

# **Εντατικοποίηση Θεραπείας με anti-TNFα στην ΡΑ**

Συχνότητα- Αποτελεσματικότητα- Κόστος

**Φάνης Π. Καράγεωργας**  
**Ρευματολόγος – Επ. Συνεργάτης**  
**Δ' ΠΠΚ Π.Γ.Ν. «Αττικών»**

# ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

- Honorarium για την παρουσίαση από την Pfizer.

# Περίγραμμα Ομιλίας

- Εισαγωγή
  - Προσέγγιση και Ερμηνεία Δεδομένων
- Βασικά Ερωτήματα σχετικά με την εντατικοποίηση της θεραπείας:
  1. Γιατί?
  2. Πόσο συχνά?
  3. Ποιά η αποτελεσματικότητα?
  4. Ποιό το κόστος?
- Συμπεράσματα

# Εισαγωγή

- **Προσέγγιση και στόχος:** Πρακτικά Συμπεράσματα σχετικά με την επιλογή εντατικοποίησης θεραπείας στη ΡΑ
- Ερμηνεία Δεδομένων:
  - Δεδομένα από την «πραγματική ζωή» → κυρίως Registries και (αναδρομικές) μελέτες παρατήρησης (όχι RCTs ή μεταanalύσεις)
  - Περιορισμοί:
    1. Ετερογενής σχεδιασμός και καταληκτικοί στόχοι των μελετών
    2. Μη-συγκρίσιμες υπό-ομάδες ασθενών
    3. Μη-ιατρικοί παράγοντες (π.χ. Ασφαλιστική κάλυψη)
    4. Σύγκρουση συμφερόντων
- **Συμπερασματικά, τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες δε μπορούν και δε στοχεύουν στην άμεση σύγκριση μεταξύ των διαφόρων αντι-TNFα αλλά περιγράφουν τα αποτελέσματα του καθενός από αυτούς σε πραγματικές συνθήκες**
- *Η παρουσίαση αυτή μπορεί να περιέχει πληροφορίες, που δεν περιλαμβάνονται στην εγκεκριμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων (ΠΧΠ), και είναι τα ευρήματα από τις μελέτες που αναφέρονται στην παρουσίαση.*
- *Παρακαλείστε να συμβουλευέστε την αντίστοιχη ΠΧΠ του κάθε προϊόντος για αναλυτικές πληροφορίες.*

# Περίγραμμα Ομιλίας

- Εισαγωγή
  - Προσέγγιση και Ερμηνεία Δεδομένων
- Βασικά Ερωτήματα σχετικά με την εντατικοποίηση της Θεραπείας:
  1. Γιατί?
  2. Πόσο συχνά?
  3. Ποιά η αποτελεσματικότητα?
  4. Ποιό το κόστος?
- Συμπεράσματα

# Labelled dose of TNF inhibitors:

## Guidance on RA dosing escalation from the SmPC

| Therapy                         | Administration | Labelled dose      | Frequency                    | Guidance on dose escalation?                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|----------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab <sup>1</sup>         | IV             | 3 mg/kg            | Every 8 weeks                | If a patient has an inadequate response or loses response after 12 weeks, consideration may be given to increase the dose step-wise by approximately 1.5 mg/kg, up to a maximum of 7.5 mg/kg every 8 weeks. Alternatively, administration of 3 mg/kg as often as every 4 weeks may be considered. |
| Etanercept <sup>2</sup>         | SC             | 25 mg/50 mg        | Twice weekly/<br>once weekly | Not recommended                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Adalimumab <sup>3</sup>         | SC             | 40 mg <sup>†</sup> | Every other week             | In monotherapy, some patients who experience a decrease in their response may benefit from an increase in dose to 40 mg adalimumab every week                                                                                                                                                     |
| Golimumab <sup>4</sup>          | SC             | 50 mg              | Monthly                      | In patients weighing more than 100 kg who do not achieve an adequate clinical response after 3 or 4 doses, increasing the dose to 100 mg once a month may be considered.                                                                                                                          |
| Certolizumab pegol <sup>5</sup> | SC             | 200 mg             | Every other week             | Not recommended                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

IV, intravenous; SC, subcutaneous.

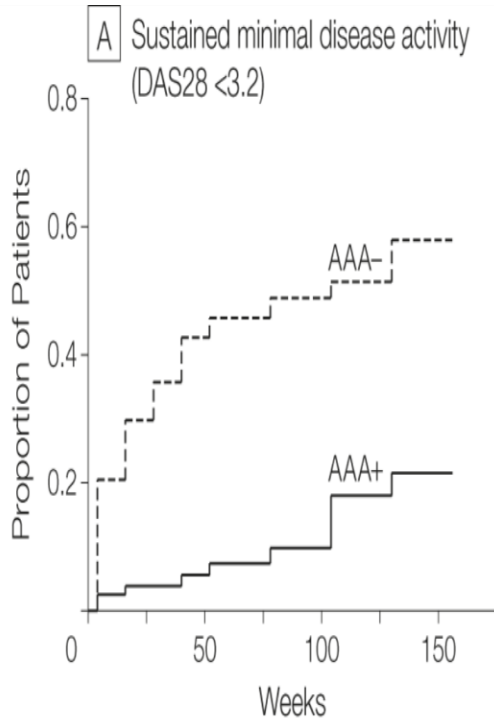
1. Remicade (infliximab) Summary of Product Characteristics.
2. Enbrel (etanercept) Summary of Product Characteristics.
3. Humira (adalimumab) Summary of Product Characteristics.
4. Simponi (golimumab) Summary of Product Characteristics.
5. Cimzia (certolizumab pegol) Summary of Product Characteristics.

# 1. Γιατί?

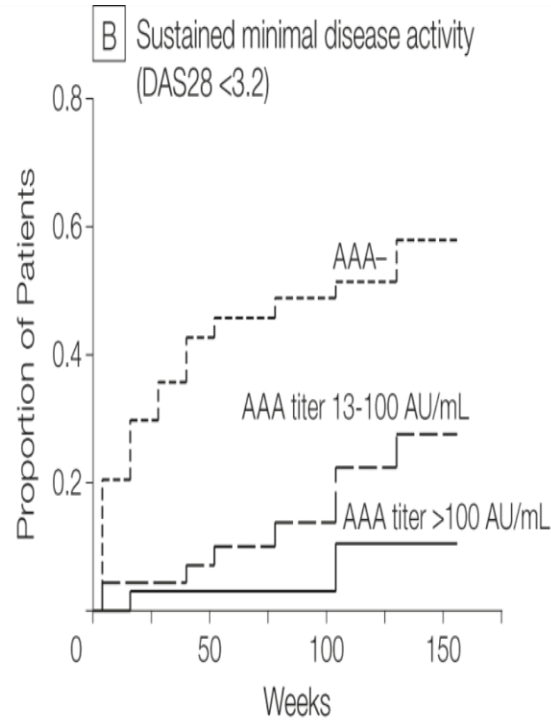
- Βασική αιτία: Θεραπευτική αστοχία
  - Non-responders (1<sup>της</sup> αστοχία) = 30%
  - Loss of response (2<sup>της</sup> αστοχία)  $\leq$  50%
- Ανοσογονικότητα = βασικός παράγοντας θεραπευτικής αστοχίας
  - Anti-Drug Abs (ADAs) → εξουδετέρωση φαρμάκου ή/και δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων → ↓ δραστηριότητας
  - Εμφάνιση εντός πρώτων εβδομάδων – 6 μηνών από έναρξη
  - Σχετίζεται με:
    1. Θεραπευτική αστοχία και
    2. Αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων

