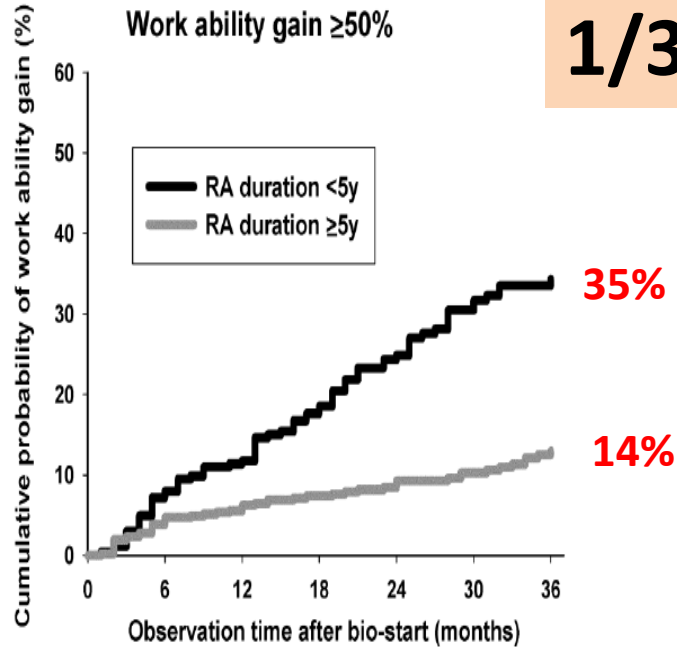
- **Μεγάλη και ταχεία μείωση των συμπτωμάτων**
- **Δραστικά σε πολλούς από όσους αποτυγχάνουν στη συμβατική θεραπεία**
- **Αναστέλλουν την ακτινολογική εξέλιξη και τη λειτουργική ανικανότητα, μειώνοντας την αναπηρία**
- **Μειώνουν τη θνητότητα**
- **Γενικά είναι ασφαλείς**
- **Ακριβές θεραπείες αλλά cost-effective όταν χορηγούνται στους ασθενείς που έχουν τις προϋποθέσεις**

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ σχετιζόμενη με ΡΑ



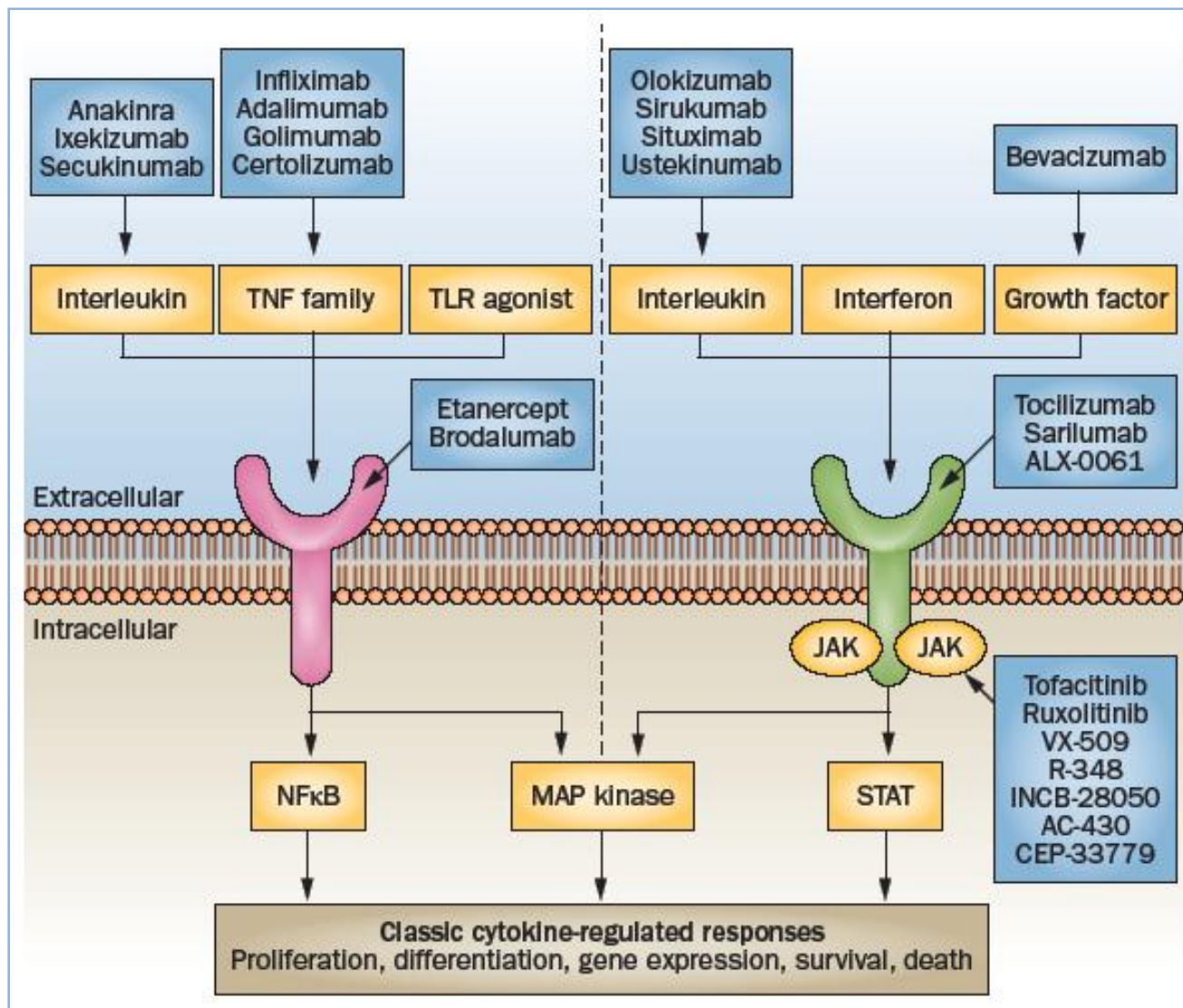
Anti-TNFs

Ασθενείς με πλήρη αναπηρία που άρχισαν αγωγή με anti-TNFs



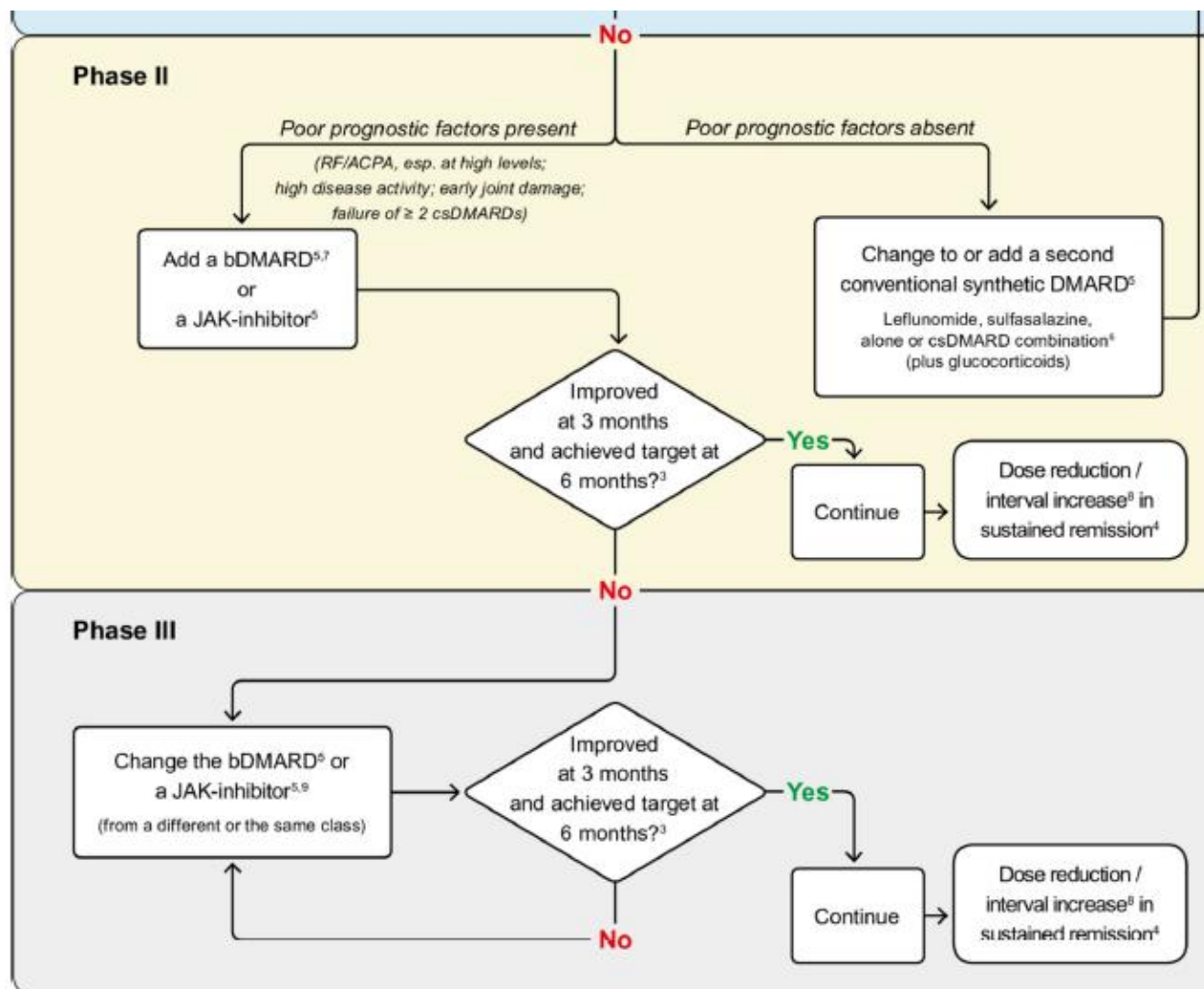
2. ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (Target)

Μικρά μόρια στοχεύουν ενδοκυττάρια μονοπάτια

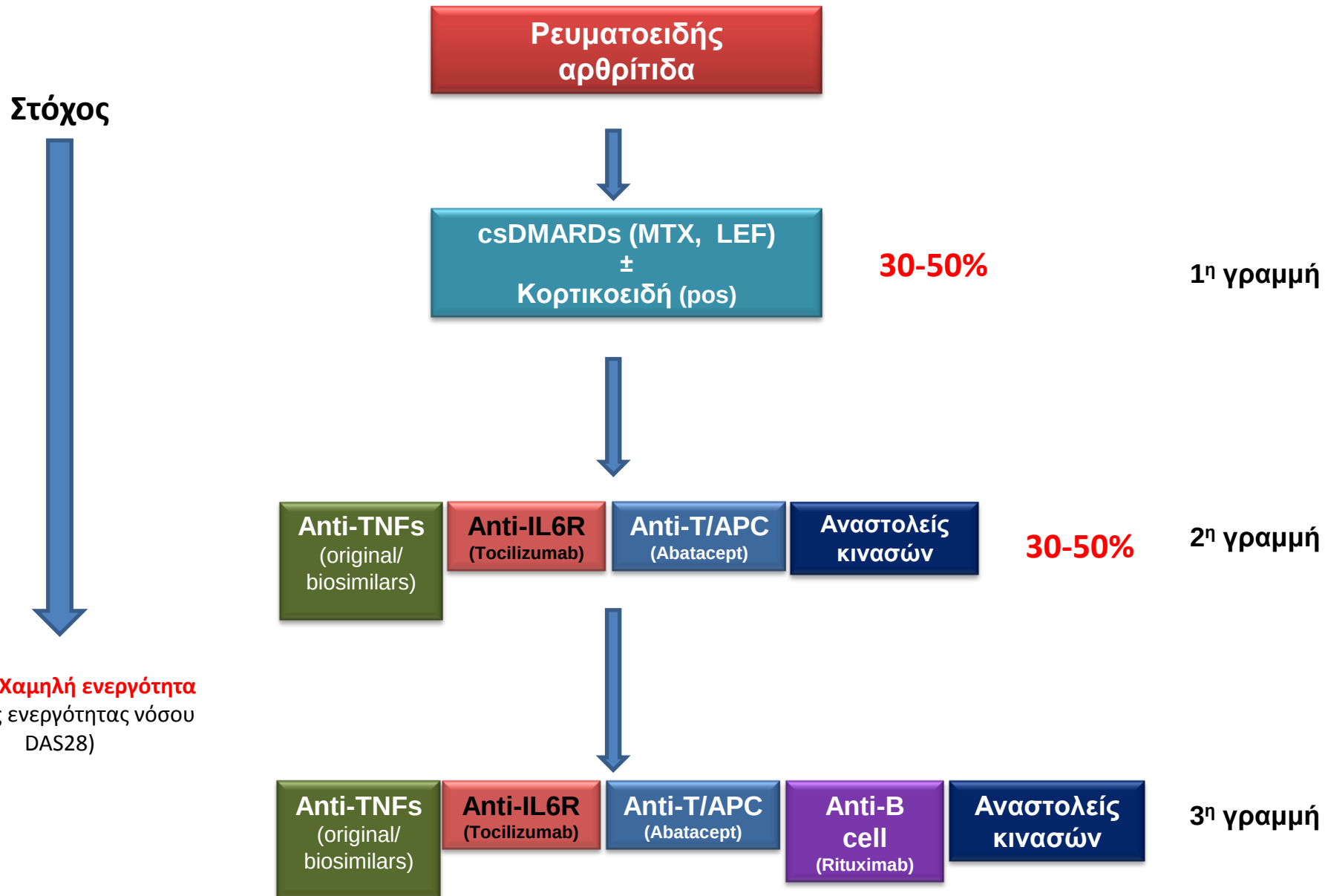


EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:685–699.



Θεραπευτικός αλγόριθμος της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ)



Υπάρχουν ακόμα προβληματισμοί ?



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

- Δεν επιτυγχάνεται ίαση
- Αρκετοί δεν ανταποκρίνονται καθόλου στη θεραπεία
- Η ανταπόκριση στη θεραπεία συχνά δεν είναι επαρκής
- Η νόσος συνήθως υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας
- Υπάρχουν, όχι σπάνια, σοβαρές παρενέργειες των φαρμάκων
- Δεν υπάρχουν κριτήρια για την επιλογή των κατάλληλων ασθενών έναντι άλλων για κάθε ξεχωριστό φάρμακο

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Best study, group 4 (120 ασθενείς):

Πρώιμη επιθετική θεραπεία με Infliximab + MTX

- ✓ **25,0%** πλήρως αναποτελεσματική
- ✓ **10,8%** ανεπαρκές αποτέλεσμα
(αύξηση δόσης INF)
- ✓ **8,3%** έξαρση μετά τη διακοπή του INF
(επανεναρξη INF σε 3,7 μήνες)
- ✓ **56,0%** ύφεση μέχρι τα 2 έτη
(διακοπή του INF σε median 9,9 μήνες, συνέχιση με MTX)

Ποσοστά ανταπόκρισης στους βιολογικούς παράγοντες



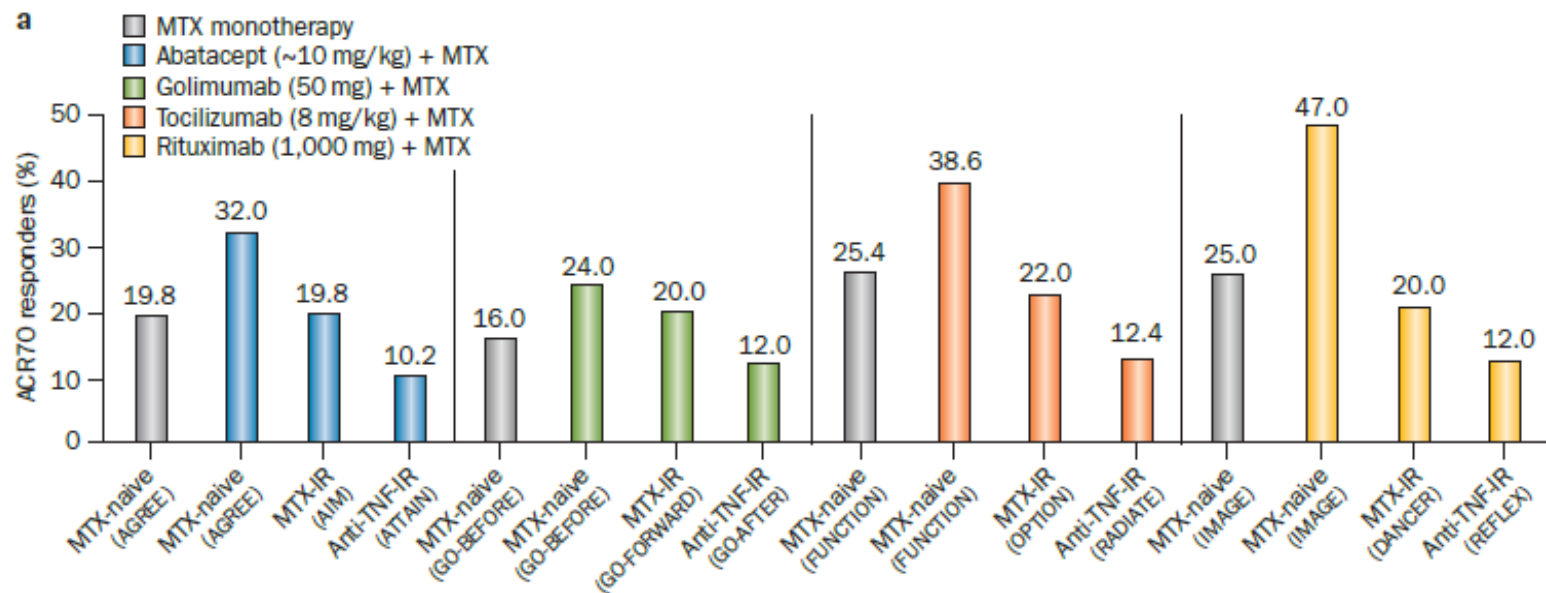
RA population	ACR 20/50/70
DMARD naïve patients	70/50/30
DMARD/ MTX-IR patients	60/40/20
Anti-TNF-IR patients	50/25/10

Smolen et al, Nat Rheum Rev 2015

Μη ανταπόκριση στη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα

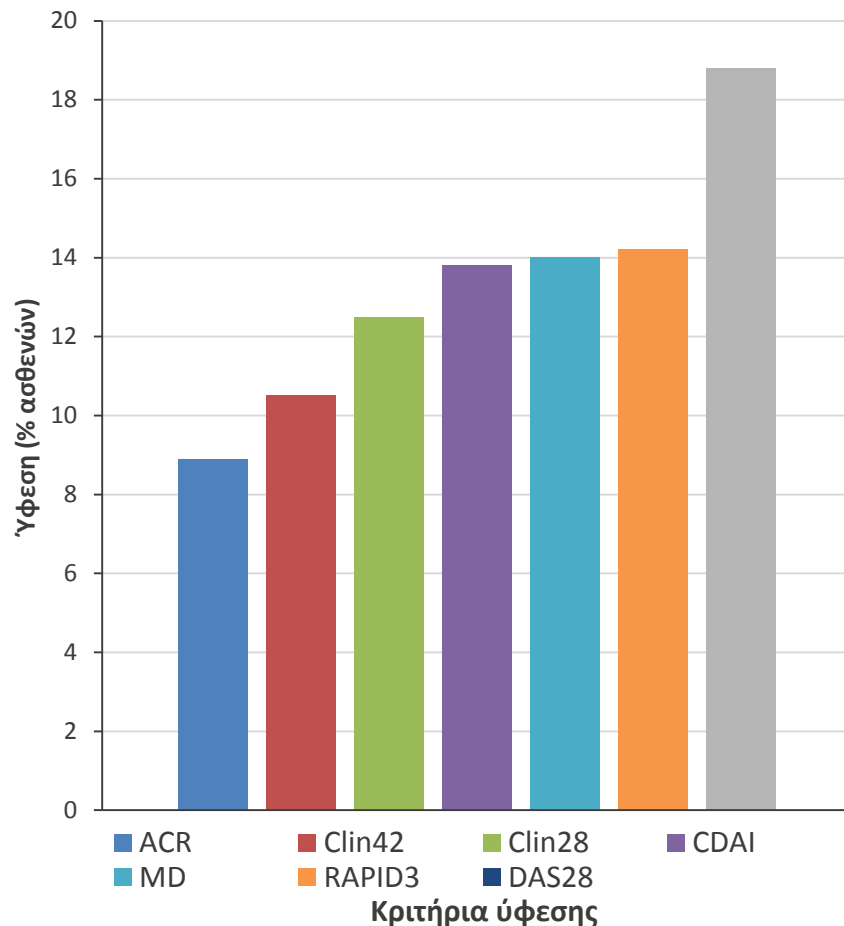
- 1 στους 2 naïve ή ανθεκτικοί σε κλασικά DMARDs ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς (LDA ή ύφεση)
- 3 στους 4 ανθεκτικοί σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς (LDA ή ύφεση) στη θεραπεία με άλλον βιολογικό παράγοντα

Ποσοστά ύφεσης με διάφορα φάρμακα



Τα ποσοστά ύφεσης παραμένουν χαμηλά (με όλα τα κριτήρια^α)

Μελέτη QUEST RA - 22 Χώρες Παγκοσμίως¹



♦ <40% των ασθενών στο μητρώο βιολογικών φαρμάκων DANBIO (Δανία) παρουσιάζουν ύφεση με βάση τα κριτήρια DAS28 στους 12 μήνες²

♦ <20% των ασθενών στο μητρώο βιολογικών φαρμάκων RABBIT της Γερμανίας παρουσιάζουν ύφεση με βάση τα κριτήρια DAS28 στους 12 μήνες³

♦ <30% των ασθενών στη μελέτη BRASS στο Ηνωμένο Βασίλειο σε παρατεταμένη ύφεση για >3 έτη⁴

^αΣυνολικά μη διορθωμένα ποσοστά ύφεσης σύμφωνα με διαφορετικούς ορισμούς στη μελέτη QUEST-RA. Μελέτη Σειριακής Ανάλυσης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας του Νοσοκομείου Brigham and Women's.

¹ Sokka T et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:2642-2651

² Hetland ML et al. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32

³ Listing J et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66.

doi:10.1186/ar1933

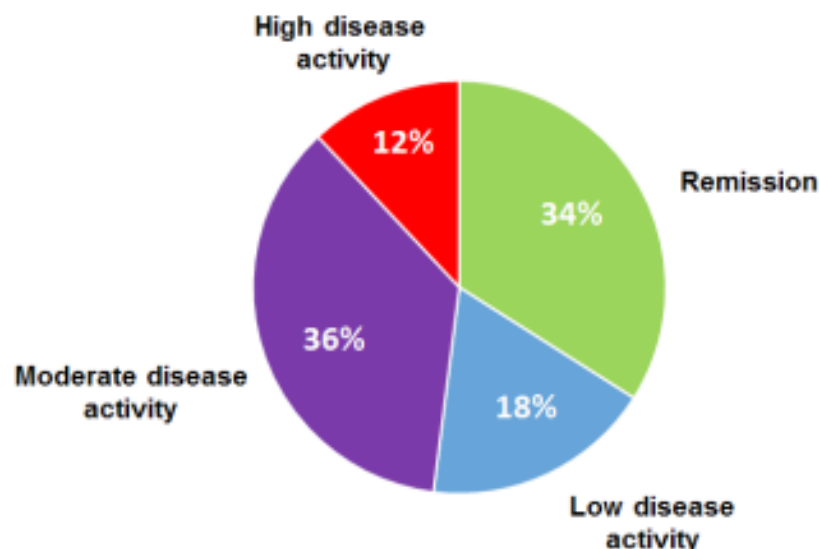
⁴ Prince FHM et al. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R68

**Multicenter Cross-sectional Study of Patients with Rheumatoid Arthritis in Greece: Results from a cohort of 2.491 patients**

Konstantinos Thomas¹, Argiro Lazarini¹, Evripidis Kaltsonoudis², Alexandros Drosos², Ioannis Papalopoulos³, Prodromos Sidiropoulos³, Pelagia Katsimbri¹, Dimitrios Boumpas¹, Panagiota Tsatsani⁴, Sousana Gazi⁴, Kalliopi Fragkiadaki¹, Maria Tektonidou¹, Petros P. Sfrikakis¹, Lina Pantazi⁵, Kyriaki A. Boki⁵, Eleftheria P. Grika¹, Panagiotis G. Vlachoyiannopoulos¹, Konstantina Karagianni⁶, Lazaros I. Sakkas⁶, Theodoros Dimitroulas⁷, Alexandros Garyfallos⁷, Dimitrios Kassimos⁸, Gerasimos Evangelatos⁹, Alexios Iliopoulos⁹, Maria Areti¹⁰, Konstantinos Georganas¹⁰, Konstantinos Melissaropoulos¹¹, Panagiotis Georgiou¹¹, Periklis Vounotrypidis¹⁰, Konstantinos Ntelis¹⁰, Clio P. Mavragani¹, Ilias Bournazos¹⁰, Gikas Katsifis¹², Christos Mavrommatis¹⁰, George D. Kitas^{1,13}, Dimitrios Vassilopoulos¹

Table 2. Treatment characteristics.

Therapy	n	%
No therapy	94	4%
Corticosteroids only	74	3%
DMARD therapy	2323	93%
csDMARDs	2050	82%
bDMARDs	1036	42%
Corticosteroids	985	40%
Daily dose in mg, mean $\pm$ 1 S.D. (median)	5.2 $\pm$ 3.5 (5)	
NSAIDs	183	7%
Analgesics	536	21%



Επιβίωση βιολογικών παραγόντων στη RA

Registries:

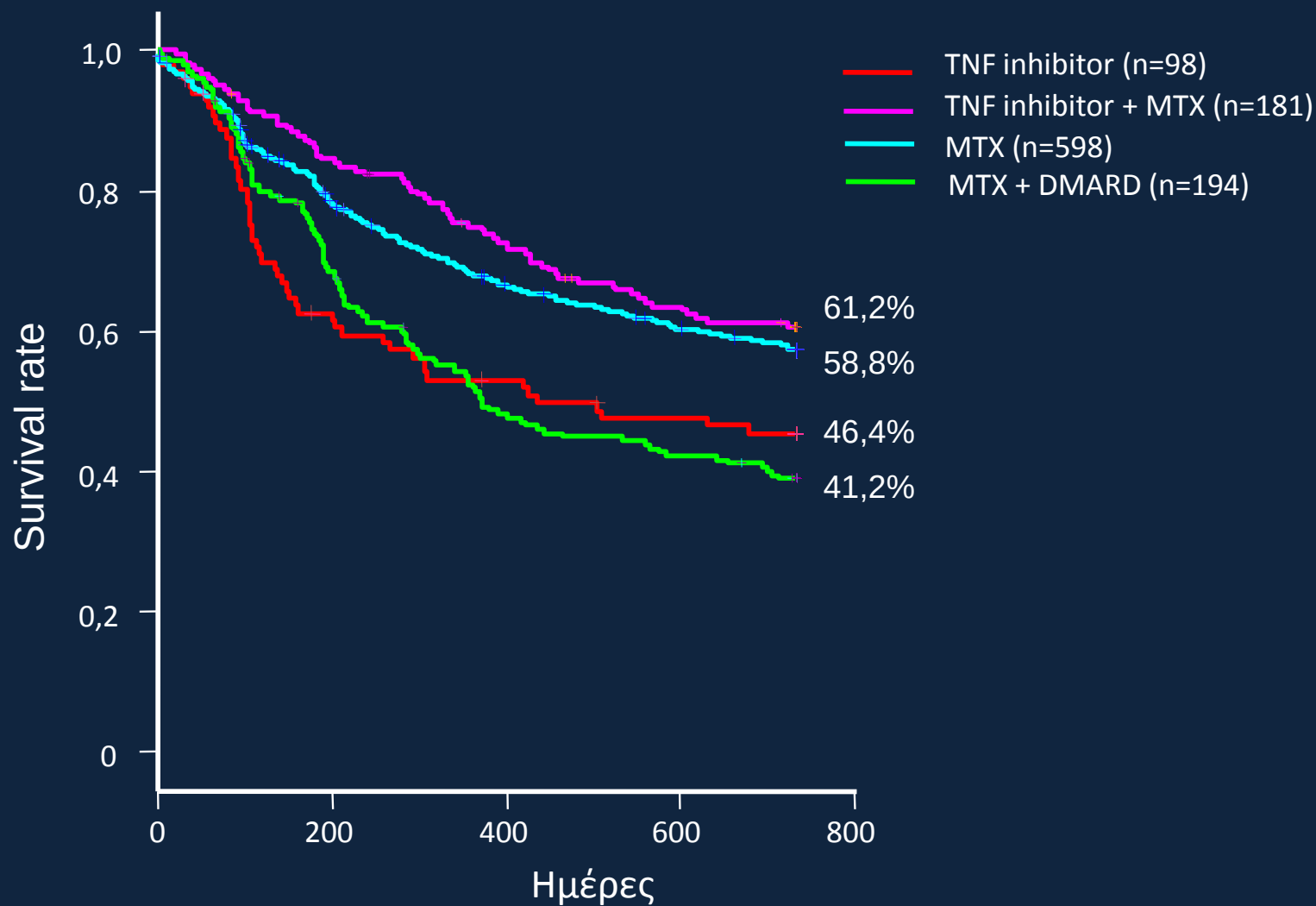
Εγκαταλείπουν τον βιολογικό παράγοντα:

1 στους 3 ασθενείς μέσα στον 1^ο χρόνο

1 στους 2 ασθενείς μέσα σε 2 χρόνια

1,5-2 στους 3 ασθενείς μέσα σε 3 χρόνια

Νορβηγικό Registry (NOR-DMARD), 1054 ασθενείς με ΡΑ (2 έτη)



Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival[☆]



Irini Flouri, MD^a, Theodora E. Markatseli, MD^b, Paraskevi V. Voulgari, MD^b, Kyriaki A. Boki, MD^c, Ioannis Papadopoulos, MD^d, Loukas Settas, MD^e, Dimitrios Zisopoulos, MD^{e,f}, Fotini N. Skopouli, MD^g, Alexios Iliopoulos, MD^h, George K. Bertsias, MD^a, Pierre Geborek, MDⁱ, Alexandros A. Drosos, MD, FACR^b, Dimitrios T. Boumpas, MD^{a,j}, Prodromos Sidiropoulos, MD^{a,*}