# 1. Γιατί?

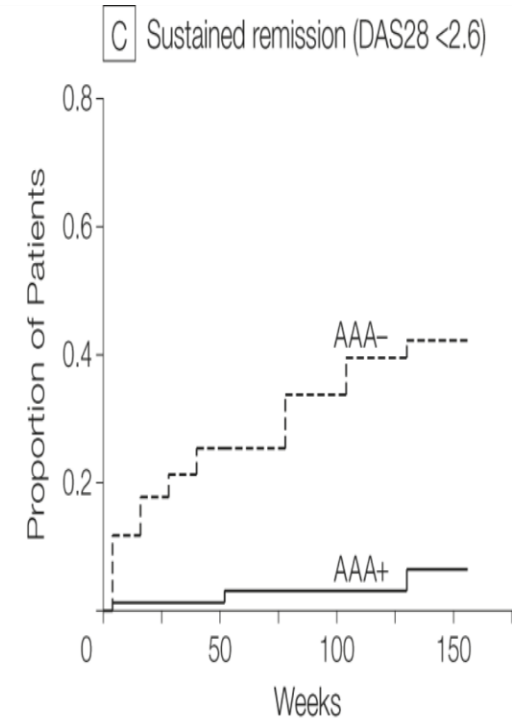
**Adalimumab: ↓ clinical efficacy in ADA+ pts**



| No. at risk |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|
| AAA-        | 196 | 151 | 135 | 118 |
| AAA+        | 76  | 59  | 43  | 29  |



| No. at risk      |     |     |     |     |
|------------------|-----|-----|-----|-----|
| AAA-             | 196 | 151 | 135 | 118 |
| AAA 13-100 AU/mL | 45  | 36  | 27  | 19  |
| AAA >100 AU/mL   | 31  | 23  | 16  | 10  |

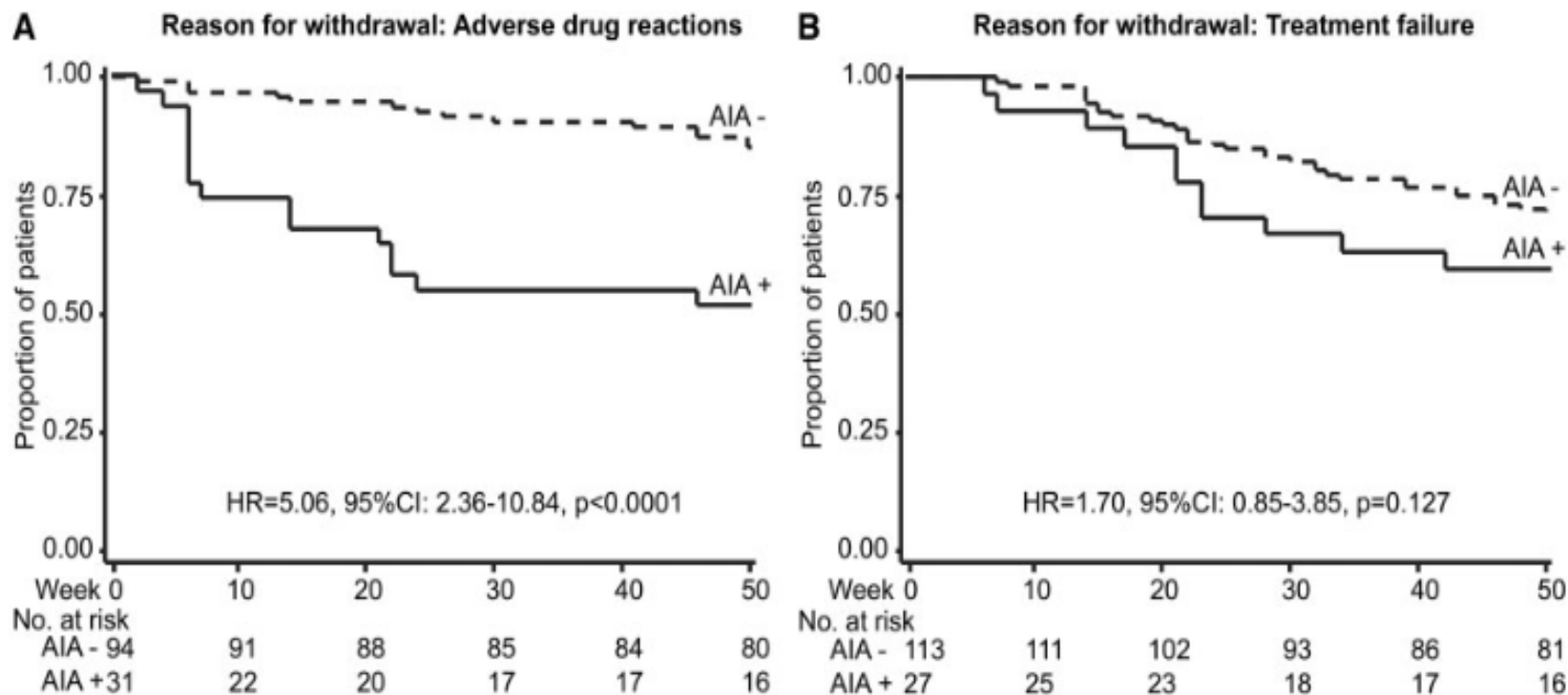


| No. at risk |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|
| AAA-        | 196 | 151 | 135 | 118 |
| AAA+        | 76  | 59  | 43  | 29  |



# 1. Γιατί?

Infliximab: ↓ clinical efficacy and ↑ adverse events in ADA+ pts



# 1. Γιατί?

- Etanercept\*:
  - Περισσότερες μελέτες ΔΕΝ ανευρίσκουν αλλά κάποιες άλλες ADA=1 - 6%
  - Μη συσχέτιση με κλινική αποτελεσματικότητα ή/και ανεπιθύμητες ενέργειες
- Certolizumab pegol και Golimumab: πολύ λίγες περιπτώσεις ADA (+) → αδυναμία εξαγωγής συμπερασμάτων

*\*Klareskog L et al, Clin Exp Rheumatol 2011*

*\*Garces S et al, Ann Rheum Dis 2013*

*\*Jung Sm et al, Int Immunopharmacol 2014*

*\*Bandres Ciga S et al Jclin Rheumatol 2015*

*\*Dore RK et al, Clin Exp Rheumatol 2007*

# Περίγραμμα Ομιλίας

- Εισαγωγή
  - Προσέγγιση και Ερμηνεία Δεδομένων
- Βασικά Ερωτήματα σχετικά με την εντατικοποίηση της θεραπείας:
  1. Γιατί?
  - 2. Πόσο συχνά?**
  - 3. Ποιά η αποτελεσματικότητα?**
  4. Ποιό το κόστος?
- Συμπεράσματα

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – ARAMIS Registry data

**Effectiveness and dose escalation rates of etanercept, adalimumab, and infliximab in US community settings**

| 9–15 months                  | ETN   | ADA   | IFX   | P-value   |
|------------------------------|-------|-------|-------|-----------|
| Dose increases (% patients)  | 1.4%  | 12.5% | 10.8% | P = 0.004 |
| HAQ-DI score change (points) | -0.12 | -0.08 | -0.10 | P = 0.52  |

- HAQ-DI change was correlated with pre-index HAQ-DI score (P <0.0001) and disease duration (P = 0.001)

| Concomitant medication | ETN (n=218) | ADA (n=40) | IFX (n=93) |
|------------------------|-------------|------------|------------|
| MTX, n (%)             | 137 (62.8)  | 25 (62.5)  | 62 (66.7)  |
| Mean dosage (mg/week)  | 13.8        | 13.5       | 14.2       |
| Prednisone, n (%)      | 133 (61.0)  | 21 (52.5)  | 47 (50.5)  |
| Mean dosage (mg/day)   | 6.9         | 5.9        | 7.4        |

• **Recommendations for dosage increase or shortening of dosage interval are described in the product information of INF and ADA, but not in that of ETN . Please consult the respective product SmPC for detailed information**