Hellenic Registry of Biologic Therapies (HeRBT)

1,028 patients, 1,297 treatments, established disease

	1yr	5yrs
infliximab	64%	31%
adalimumab	67%	43%
etanercept	68%	49%

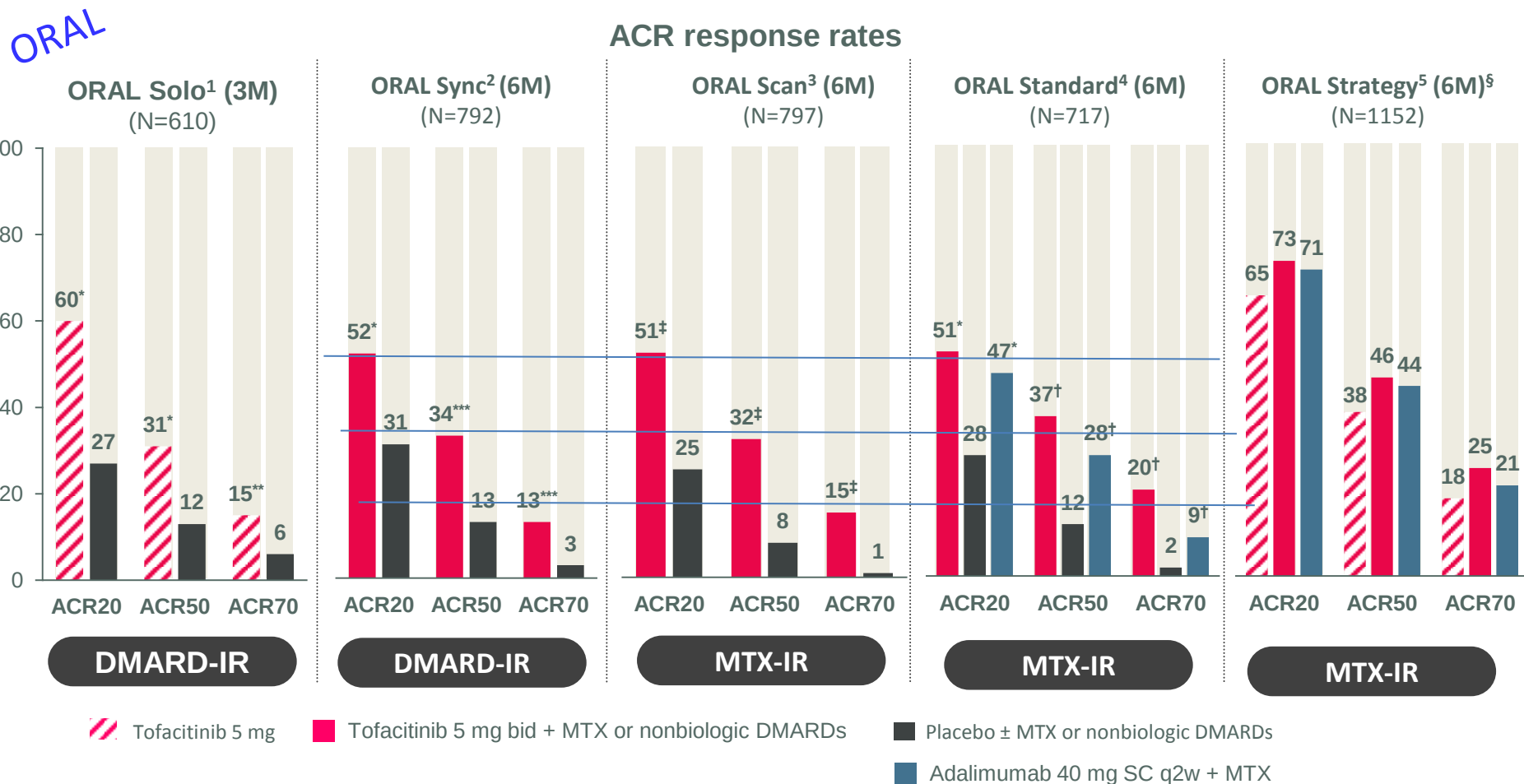
Ακάλυπτες
θεραπευτικές ανάγκες!

Η νέα κατηγορία
των JAK Inhibitors
είναι η απάντηση
στα προβλήματα μας?

ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (ACR 20/50/70)
ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΩΝ JAK INHIBITORS
Ι. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ ΣΕ DMARDs

Tofacitinib

ACR20/50/70 ανταποκρίσεις σε **DMARDs-IR** ασθενείς σε 24 εβδομάδες



1. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.
2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.
3. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–70.
4. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
5. Fleischmann R et al. *Lancet* 2017; S0140-6736(17)31618-5.

* $P < 0.001$ ** $P = 0.003$ *** $P \leq 0.001$ vs baseline † $P \leq 0.05$ ‡ $P < 0.0001$ §All patients receiving active treatment, no advancement penalty applied

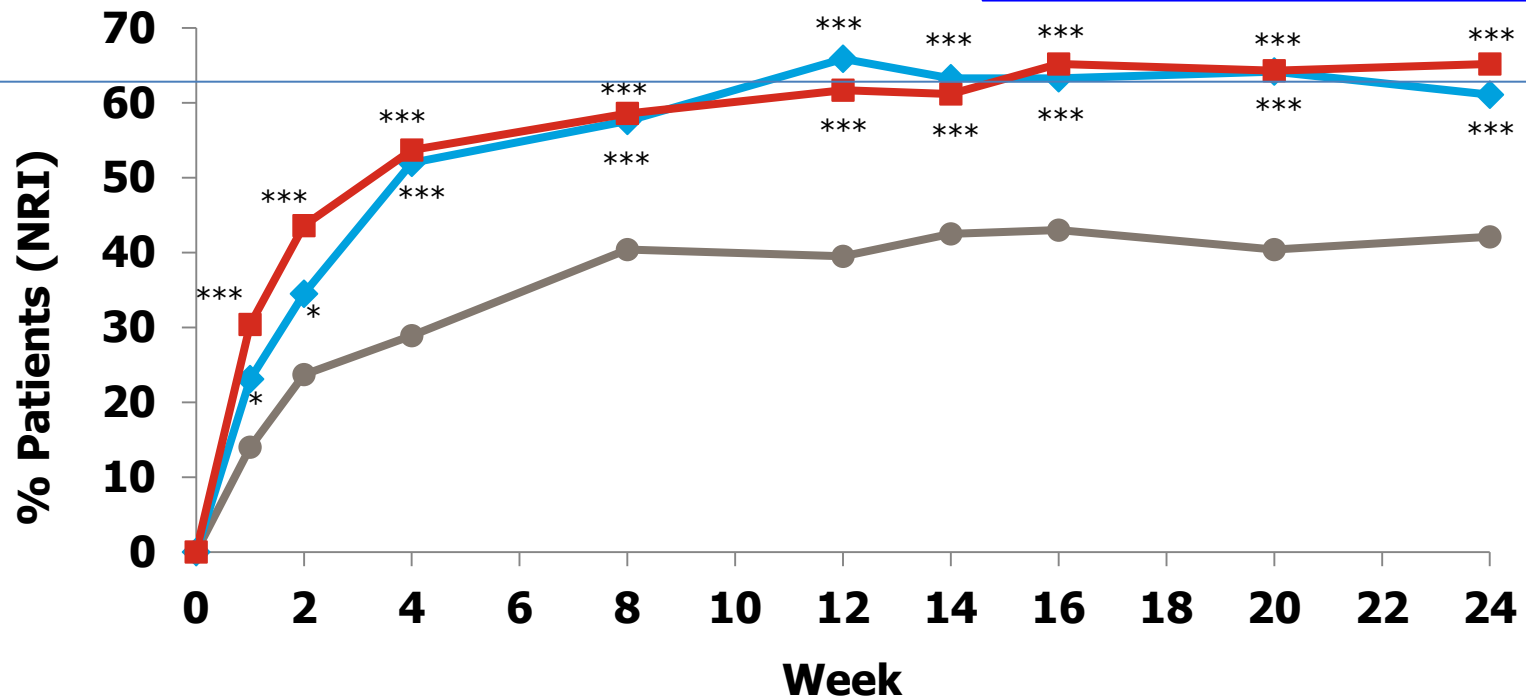
ACR20 at month 6 was a primary endpoint in ORAL Sync, ORAL Standard, and ORAL Scan. ACR20 was a primary endpoint at month 3 and a secondary endpoint at month 6 in ORAL Step.

Baricitinib

ACR20 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

RA BUILT

12 εβδομάδες 4mg qd: 62%



p-value vs. PBO

***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05

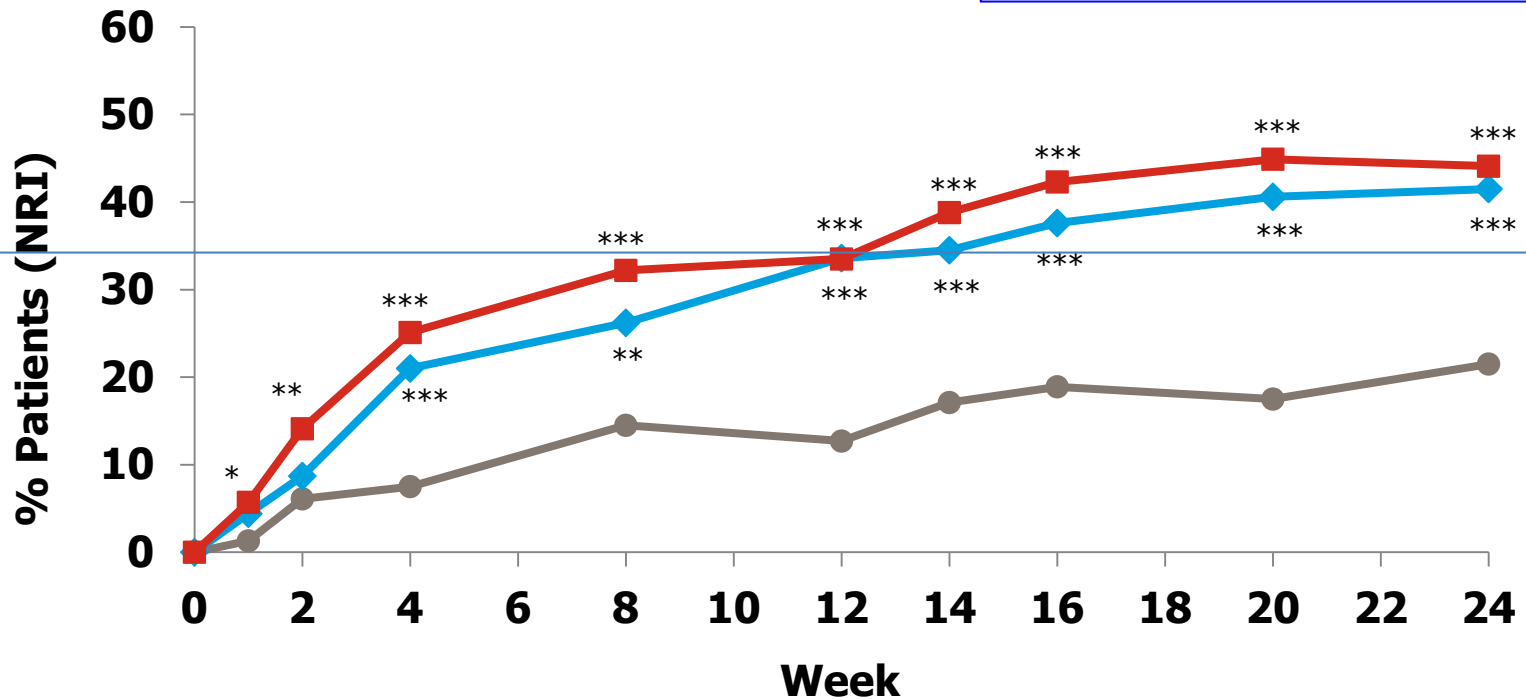
—●— PBO —◆— BARI 2-mg —■— BARI 4-mg

Baricitinib

ACR50 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

RA BUILT

12 εβδομάδες 4mg qd: 34%



p-value vs. PBO

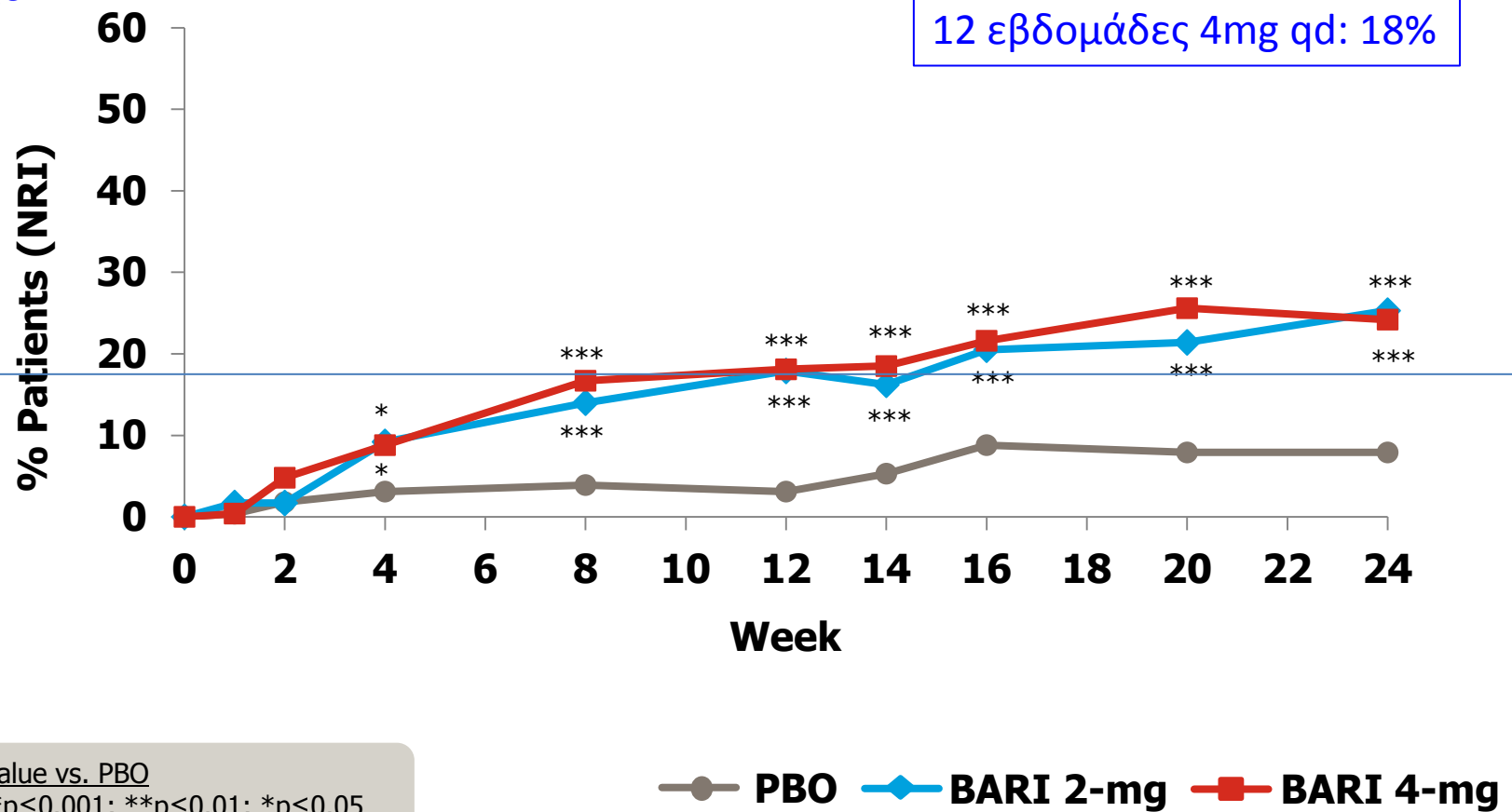
***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05

—●— PBO —◆— BARI 2-mg —■— BARI 4-mg

Baricitinib

ACR70 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

RA BUILT

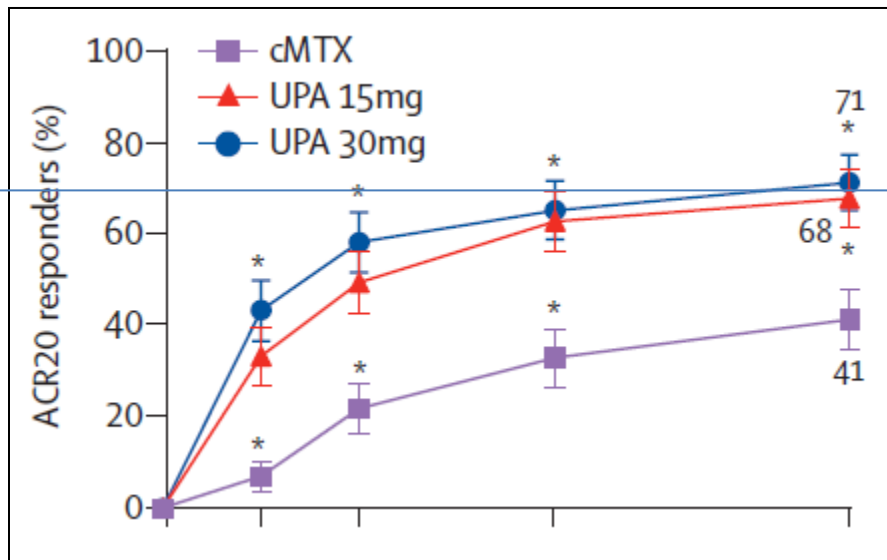


Upadacitinib

ACR20 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

SELECT MONOTHERAPY

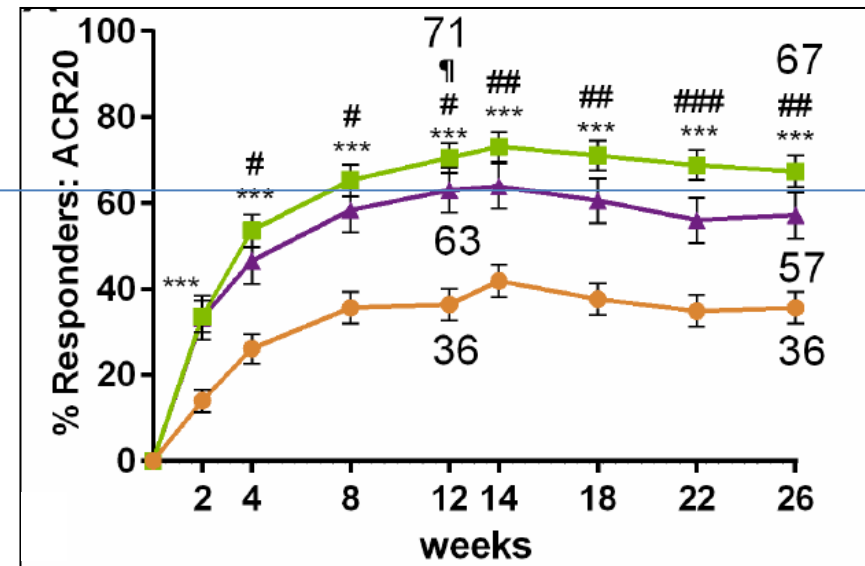
14 εβδομάδες 15mg qd: 68%



Smolen, et al. *Lancet* 2019;393(10188):2303-11.

SELECT COMPARE

12 εβδομάδες 15mg qd: 71%



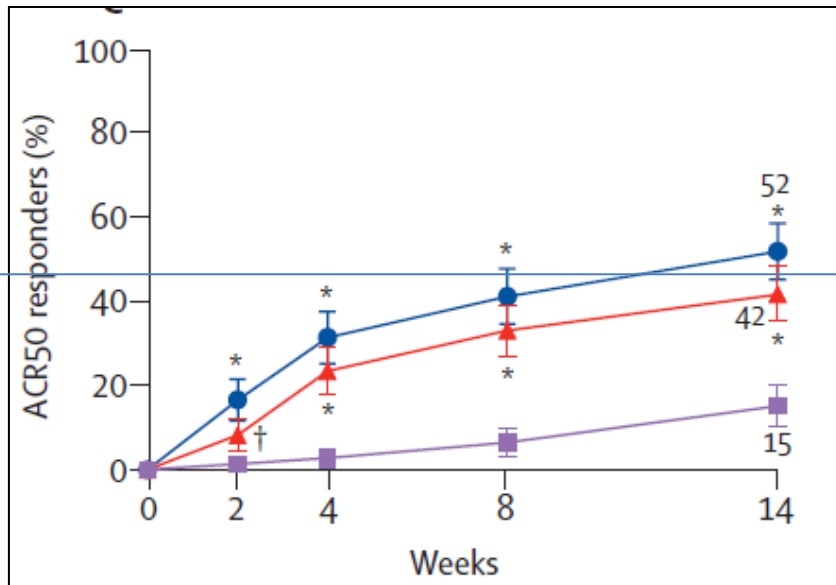
Flieschmann, et al. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(11):1788-1800

Upadacitinib

ACR50 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

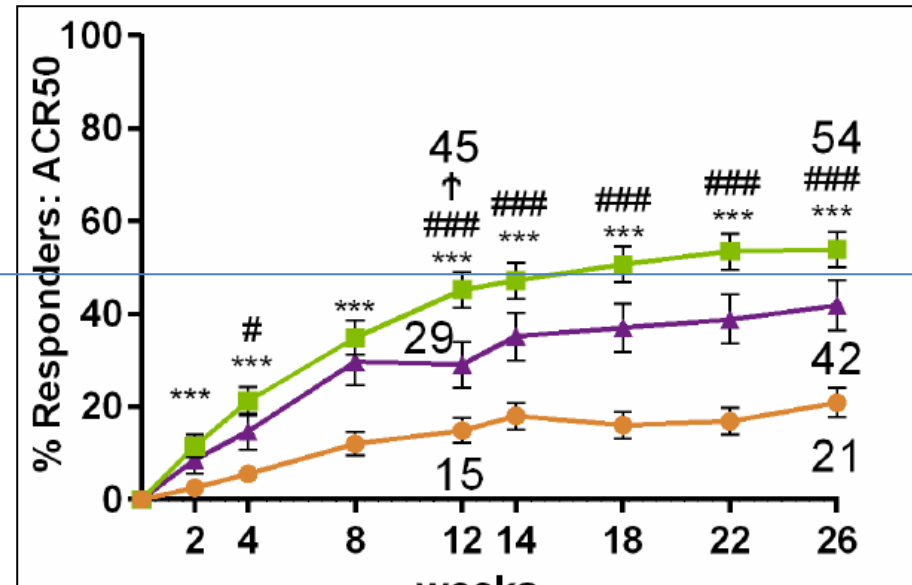
SELECT MONOTHERAPY

14 εβδομάδες 15mg qd: 42%



SELECT COMPARE

14 εβδομάδες 15mg qd: 45%



Smolen, et al. Lancet 2019;393(10188):2303-11.

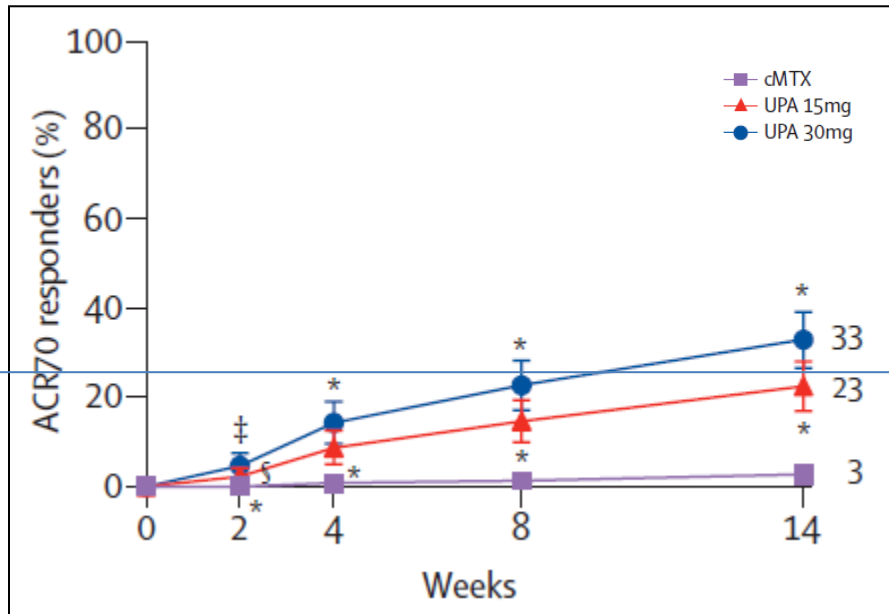
Flieschmann, et al. Arthritis Rheumatol 2019;71(11):1788-1800

Upadacitinib

ACR70 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

SELECT MONOTHERAPY

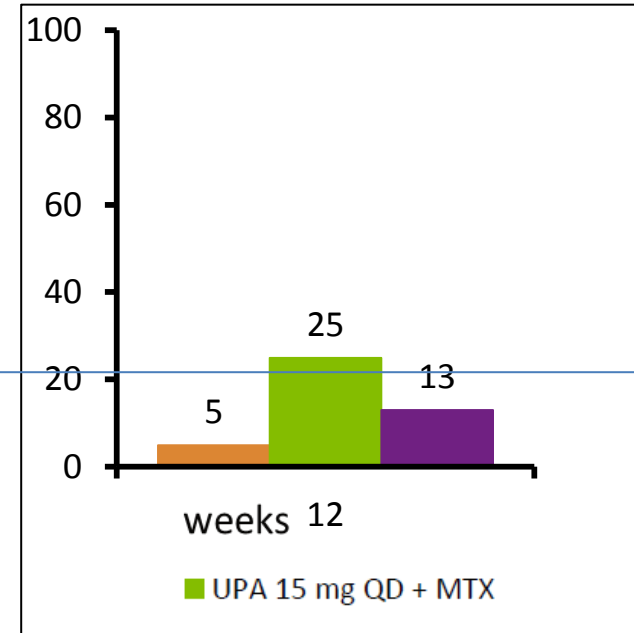
14 εβδομάδες 15mg qd: 23%



Smolen, et al. Lancet 2019;393(10188):2303-11.

SELECT COMPARE

12 εβδομάδες 15mg qd: 25%



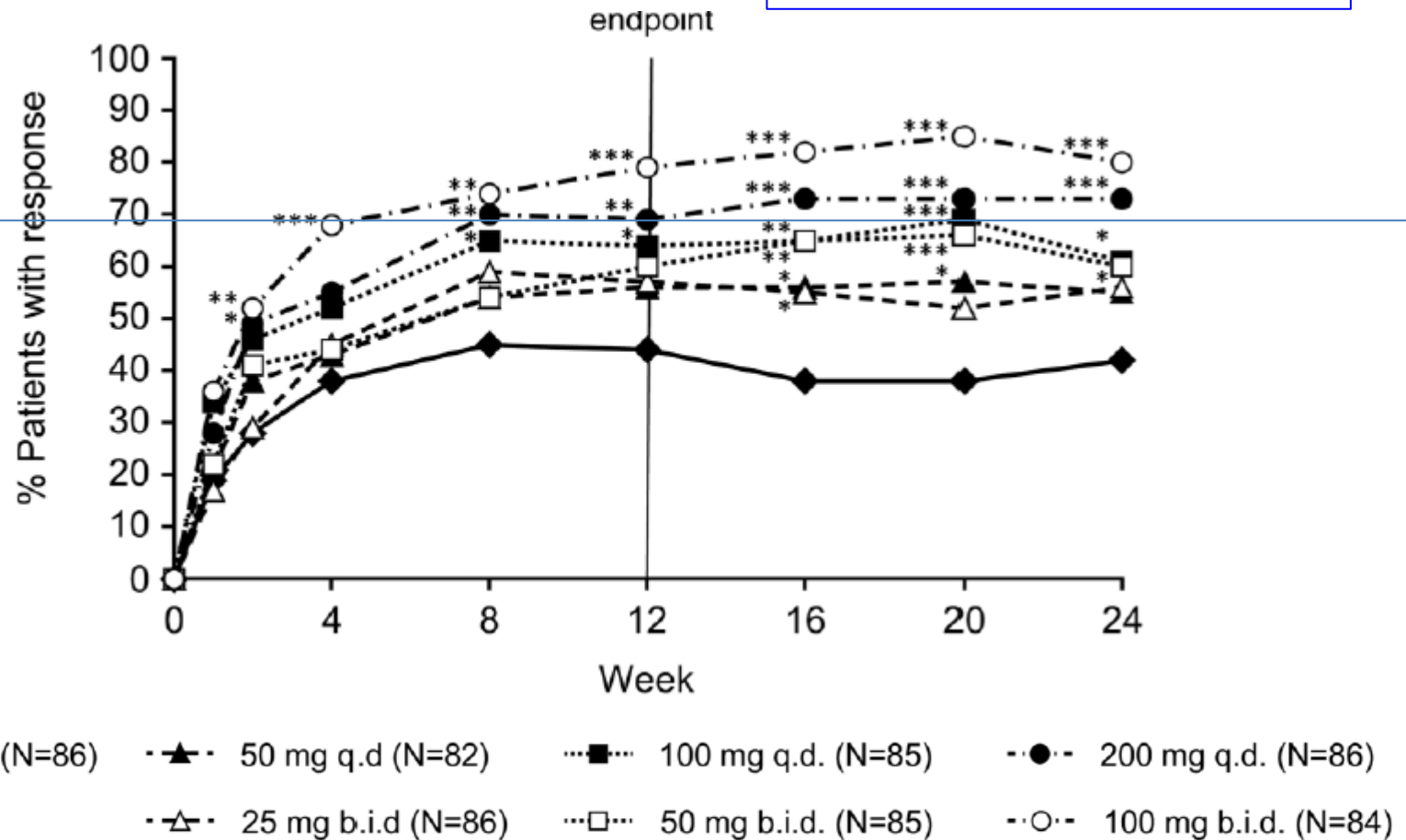
Flieschmann, et al. Arthritis Rheumatol 2019;71(11):1788-1800