• **These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies**

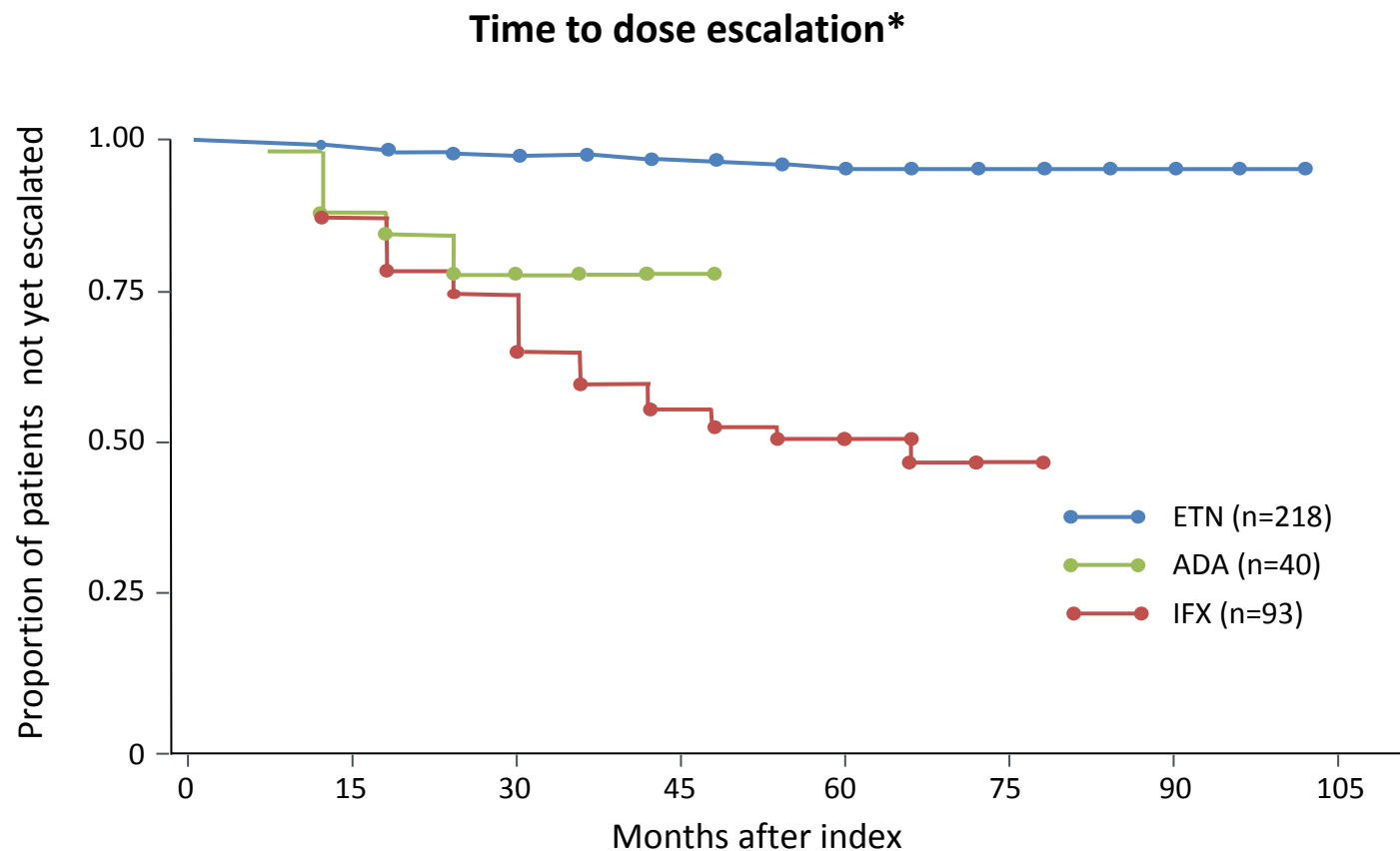
\*Dose escalation defined as the first occurrence of any upward adjustment in dose or an increase in dosing frequency from the lowest indicated starting dose and unit of time during the post-index period.

ADA, adalimumab; ARAMIS, Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System;

ETN, etanercept; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis

Schabert VF, et al. *Curr Med Res Opin* 2012;28:569–58012

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – ARAMIS Registry data



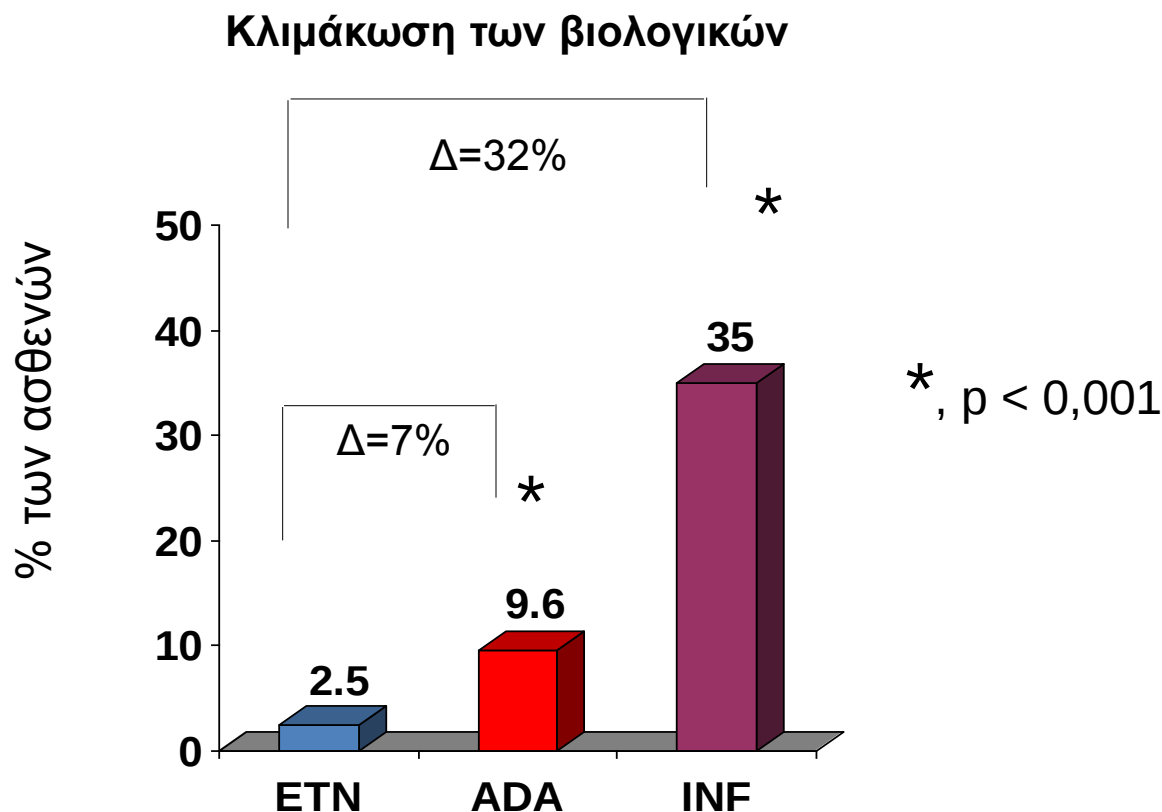
These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies

**Dose Escalation HR (vs ETN): ADA = 8.26 (p<0.001) / IFX = 15.76 (p<0.001)**

## 2. Συχνότητα&Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – The DART study

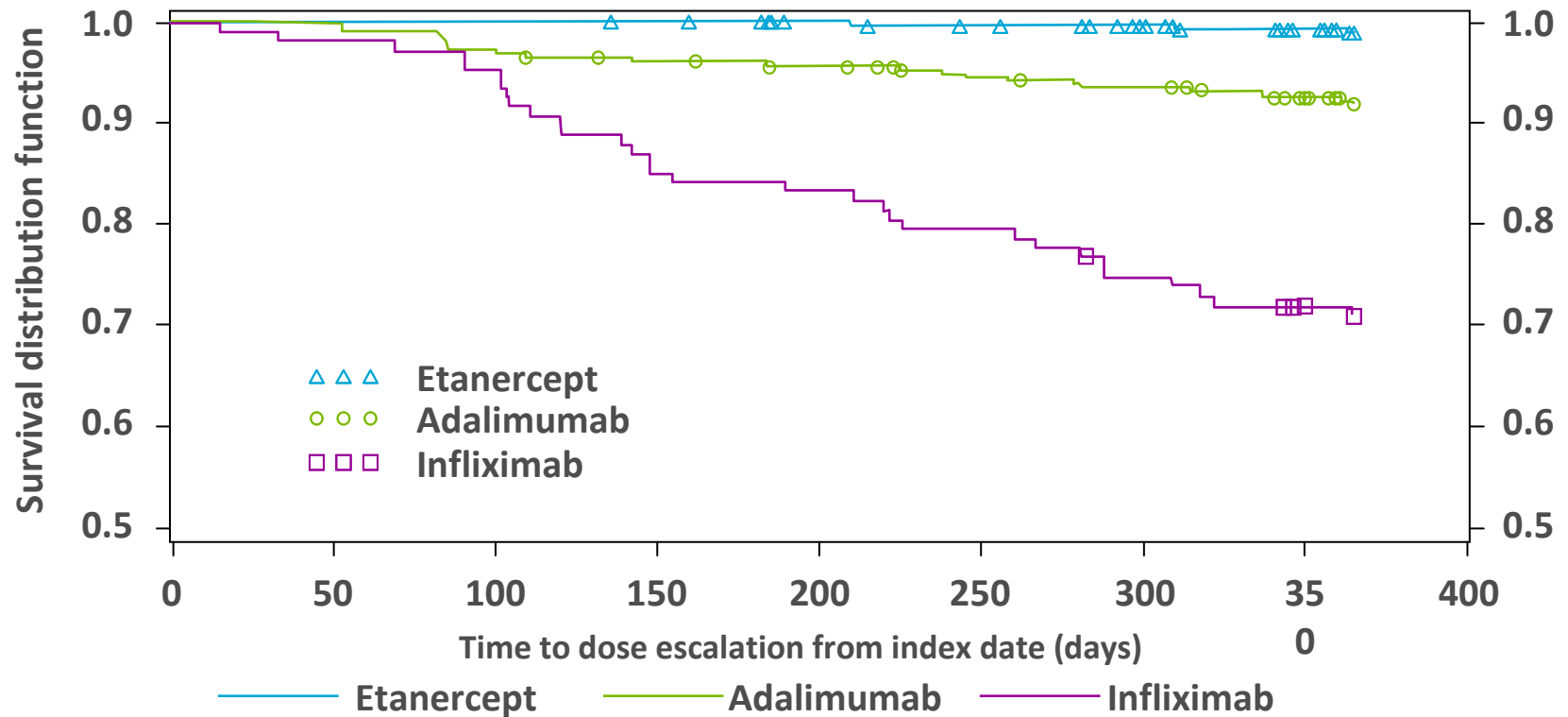
- **DART study:** Drug utilisation and dosing patterns Assessment: a Retrospective observational study of subjects Treated for rheumatoid arthritis σε 5 Ευρωπαϊκές Χώρες
- 739 RA ασθ. με παρακολούθηση 18 μηνών (ETN=319, ADA=313, IFX=107)
- Καταληκτικά σημεία:
  - 1) Συχνότητα εντατικοποίησης θεραπείας
  - 2) DAS28 προ- και μετά εντατικοποίησης θεραπείας
  - 3) Ανάλυση κόστους

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – The DART study



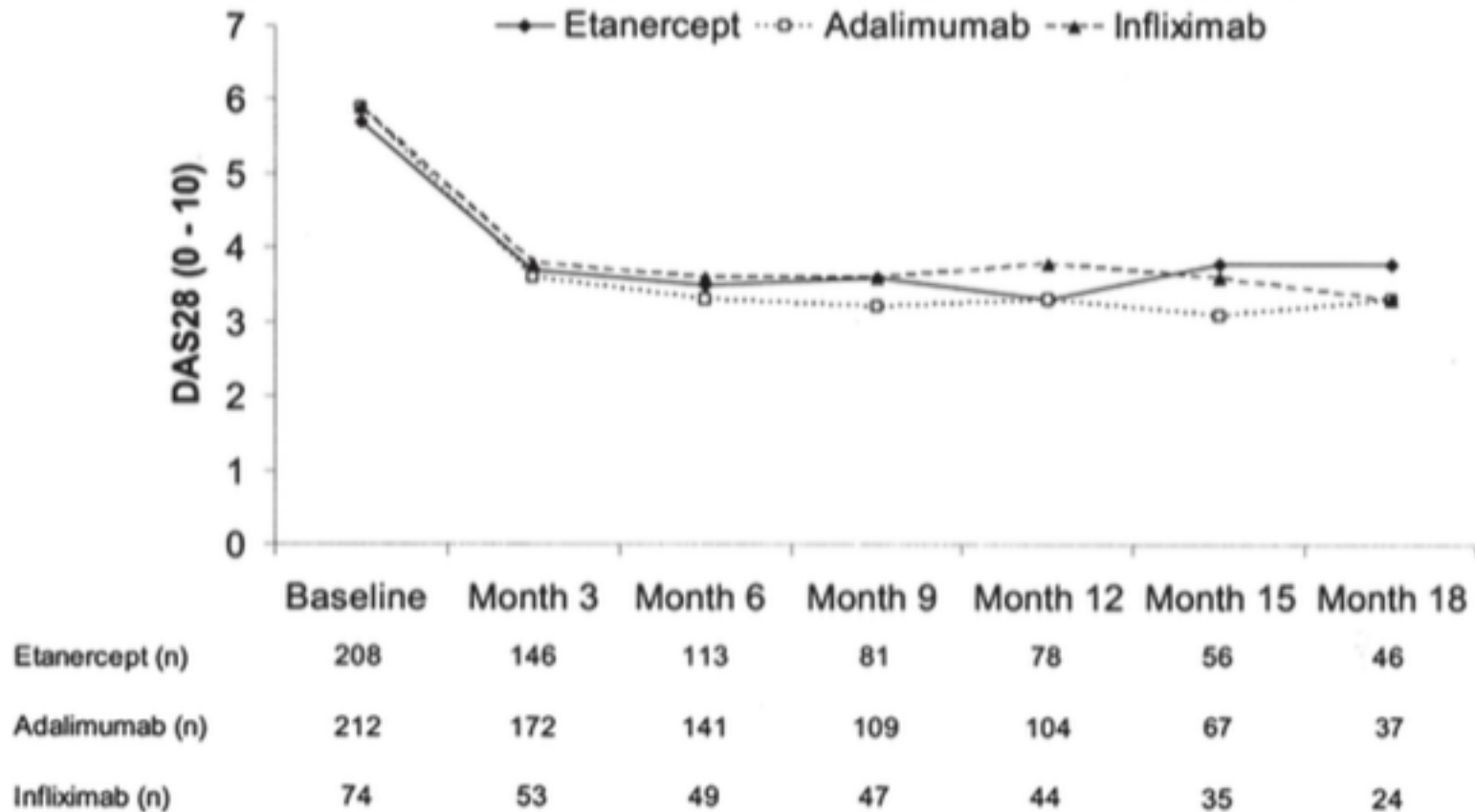
## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – The DART study

Καμπύλη Kaplan-Meier της συμμόρφωσης με την δόση επισήμανσης του βιολογικού παράγοντα





## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – The DART study



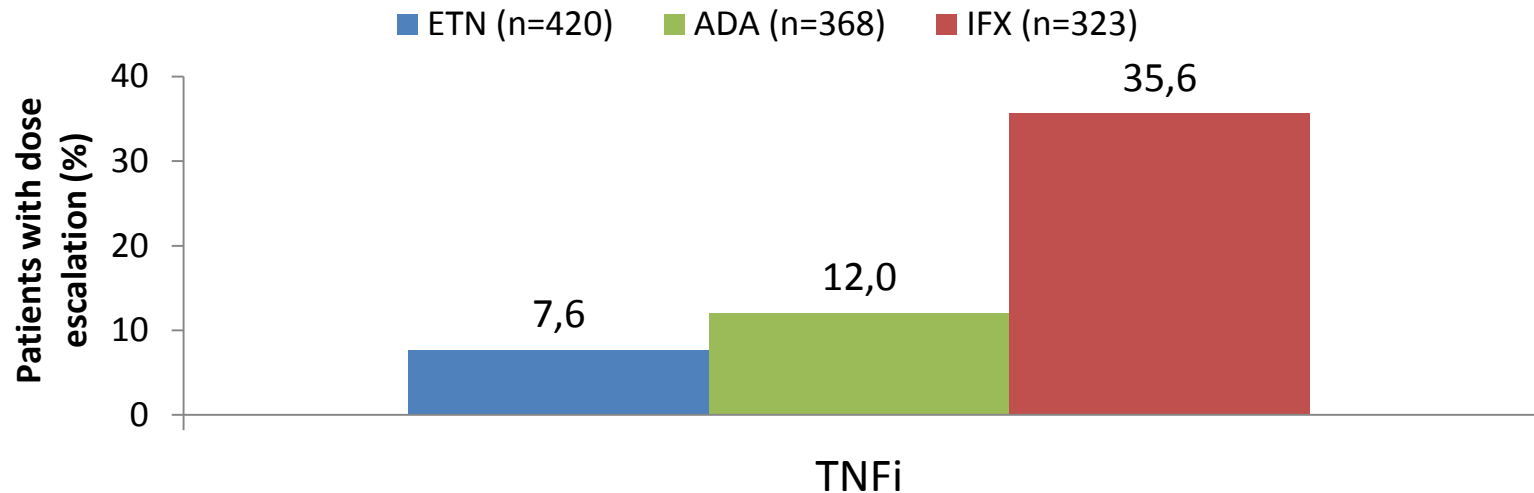
Μη βελτίωση του DAS28 στη διάρκεια 18 μηνών παρακολούθησης

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – DREAM Registry data

- Ολλανδικό Register ασθ. με RA: 1/1997 - 1/2008 → 1111 ασθ. σε θεραπεία με TNFi
- Στόχοι: Συχνότητα και αποτελεσματικότητα εντατικοποίησης θεραπείας
- **Ανάλυση βάσει αιτίας εντατικοποίησης** (non-response, partial response and loss of response)
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: **Αλλαγή στο DAS28** προ- και 3-μήνες μετά από αύξηση δόσης

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – DREAM Registry data

Differences in biologic dose-escalation\* among three TNF inhibitors in RA patients



| Concomitant medication     | ETN (n=32) | ADA (n=44) | IFX (n=115) |
|----------------------------|------------|------------|-------------|
| MTX, n (%)                 | 18 (56.3)  | 29 (65.9)  | 87 (75.7)   |
| Other DMARD, n (%)         | 18 (56.3)  | 18 (40.9)  | 62 (53.9)   |
| Oral corticosteroid, n (%) | 11 (34.4)  | 13 (29.5)  | 32 (27.8)   |

These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies

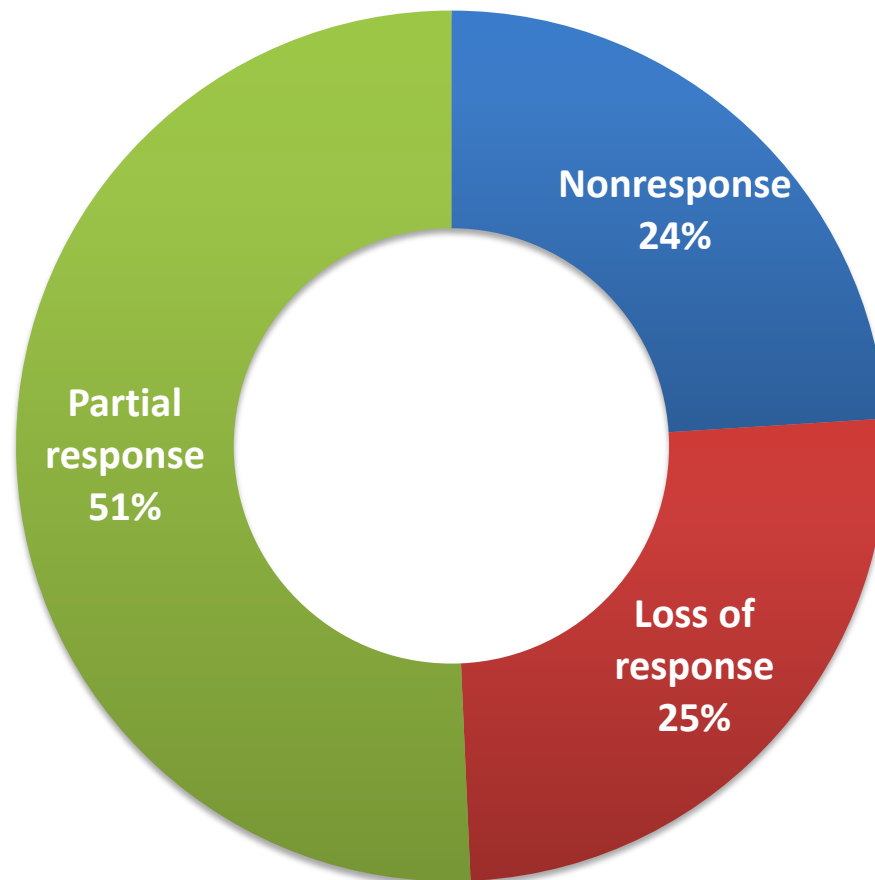
\*Dose escalation defined as dose increase or shortening of dose interval.

Recommendations for dosage increase or shortening of dosage interval are described in the product information of INF and ADA, but not in that of ETN.

ADA, adalimumab; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug;  
DREAM, Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring; ETN, etanercept; IFX, infliximab;  
MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis

## 2. Συχνότητα&Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – DREAM Registry data

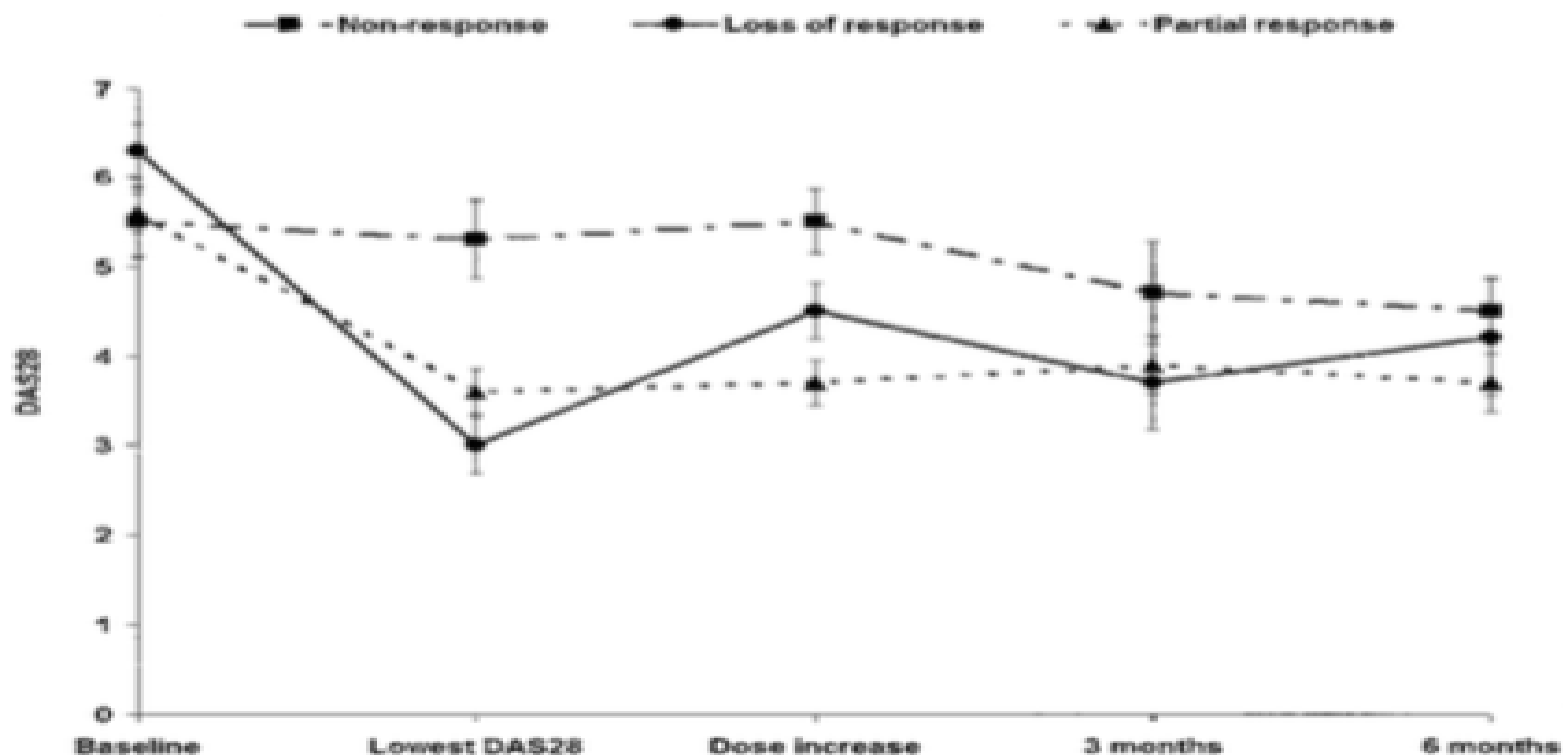
% of pts with dose escalation



- ADA: 41.2% with loss of response
- ETN: 51.7% with partial response
- IFX: 56.3% with partial response

Reason for dose escalation defined in 150/191 pts (78.5%)

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – DREAM Registry data



- Non-response: Στατιστικά σημαντική βελτίωση σε 3 ( $p=0.001$ ) και 6 ( $p=0.014$ ) μήνες αλλά μόνο 12% LDA στους 6 μήνες
- Loss of response: Στατιστικά σημαντική βελτίωση μόνο στους 3 ( $p=0.001$ ) αλλά όχι στους 6 μήνες ( $p=0.221$ )
- Partial response: Μη βελτίωση στους 3 και 6 μήνες.

## 2. Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη – DREAM Registry data

Table 2. The effectiveness of dose increase at 3 and at 6 months after dose increase for each of the TNF-blocking agents\*

|                                                             | Adalimumab<br>(n = 44) | Etanercept<br>(n = 32) | Infliximab<br>(n = 115) |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Primary outcome: change in DAS28 at 3 months, mean $\pm$ SD | -0.25 $\pm$ 1.04       | -0.51 $\pm$ 0.94†      | -0.22 $\pm$ 1.30        |
| Secondary outcomes                                          |                        |                        |                         |
| Response at 3 months‡                                       | 9/21 (42.9)            | 9/18 (50)              | 26/74 (35.1)            |
| DAS28 at 3 months $\leq$ 3.2                                | 8/21 (38.1)            | 6/19 (31.6)            | 18/77 (23.4)            |
| Change in DAS28 at 6 months, mean $\pm$ SD                  | -0.27 $\pm$ 0.74       | 0.15 $\pm$ 1.34        | -0.26 $\pm$ 1.31        |
| Response at 6 months                                        | 3/15 (20)              | 2/14 (14.3)            | 22/66 (33.3)            |
| DAS28 at 6 months $\leq$ 3.2‡                               | 7/17 (41.2)            | 4/14 (28.6)            | 19/70 (27.1)            |

\* Values are the number/total (percentage) unless otherwise indicated. All analyses were performed per protocol. See Table 1 for definitions.

† Significant within patient.

‡ Defined as a good or moderate European League Against Rheumatism response.

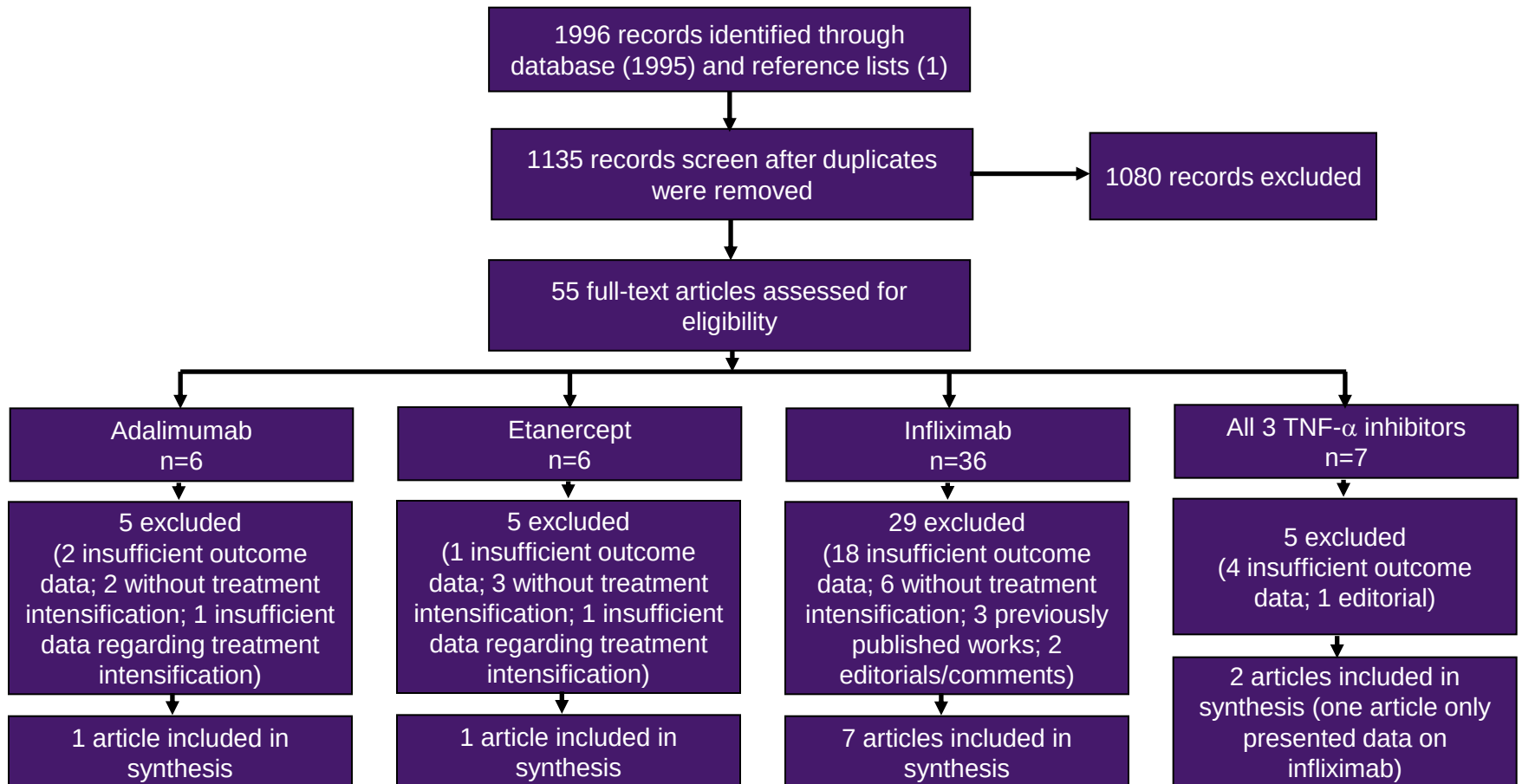
- Στους 3 μήνες → μικρή βελτίωση ενεργότητας νόσου με όλους TNFi (στατιστικά σημαντική μόνο για το ETN  $p = 0.035$ )
- Στους 6 μήνες χωρίς βελτίωση ενεργότητας νόσου με όλους TNFi
- Χαμηλό % ασθ με LDA