Filgotinib

ACR20 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

DARWIN 1

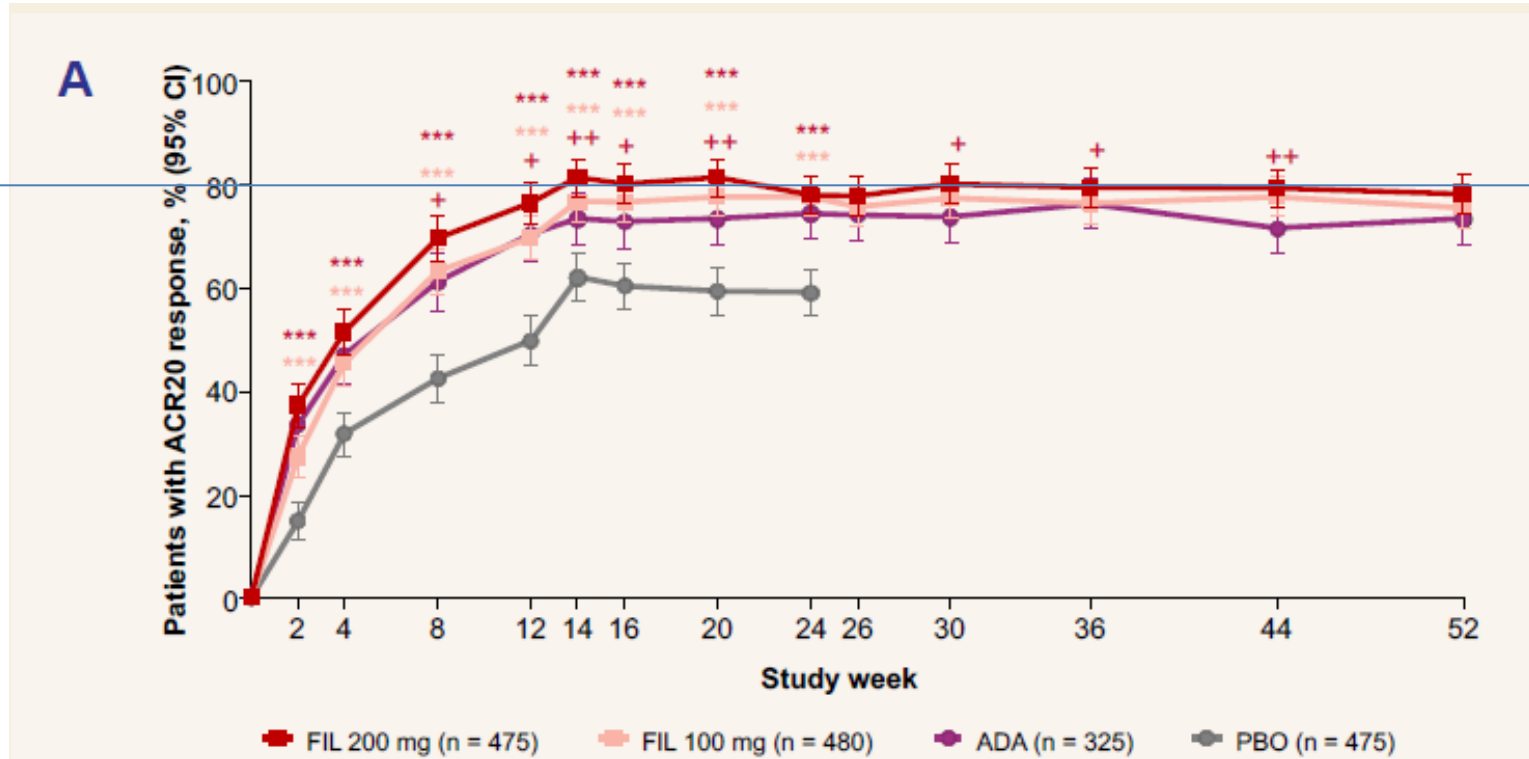
12 εβδομάδες 200mg qd: 69%



Filgotinib

ACR20 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

FINCH 1

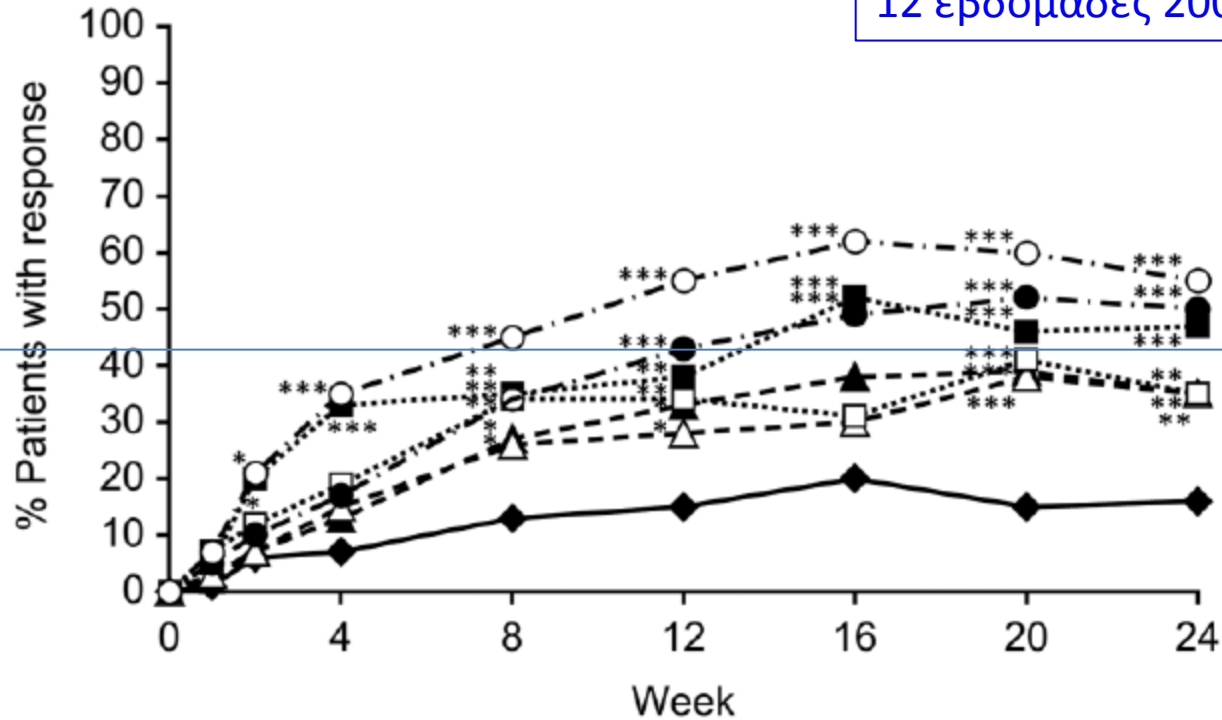


Filgotinib

ACR50 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

DARWIN 1

12 εβδομάδες 200mg qd: 43%

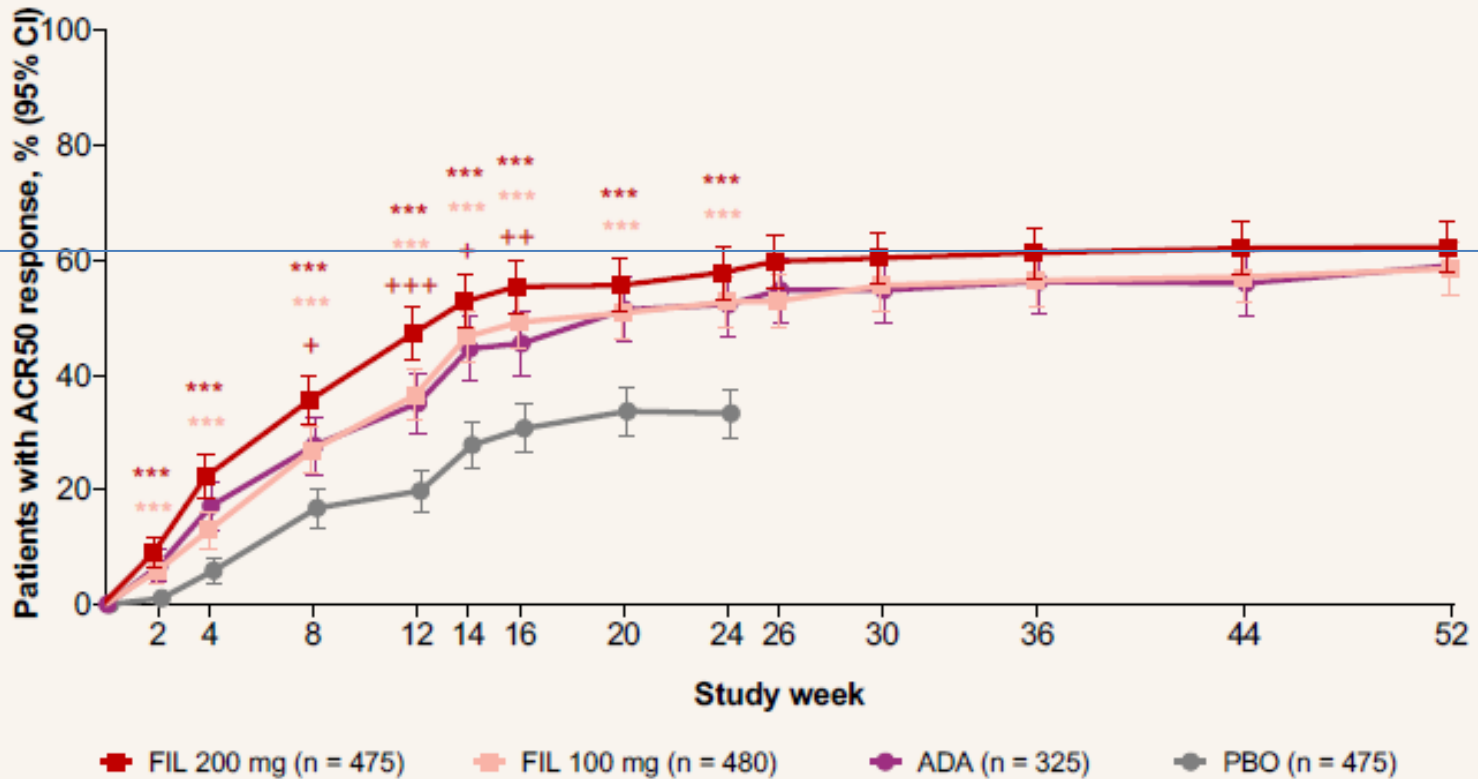


Filgotinib

ACR50 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

FINCH 1

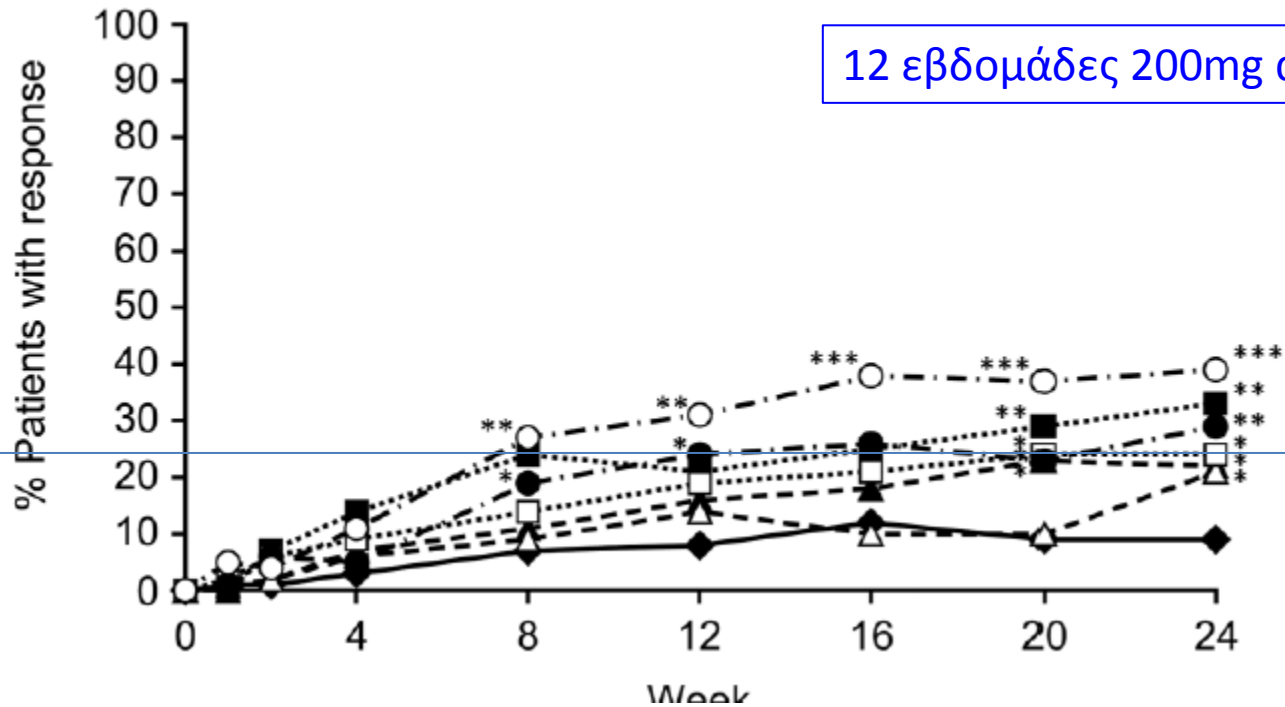
B



Filgotinib

ACR70 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

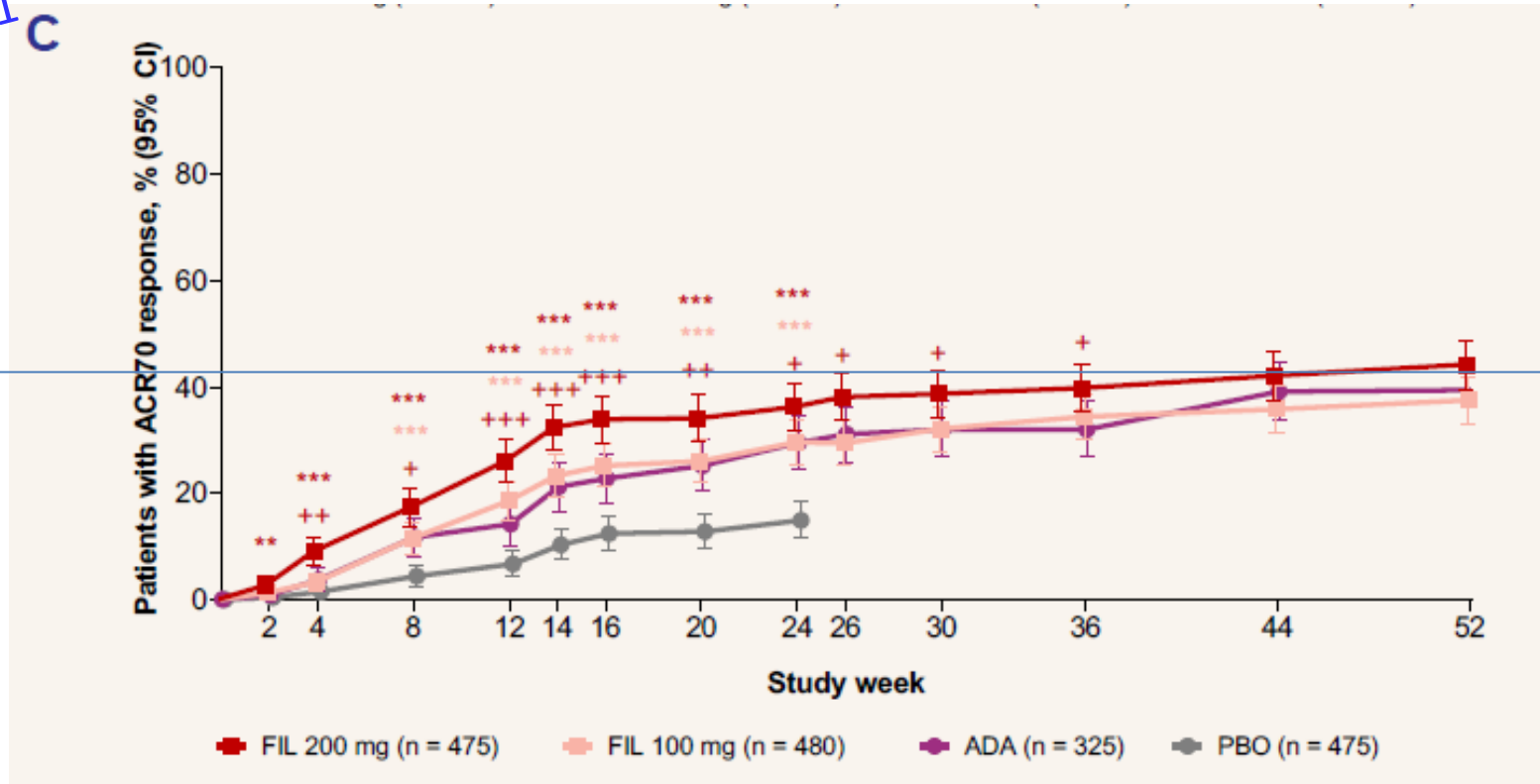
DARWIN 1



Filgotinib

ACR70 ανταπόκριση σε DMARDs-IR ασθενείς

FINCH 1



Ποσοστά θεραπευτικής απάντησης των Jak Inh σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε βιολ

RA population	ACR 20/50/70
DMARD naïve patients	70/50/30
DMARD/ MTX-IR patients	60/40/20
Anti-TNF-IR patients	50/25/10

	Ποσοστά απόκρισης		
	ACR20	ACR50	ACR70
BARICITINIB (4mg) ¹	62%	34%	18%
UPADACITINIB (15mg) ^{2,3}	68%	42%	23%
FILGOTINIB (200mg) ⁴	69%	43%	24%

¹Dougados M et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):88-95

²Smolen, et al. *Lancet* 2019;393(10188):2303-11. ³Flieschmann, et al. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(11):1788-1800.

⁴Westhovens, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:998–1008.

ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (ACR 20/50/70)

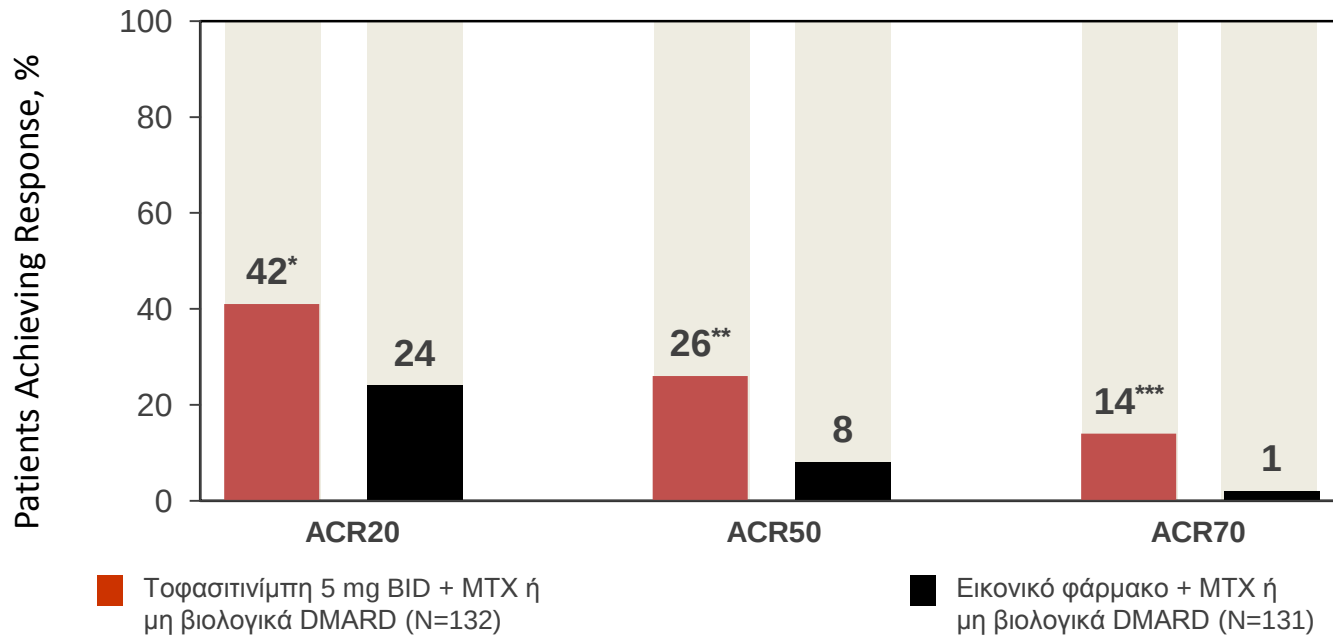
ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΩΝ JAK INHIBITORS

II. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Tofacitinib

ACR20/50/70 ανταποκρίσεις σε **Biologics-IR** ασθενείς, 12 εβδ.

ORAL step



$p=0,0024$, ** $p<0,0001$, *** $p<0,001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου + MTX

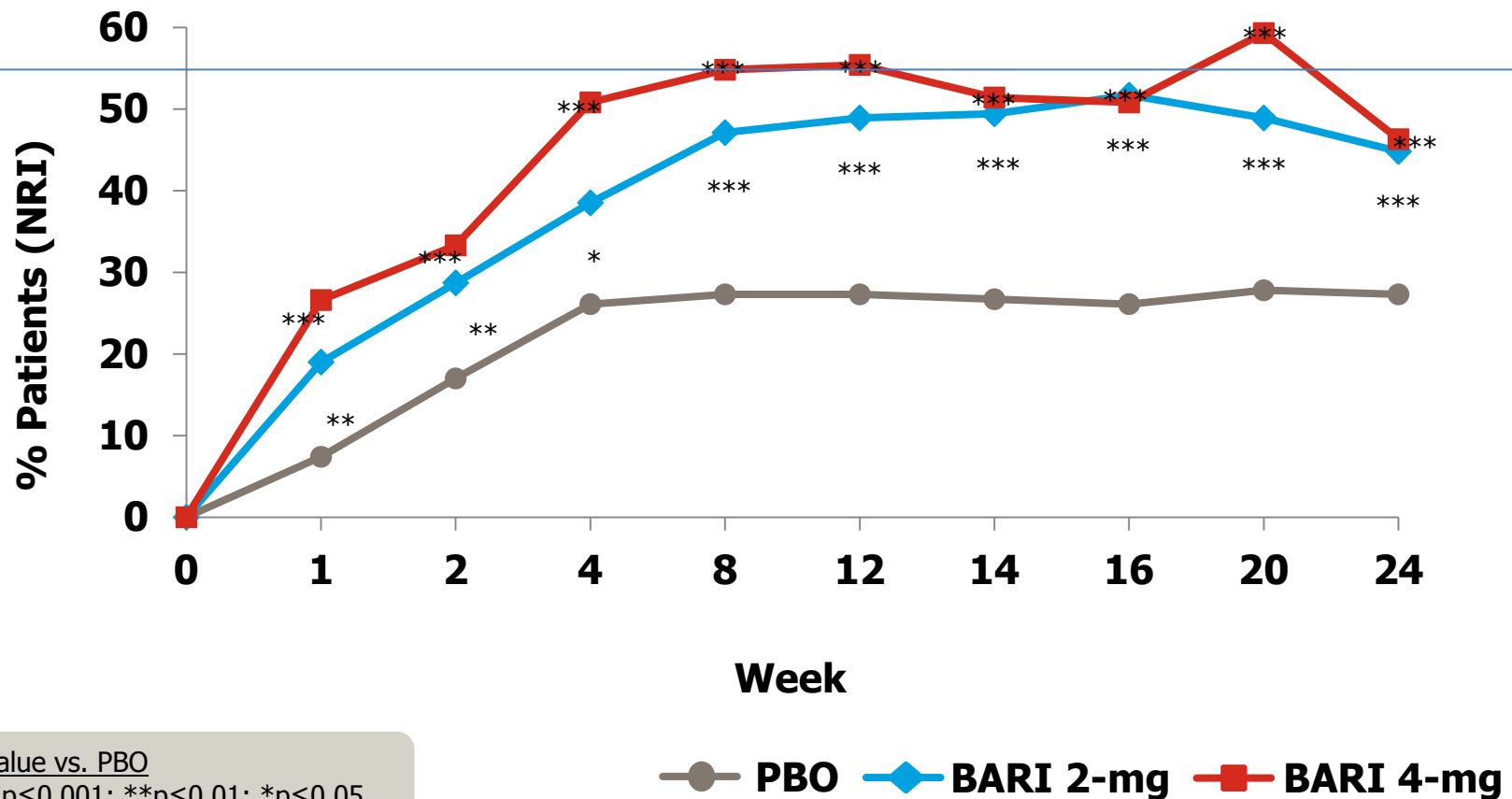
ACR: Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, DMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, FAS: σύνολο πλήρους ανάλυσης, MTX: μεθοτρεξάτη, NRI: τεκμαρτός υπολογισμός μη ανταποκρινόμενων, TNF-IR: ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων

Baricitinib

ACR20 και ανταπόκριση σε Biologics-IR ασθενείς

RA BEACON

12 εβδομάδες 4mg qd: 55%

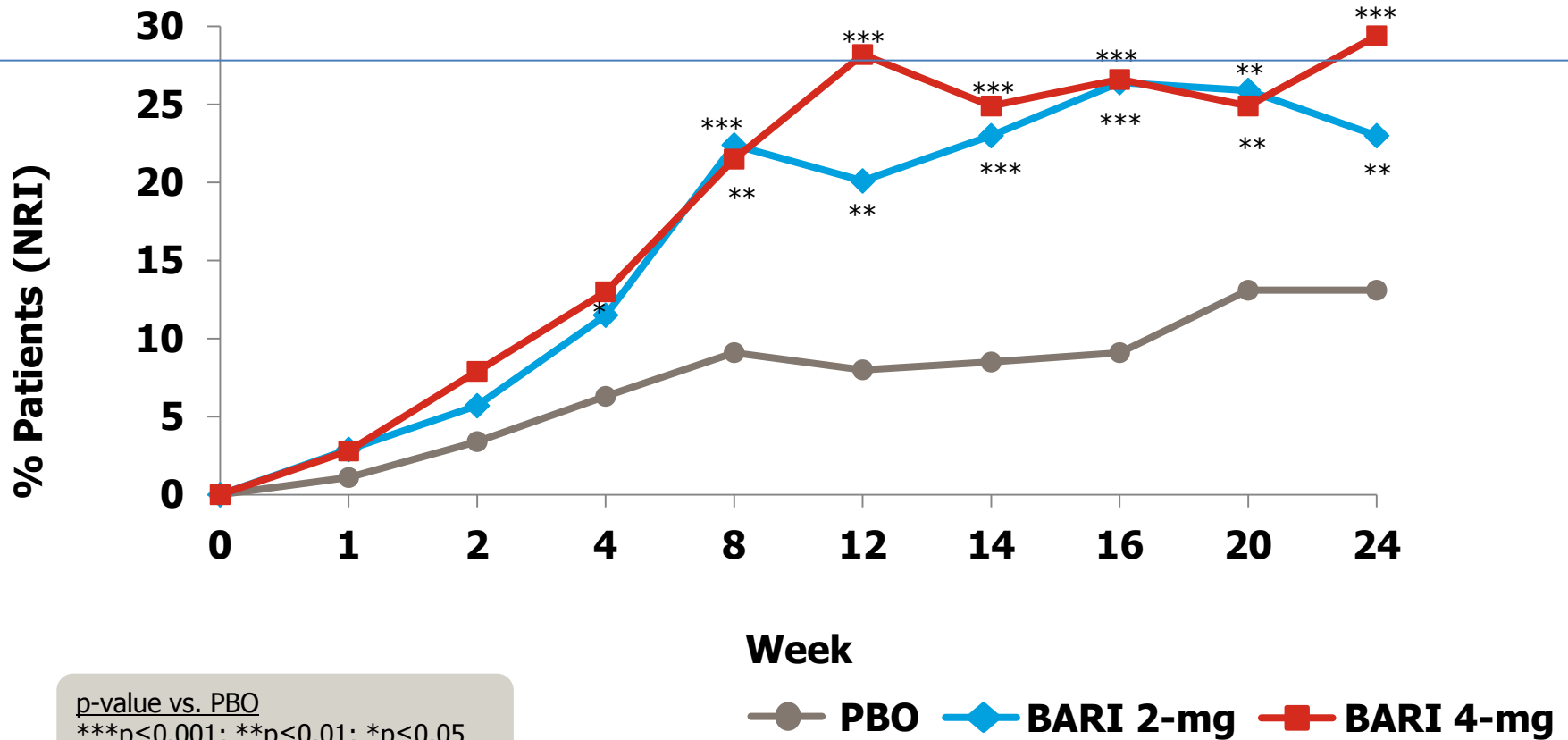


Baricitinib

ACR50 και ανταπόκριση σε Biologics-IR ασθενείς

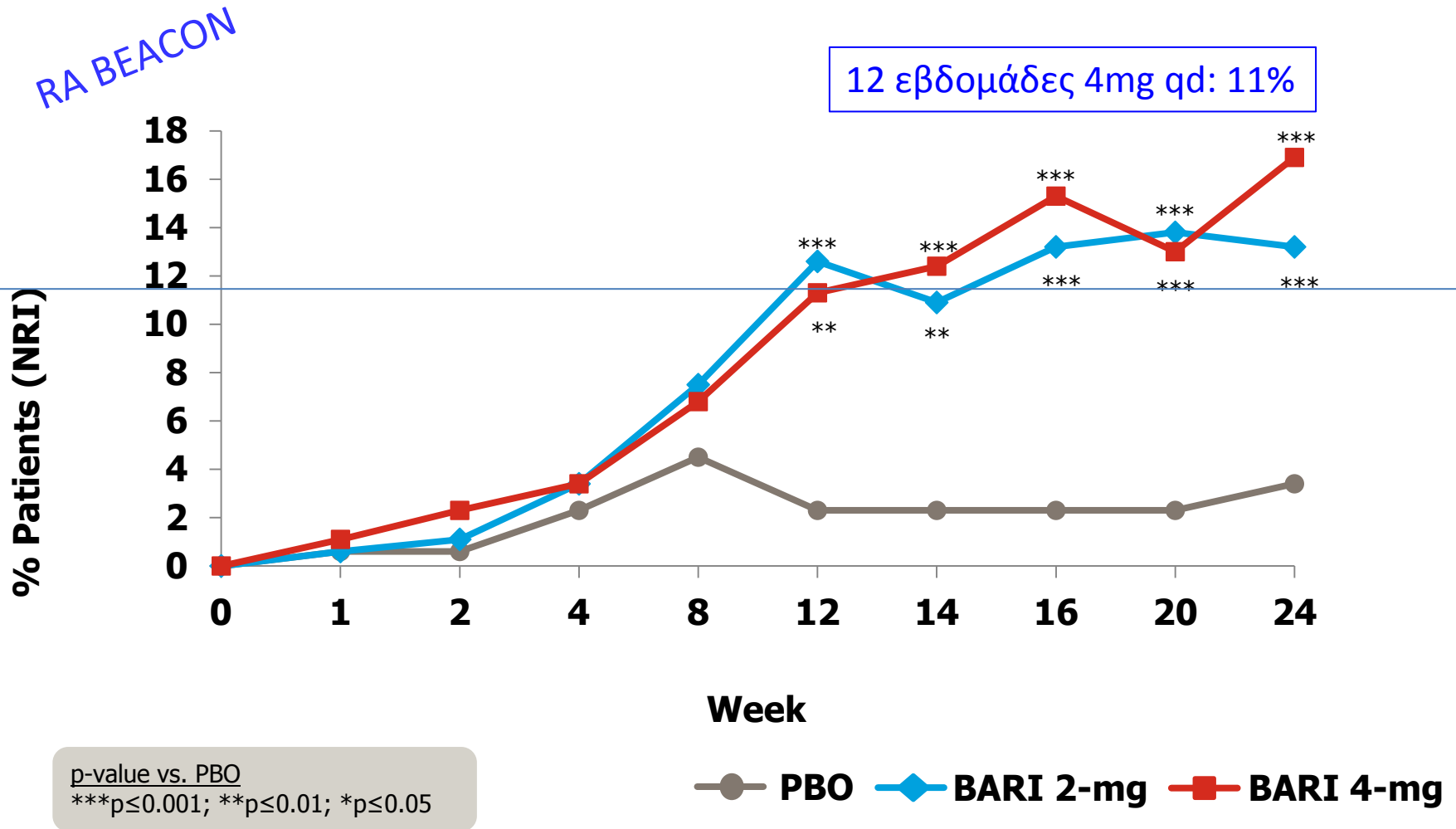
RA BEACON

12 εβδομάδες 4mg qd: 28%



Baricitinib

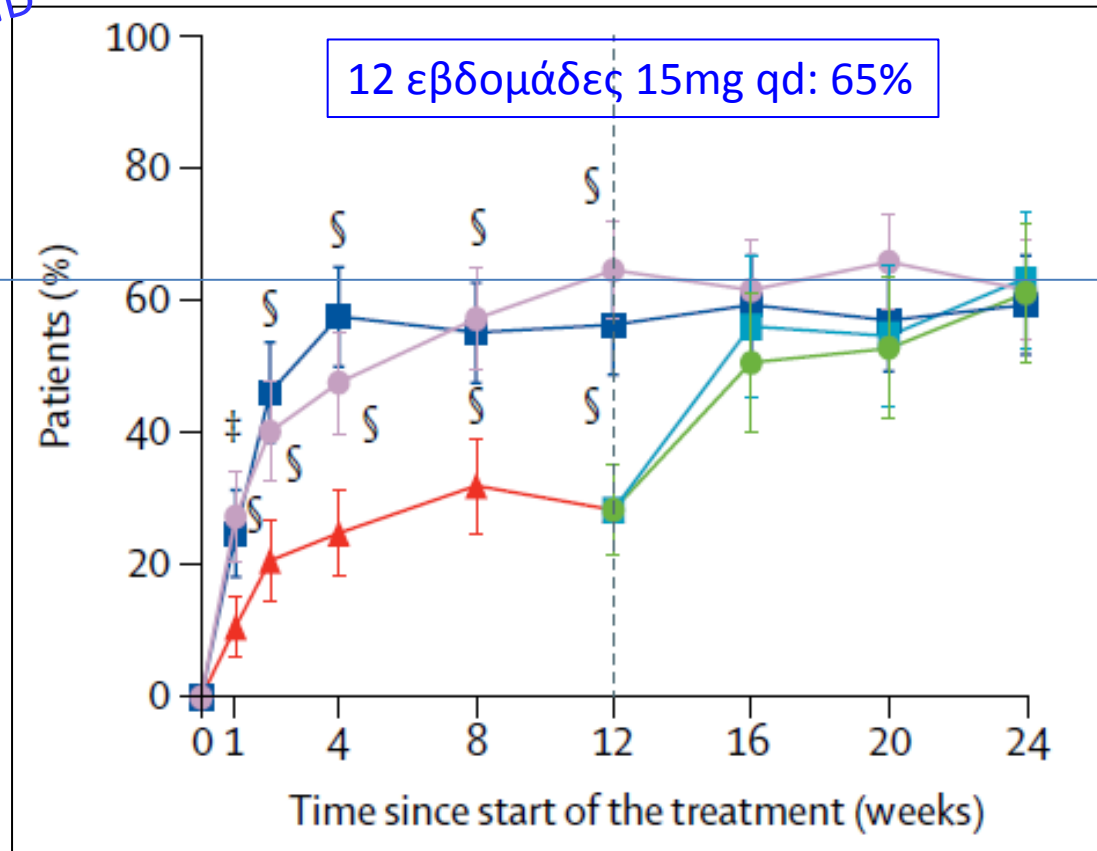
ACR70 και ανταπόκριση σε Biologics-IR ασθενείς



Upadacitinib

ACR20 ανταπόκριση του σε Biologics-IR ασθενείς

SELECT BEYOND



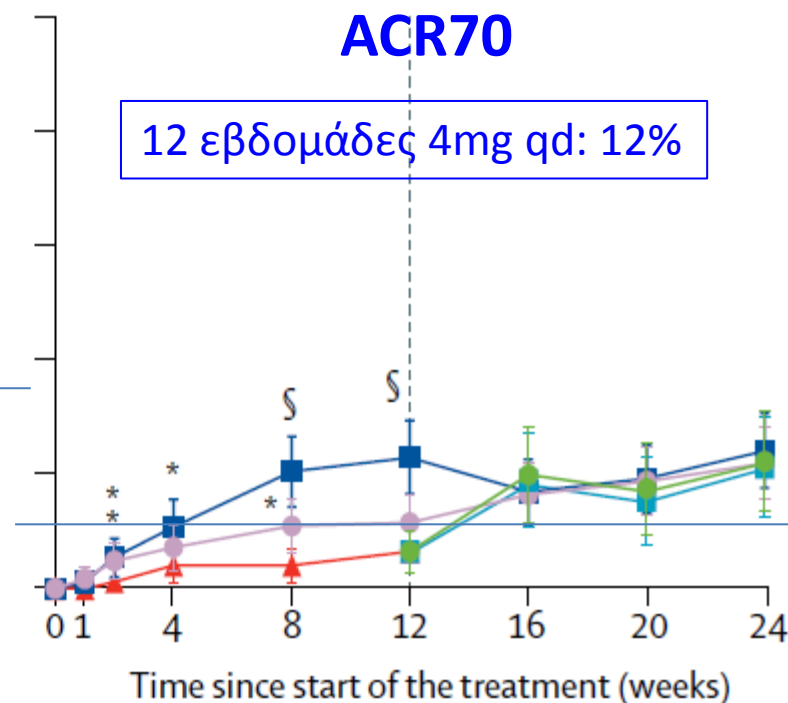
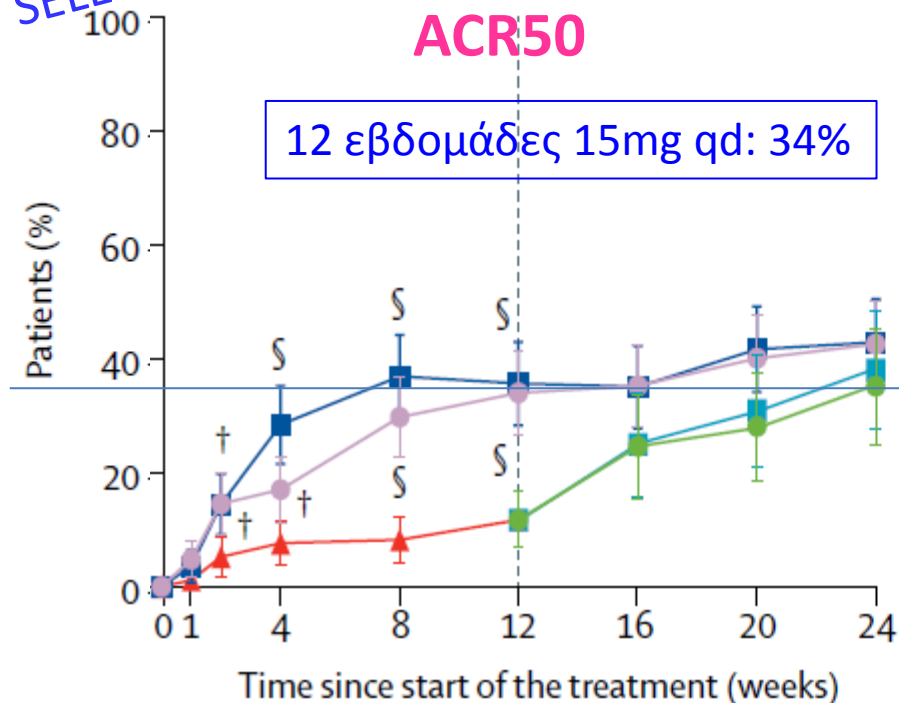
▲ Placebo ■ Upadacitinib 30 mg ■ Placebo→upadacitinib 30 mg
● Upadacitinib 15 mg ● Placebo→upadacitinib 15 mg

* $p \leq 0.05$. † $p \leq 0.01$. ‡ $p \leq 0.001$. § $p \leq 0.0001$

Upadacitinib

ACR50/70 ανταπόκριση του σε Biologics-IR ασθενείς

SELECT BEYOND



▲ Placebo ■ Upadacitinib 30 mg
● Upadacitinib 15 mg ● Placebo→upadacitinib 15 mg

■ Placebo→upadacitinib 30 mg

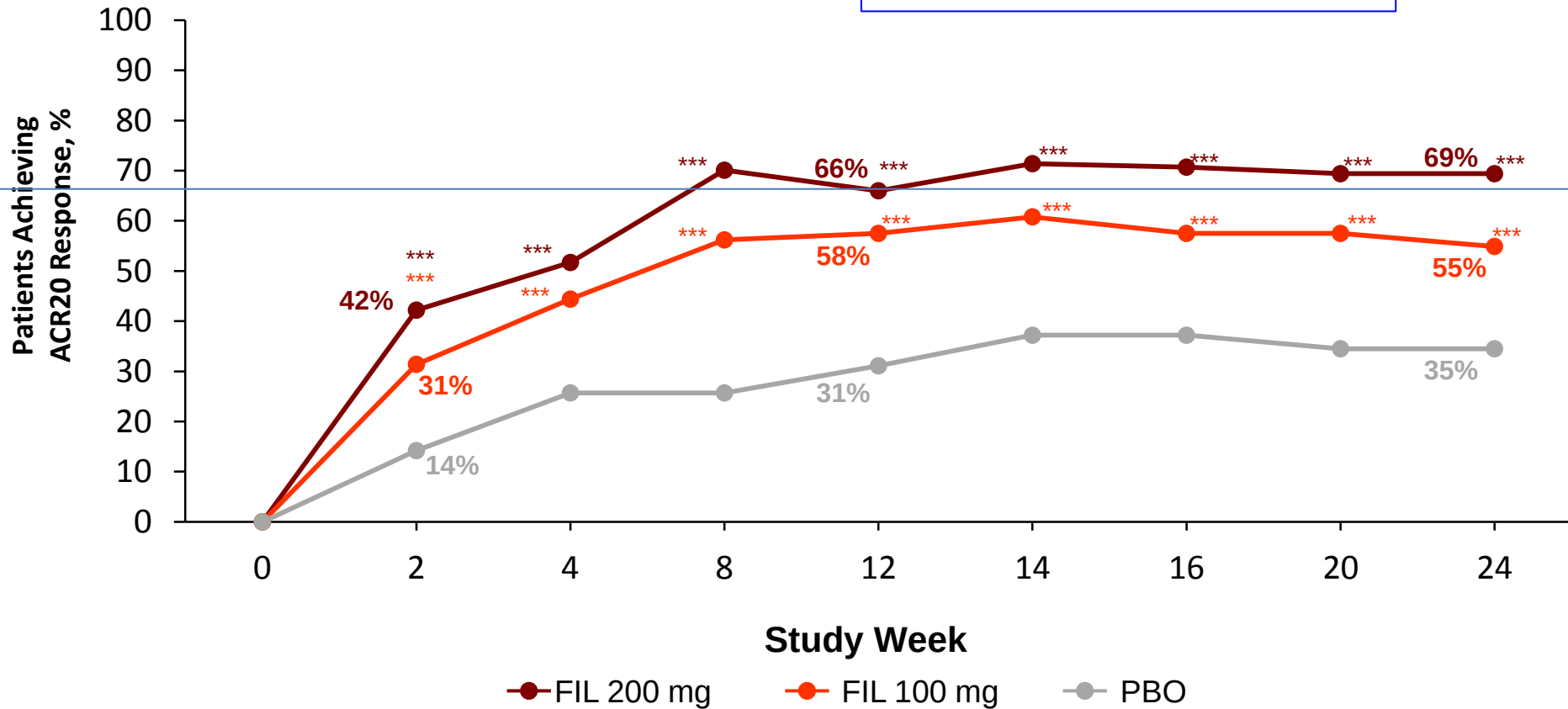
* $p \leq 0.05$. † $p \leq 0.01$. ‡ $p \leq 0.001$. § $p \leq 0.0001$