# Αποτελεσματικότητα εντατικοποίησης θεραπείας: *a systematic review*

- **Στόχος**
  - Ανασκόπηση της κλινικής εμπειρίας με την εντατικοποίηση θεραπείας με ADA, ETN και IFX σε ασθ. με RA
- **Μέθοδος**
  - Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (1135 studies)
  - **Αδυναμία πραγματοποίησης μετα-ανάλυσης** (ετερογενής σχεδιασμός και καταληκτικά σημεία των μελετών)
  - **11** Κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης προέκυψαν
    - Η μέθοδος GRADE χρησιμοποιήθηκε για την ποιοτική αξιολόγηση των μελετών
  - ACR, EULAR κριτήρια ανταπόκρισης και DAS28 ήταν τα προτενόμενα κριτήρια

# Αποτελεσματικότητα εντατικοποίησης θεραπείας: *a systematic review*

## Results - selection of studies





# Αποτελεσματικότητα εντατικοποίησης θεραπείας: *a systematic review*

Αποτελέσματα για καθένα από τα φάρμακα

|                   | Αριθμός μελετών υπό<br>ανάλυση                                 | Ποιότητα μελετών                                        | Αποτελέσματα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Adalimumab</b> | 2 μελέτες<br>(1 κλινική δοκιμή και 1<br>μελέτη παρατήρησης)    | Μέτρια(κλινική δοκιμή )<br>Χαμηλή (μελέτη παρατήρησης)  | <b>Χωρίς κλινική βελτίωση</b> από την αύξηση της<br>συχνότητας χορήγησης (2→1 εβδομάδα)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Etanercept</b> | 2 μελέτες<br>(1 κλινική δοκιμή and 1<br>μελέτη παρατήρησης)    | Υψηλή (κλινική δοκιμή )<br>Χαμηλή (μελέτη παρατήρησης)  | <b>Χωρίς κλινική βελτίωση</b> από την αύξηση δόσης                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Infliximab</b> | 9 μελέτες<br>(6 κλινικές δοκιμές and<br>3 μελέτες παρατήρησης) | Χαμηλή (overall quality)<br>Υψηλή (2 κλινικές δοκιμές ) | Σε 1/3 από τις μελέτες παρατήρησης και 5/6 από<br>τις κλινικές δοκιμές αναφέρεται <b>βελτίωση της<br/>κλινικής ανταπόκρισης</b><br><br>Σε 2 κλινικές δοκιμές υψηλής ποιότητας τα<br>αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα<br><br>2 κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η <b>αύξηση της<br/>συχνότητας χορήγησης υπερτερεί της αύξησης<br/>της δόσης</b> |

# Συχνότητα & Αποτελεσματικότητα στην Κλινική Πράξη

## Συμπεράσματα

- Η συχνότητα της εντατικοποίησης της θεραπείας είναι μικρότερη με το ETN < ADA < IFX
- Εντατικοποίηση της χορήγησης **IFX** στη RA, πρωτίστως αυξάνοντας τη **συχνότητα χορήγησης, μπορεί να οδηγήσει σε κλινική βελτίωση** σε κάποιους ασθενείς (weak evidence)
  - Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι η αύξηση της δοσολογίας του IFX σχετίστηκε με αύξηση των μη-σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων αλλά τα δεδομένα είναι ελλιπή για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων
- Οι λίγες μελέτες στη διάθεσή μας δεν υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της εντατικοποίησης της θεραπείας με ETN και ADA
  - Ανεπαρκή δεδομένα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων

# Περίγραμμα Ομιλίας

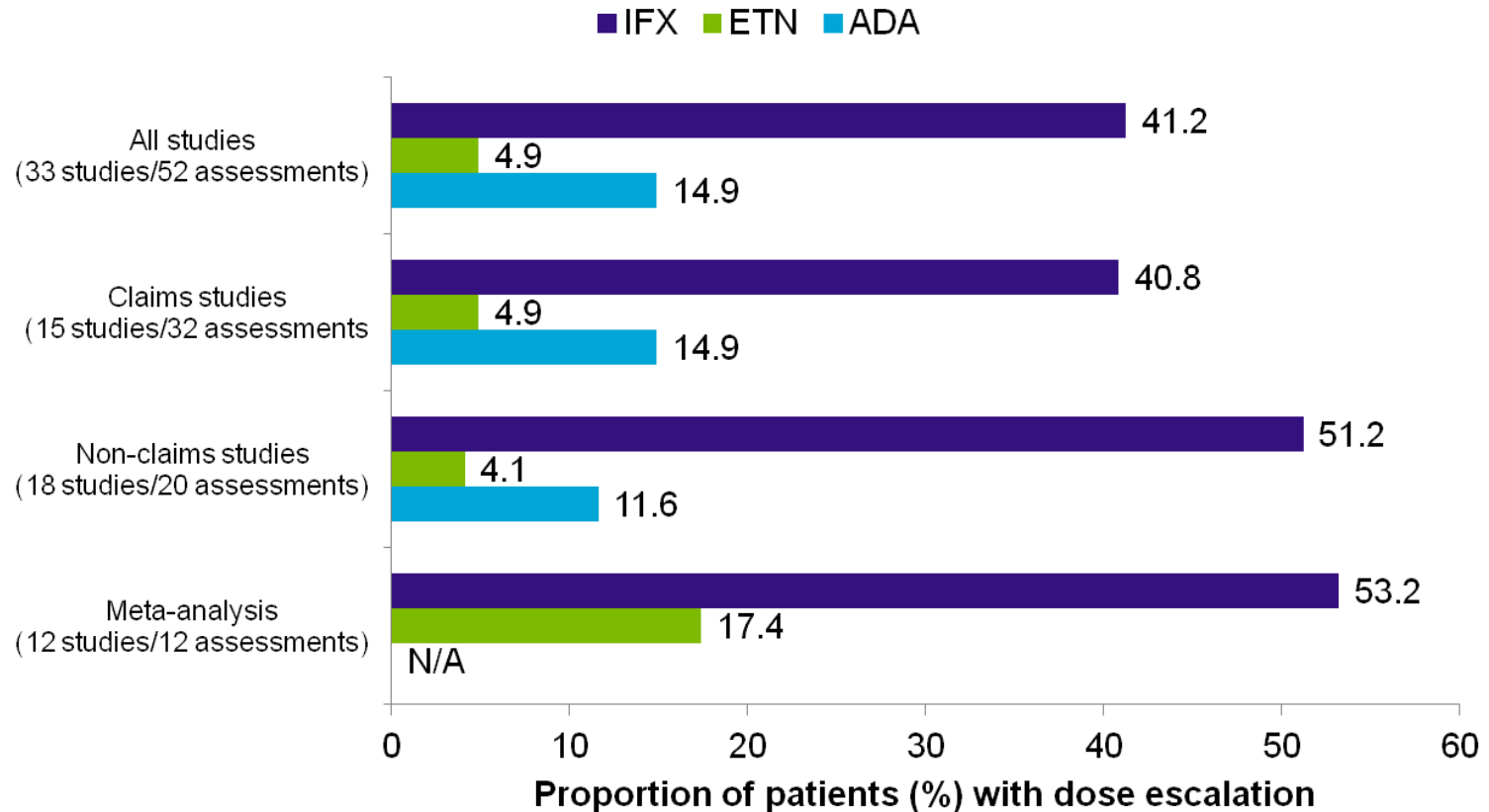
- Εισαγωγή
  - Προσέγγιση και Ερμηνεία Δεδομένων
- Βασικά Ερωτήματα σχετικά με την εντατικοποίηση της θεραπείας:
  1. Γιατί?
  2. Πόσο συχνά?
  3. Ποιά η αποτελεσματικότητα?
  - 4. Ποιό το κόστος?**
- Συμπεράσματα