Filgotinib

ACR20 ανταπόκριση σε Biologics-IR ασθενείς

FINCH 2

12 εβδομάδες 200mg qd: 66%



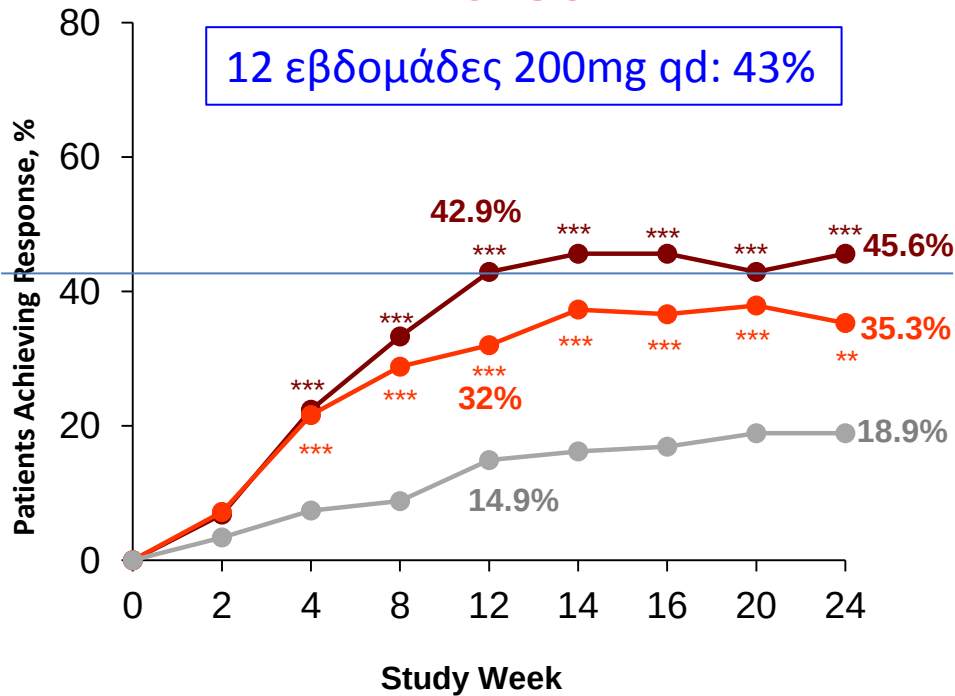
Filgotinib

ACR50/70 ανταπόκριση σε Biologics-IR ασθενείς

FINCH 2

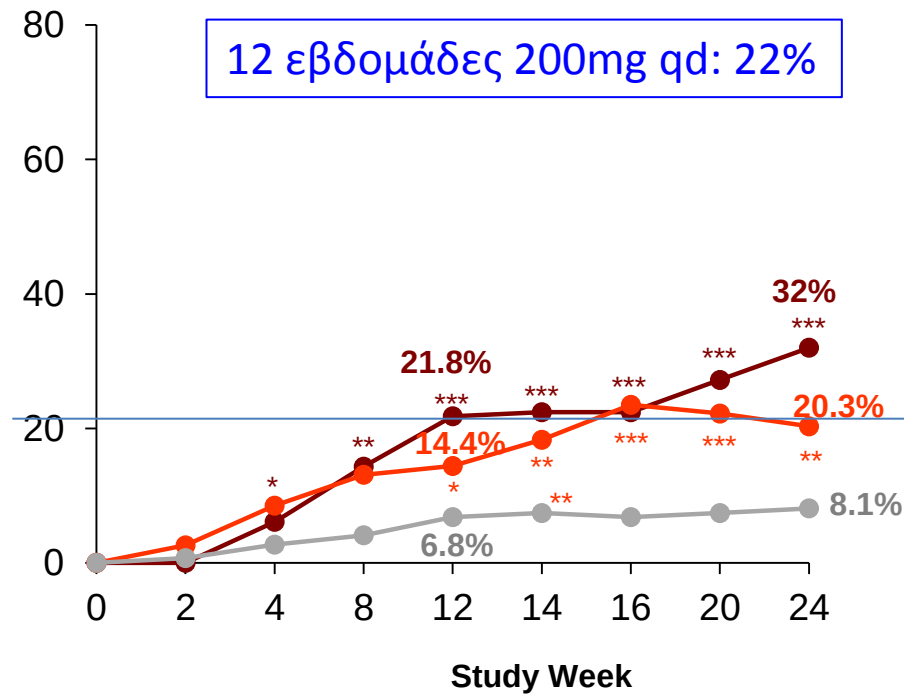
ACR50

12 εβδομάδες 200mg qd: 43%



ACR70

12 εβδομάδες 200mg qd: 22%



● FIL 200 mg

● FIL 100 mg

● PBO

Ποσοστά θεραπευτικής απάντησης των Jak Inh σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε βιολ

RA population	ACR 20/50/70
DMARD naïve patients	70/50/30
DMARD/ MTX-IR patients	60/40/20
Anti-TNF-IR patients	50/25/10

	Ποσοστά απόκρισης		
	ACR20	ACR50	ACR70
TOFACITINIB (10mg) ¹	42%	26%	14%
BARICITINIB (4mg) ²	55%	28%	11%
UPADACITINIB (15mg) ³	65%	34%	12%
FILGOTINIB (200mg) ³	66%	43%	22%

¹Burmester et al. *Lancet* 2013;381(9865):451–60.

²Genovese CM et al. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52

³Genovese MC, et al. *Lancet* 2018;391:2513-24.

⁴Genovese MC, et al. *JAMA*. 2019;322(4):315-25.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την παραγωγή νέων φαρμάκων τα ποσοστά των ασθενών που δεν φθάνουν στο θεραπευτικό στόχο εξακολουθούν να βρίσκονται περίπου στα ίδια περίπου επίπεδα με προηγουμένως:

Με τους JAKi:

- Σε χαμηλή ενεργότητα δεν φθάνουν:

57% -76% των ανθεκτικών σε προηγούμενο DMARD ή βιολογικό παράγοντα (περίπου οι 2 στους 3 ασθενείς)

- Σε ύφεση δεν φθάνουν:

78% - 89% των ανθεκτικών σε προηγούμενο DMARDs ή βιολογικό παράγοντα (περίπου οι 4 στους 5 ασθενείς)

Τι να κάνω με την ανθεκτική νόσο;

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απάντηση

Research agenda

12. How can refractory RA be best defined, and what is the optimal treatment approach?

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen¹, Robert B M Landewé^{2,3}, Johannes W J Bijlsma⁴,
Gerd R Burmester⁵, Maxime Dougados⁶, Andreas Kerschbaumer⁷, Iain B McInnes⁷,
Alexandre Sepriano⁸, Ronald F van Vollenhoven⁹, Maarten de Wit¹⁰,
Daniel Aletaha¹, Martin Aringer¹¹, John Askling¹², Alejandro Balsa¹³,
Maarten Reumert¹⁴, Arlene A van Rossum¹⁵, Mouna H Ruzh¹⁶, Frank Rothbarth⁵

10 επιπλέον κλινικά ερωτήματα

Ερώτημα 1

- Ποιον bDMARDs είναι ορθό να επιλέξω πρώτον, σε ποιόν ασθενή;

Δεν υπάρχουν βιοδείκτες
Δεν υπάρχει απάντηση

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Research agenda

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen¹, Robert B M Landewé^{2,3}, Johannes W J Bijlsma⁴, Gerd R Burmester⁵, Maxime Dougados⁶, Andreas Kerschbaumer⁷, Iain B McInnes⁸, Alexandre Sepriano⁹, Ronald F van Vollenhoven¹⁰, Maarten de Wit¹¹, Daniel Aletaha¹², Martin Aringer¹³, John Aklonis¹⁴, Alejandro Balas¹⁵, Maarten Boers¹⁶, Alfons A van Riel¹⁷, Mous H Ruzh¹⁸, Frank Rittner¹⁹

13. Can we identify new biomarkers to stratify patients and to predict therapeutic response and pending lack of response?

Ερώτημα 2

- **Επί αποτυχίας των bDMARDs στο 2^ο βήμα, ποια είναι η καλύτερη πρακτική;**
- Αλλαγή μεταξύ των αντι-TNF (cycling);
- Αλλαγή μεταξύ βιολογικών παραγόντων με διαφορετική δράση (switching);

EULAR RECOMMENDATIONS – RA **2019**

- | | |
|-----|--|
| 10. | If a bDMARD [#] or tsDMARD ^{##} has failed, treatment with another bDMARD [†] or a tsDMARD [‡] should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor. |
|-----|--|

Όμως ακόμα το cycling είναι στο προσκήνιο

Ερώτημα 3

- Να χορηγήσω αντι-TNF μετά από αποτυχία των non-TNF ή των JAKi;
- Να χορηγήσω non-TNF ή άλλον JAKi μετά από αποτυχία των JAKi;

Δεν υπάρχει απάντηση

Research agenda

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen¹, Robert B M Landewe^{2,3}, Johannes W J Bijlsma⁴,
Gerd R Burmester⁵, Maxime Dougados⁶, Andreas Kerschbaumer⁷, Iain B McInnes⁸,
Alexandre Sepriano⁹, Ronald F van Vollenhoven¹⁰, Maarten de Wit¹¹,
Daniel Aletaha¹², Martin Aringer¹³, John Aitkin¹⁴, Alejandro Balas¹⁵,
Maarten Roers¹⁶, Alfonso Arian Roeder¹⁷, Maren H Ruch¹⁸, Frank Rutten¹⁹

2. Is the application of a tumour necrosis factor (TNF) inhibitor after abatacept, tocilizumab, rituximab or a JAK inhibitor (JAKi) has failed, safe and efficacious?
3. How safe and efficacious are abatacept, tocilizumab and rituximab after any of the other non-TNF inhibitor-biological disease modifying antirheumatic drugs (b) DMARDs or a targeted synthetic (ts) DMARD has failed?
5. How safe and efficacious is the use of a JAKi after another JAKi has failed?

Ερώτημα 4

- Μπορεί να συγχορηγηθούν ένας JAKi μαζί με TNF ή non-TNF παράγοντα;

Δεν υπάρχει απάντηση

Research agenda

6. How safe and efficacious is the combination of a JAKi with a bDMARD, such as a TNF inhibitor?

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen¹, Robert B M Landewé,^{2,3} Johannes W J Bijlsma,⁴ Gerd R Burmester,⁵ Maxime Dougados,⁶ Andreas Kerschbaumer,⁷ Iain B McInnes,⁸ Alexandre Sepriano,⁹ Ronald F van Vollenhoven,⁹ Maarten de Wit,¹⁰ Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer,¹¹ John Askling,¹² Alejandro Balas,¹³ Maarten Boer,¹⁴ Alfons A den Broeder,¹⁵ Mousa H Ruzh,¹⁶ Frank Rutten
¹ ² ³ ⁴ ⁵ ⁶ ⁷ ⁸ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹³ ¹⁴ ¹⁵ ¹⁶

Ερώτημα 5

- **Μήπως να συγχρηγοούμε μικρές δόσεις κορτιζόνης όπως παλιά ;**

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απάντηση

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen¹, Robert B M Landewé,^{2,3} Johannes W J Bijlsma,⁴ Gerd R Burmester,⁵ Maxime Dougados,⁶ Andreas Kerschbaumer⁷,¹ Iain B McInnes,⁷ Alexandre Sepriano⁸,⁹ Ronald F van Vollenhoven,⁹ Maarten de Wit¹⁰,¹¹ Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer¹², John Askling,¹³ Alejandro Balas,¹⁴ Maarten Baer¹⁵, Alfons A van Riel¹⁶, Mous H Ruzh¹⁷, Frank Ruysschaert¹⁸

Research agenda

19. Does the concomitant use of glucocorticoids at very low doses (1-3 mg prednisone equivalent) increase therapeutic success without producing unacceptable side effects?

Ερώτημα 6

- **ΙΑΚi στο 1^ο βήμα ή μετά από αποτυχία των παραδοσιακών βιολογικών παραγόντων;**

Οι μελέτες και οι οδηγίες λένε ΝΑΙ

Αλλά.....

Ερώτημα 7

- Έχουμε ανησυχία με τους JAKi σχετικά με τα θέματα ασφάλειας;

Δεν υπάρχει οριστική απάντηση από real world data

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen¹, Robert B M Landewe^{2,3}, Johannes W J Bijlsma⁴,
Gerd R Burmester⁵, Maxime Dougados⁶, Andreas Kerschbaumer⁷, Iain B McInnes⁸,
Alexandre Sepiano⁹, Ronald F van Vollenhoven¹⁰, Maarten de Wit¹¹,
Daniel Aletaha¹², Martin Aringer¹³, John Askling¹⁴, Alejandro Balas¹⁵,
Maarten Reumert¹⁶, Alfredd Arian Rasmussen¹⁷, Mous H Ruych¹⁸, Frank Ruttenaars¹⁹

Research agenda

15. Do JAKi confer specific safety signals of concern?

Ερώτημα 8

- Σχετικά με τα biosimilars είναι ορθή;

- Η Αυτόματη υποκατάσταση?
- Η Ανταλλαξιμότητα?

Η θεσμική απάντηση είναι ακόμα όχι

Αλλά η εμπειρία δείχνει
ότι πιθανά μπορούν να συμβούν
χωρίς σοβαρά προβλήματα

Ερώτημα 9

- Πότε και πως διακόπτω τη θεραπεία;

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.
12. If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.

Αλλά.....

Ερώτημα 10

- Μετά από πόσο καιρό ύφεσης μπορεί να γίνει tapering;
- Είναι εφικτό το tapering επί μονοθεραπείας με βιολογικό παράγοντα

Δεν υπάρχει απάντηση

Research agenda

EULAR RECOMMENDATIONS – RA 2019

24. How long should the duration of persistent remission or requirements be before csDMARD can be tapered?

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

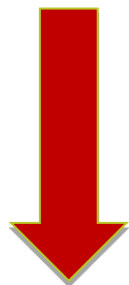
Josef S Smolen¹, Robert B M Landewé^{2,3}, Johannes W J Bijlsma⁴,
Gerd R Burmester⁵, Maxime Dougados⁶, Andreas Kerschbaumer⁷, Iain B McInnes⁸,
Alexandre Sepriano⁹, Ronald F van Vollenhoven⁹, Maarten de Wit¹⁰,
Daniel Aletaha¹, Martin Aringer¹¹, John Askling¹², Alejandro Balsa¹³,
Maarten Roovers¹⁴, Alfred A van Rossum¹⁵, Mouna H Ruzh¹⁶, Frank Rothbarth⁵

9. Is tapering of bDMARD monotherapy possible?

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ I

Πριν
15 χρόνια

- Χαμηλές προσδοκίες
- Αποτυχίες στον έλεγχο της νόσου - Συμπτωματική θεραπεία
- Ιατροκεντρικό μοντέλο με αφθονία οικονομικών πόρων



Βιολογικές Θεραπείες

Τώρα

- Υψηλές προσδοκίες
- Επικέντρωση στη φλεγμονή (στόχος η ύφεση ή LDA)
- Σκοπός η παρεμπόδιση των βλαβών
- Τεχνικές switching και cycling μεταξύ των παραγόντων
- Κατευθυντήριες οδηγίες - θεραπευτικά πρωτόκολλα
- Έλεγχος δαπανών - κλειστοί προϋπολογισμοί
- Οι εταιρείες αντιμετωπίζουν εμπόδια και ισχυρό ανταγωνισμό

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ II

Σήμερα
& αύριο

- Νέα θεραπευτική κατηγορία: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΙΝΑΣΩΝ

Ερωτηματικό: Ποια θα είναι τελικά η θέση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική? Μετά από αποτυχία των βιολογικών ή πιο πριν?

Ερωτηματικό: Αντιμετωπίζουμε νέα θέματα ασφάλειας?

- Επόμενοι υπερεκλεκτικοί Jak inhibitors:

Ερωτηματικό: Θα παρουσιάσουν στην καθημερινή κλινική πράξη υπεροχή στην αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια?

Μέλλον

- Εξατομικευμένη θεραπεία (φαρμακογενετική, επιγενετική)
- Ταυτοποίηση βιοδεικτών
- Η ανθεκτική νόσος στο επίκεντρο (διαγνωστικά και θεραπευτικά) με νεότερες θεραπείες για τους non-responders



ΕΠΕΜΥ

Επιστημονική Εταιρεία
για τη Μυοσκελετική Υγεία

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

*Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονωδών
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων*



29 Οκτωβρίου - **01** Νοεμβρίου 2020

Ξενοδοχείο Valis

Βόλος