# Burden of dose escalation with biologics:

## *A review of frequency and costs*

- **Στόχος**
  - Συχνότητα εντατικοποίησης θεραπείας με TNFiς στη ΡΑ,
  - Οικονομικό αντίκτυπο της επιλογής αυτής στο σύστημα
- **Μέθοδος**
  - Βιβλιογραφική ανασκόπηση σε PubMed, EMBASE, Cochrane and Centre of Disseminated reviews
  - 41 δημοσιεύσεις εντοπίστηκαν
  - 36 ανέφεραν το κόστος για την εντατικοποίηση της θεραπείας, 1 από αυτές ήταν συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση.

# Weighted proportion of patients undergoing a dose escalation



For comparative studies, results consistently reported the frequency of dose escalation as highest for IFX, followed by ADA, with patients receiving ETN undergoing an increased dose least often

**Please consult SmPC for approved doses**

These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies

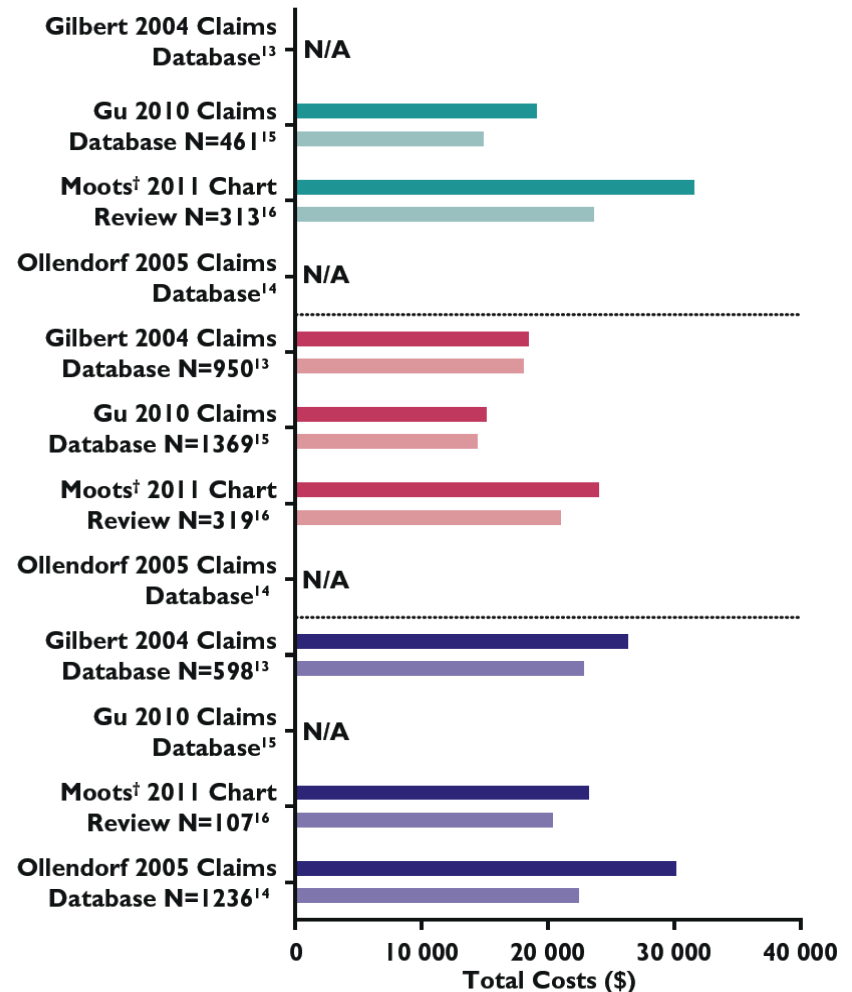
Moots R, et al. Poster PMS101 presented at ISPOR-EU; November 2–6 2013.

ADA, adalimumab; ETN, etanercept; INF, infliximab; RA, rheumatoid arthritis

# Συνολικό κόστος σχετιζόμενο με την εντατικοποίηση της θεραπείας

- Το συνολικό κόστος ήταν **μεγαλύτερο στους ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας** σε σχέση με αυτούς χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας

■ Adalimumab (Dose Escalator) ■ Adalimumab (Non-dose Escalator)  
■ Etanercept (Dose Escalator) ■ Etanercept (Non-dose Escalator)  
■ Infliximab (Dose Escalator) ■ Infliximab (Non-dose Escalator)



Moots R, et al. Poster PMS101 presented at ISPOR-EU; November 2–6 2013.

RA, rheumatoid arthritis; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor

*Please consult SmPC for approved doses*

These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies

# Αύξηση κόστους ανά ξεχωριστό TNFi στους ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας

| Cost                   | ADA        | ETN         | IFX        |
|------------------------|------------|-------------|------------|
| TNF inhibitor cost     | 27% to 43% | 3.2% to 19% | 6% to 75%  |
| Total RA-related costs | No data    | 4.5%        | 25% to 54% |
| Total costs            | 28% to 34% | 2.2% to 15% | 15% to 35% |

- Δεδομένα από 6 μελέτες που κομίζουν συγκριτικά κόστη μεταξύ ασθενών με την προβλεπόμενη θεραπεία και την εντατικοποίηση θεραπείας
- Η εντατικοποίηση θεραπείας προκαλεί αύξηση κόστους τόσο σχετικά με τη βιολογική θεραπεία όσο και με το σχετιζόμενο με τη RA κόστος και το συνολικό κόστος ανά ασθενή.
- Το ETN παρουσιάζει τη μικρότερη αύξηση κόστους συγκριτικά με τους άλλους TNFi

These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies

# Εντατικοποίηση Θεραπείας με TNFi στη ΡΑ: Συμπεράσματα από τις ανασκοπήσεις

- Υψηλότερη συχνότητα εντατικοποίησης με IFX και χαμηλότερη με το ETN
- Η εντατικοποίηση της θεραπείας σχετίζεται με επιπρόσθετο κόστος σχετιζόμενο με το βιολογικό παράγοντα, με τη νόσο και με το συνολικό κόστος ανά ασθενή
- Το ETN σχετίζεται με τη μικρότερη αύξηση κόστους σε σχέση με το ADA και IFX

These are not head-to-head comparisons between the three TNFi. Differences in baseline characteristics may exist in the comparative studies



# Τελικά Συμπεράσματα

- **Συχνότητα** εντατικοποίησης θεραπείας μεγαλύτερη με **IFX > ADA>ETN**
- Χωρίς κλινική βελτίωση από εντατικοποίηση με **ADA and ETN → Αλλαγή bDMARD?**
- Πιθανό κλινικό όφελος από εντατικοποίηση με **IFX** (αύξηση **συχνότητας** καλύτερη από αύξηση δόσης)
- **Σημαντικό επιπρόσθετο οικονομικό κόστος** με την εντατικοποίηση (IFX-ADA>ETN)
- Επίπεδα συγκέντρωσης φαρμάκου και ADA χρήσιμα για την επιλογή των ασθενών που ενδεχομένως θα οφελούνταν από κλιμάκωση θεραπείας

Ευχαριστώ