

«Ασθενής αμέσως μετά από την αποτυχία της μεθοτρεξάτης: *bDMARD* ή *JAKi*;»

Ευάγγελος Θεοδώρου, Ρευματολόγος,
Επιμελητής 251 ΓΝΑ, Αθήνα

Σύγκρουση συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Abbvie
για την συγκεκριμένη παρουσίαση

Περιστατικό: Αρχική εκτίμηση

Ασθενής

- Γυναίκα 52 ετών, εργαζόμενη και πολύ δραστήρια
- BMI: 29 kg/m²
- Καπνίστρια
- Διαβήτη τύπου II
- Διάγνωση RA 16 μήνες
- DAS28-CRP = 5.2
- Διπλή οροθετικότητα (αντι-CCP/RF)
- Pain VAS (100 mm) = 50

Θεραπεία

- Μεθοτρεξάτη (15mg/εβδ pos → 20mg/εβδ pos) + Φυλλικό οξύ (5mg/εβδ)
- Πρεδνιζολόνη (7.5mg)

Τωρινή επίσκεψη / Επανεκτίμηση

DAS28-CRP	5.9
TJC/SJC (68/66)	20/13
CRP (mg/L)	8
Patient global assessment (VAS 100 mm)	40
Pain VAS (100 mm)	66
HAQ-DI	1.6

Η ασθενής μας...

...θέλει

- Να ανακουφιστεί από τη συμπτωματολογία σύντομα
- Να συνεχίσει τις δραστηριότητες της
- Να αποφύγει τα «πολλά» φάρμακα + κορτιζόνη
- Να μην επιδεινωθεί στο μέλλον
- Να είναι ασφαλής

...έχει

- Σοβαρή νόσο
- Δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες
- Συννοσηρότητες
- Αποτυχία στη μεθοτρεξάτη
- Αποτυχία στην T2T προσέγγιση
- ... χάσει 16 «πολύτιμους» μήνες

Ο θεράπων ιατρός...

...θέλει

- Να θέσει το νόσημα σε ύφεση άμεσα
- Να αποφύγει τα «πολλά» φάρμακα + κορτιζόνη
- Να αποφύγει επιδείνωση συννοσηροτήτων
- Να είναι ασφαλής
- Να αποφύγει μόνιμες βλάβες

...έχει

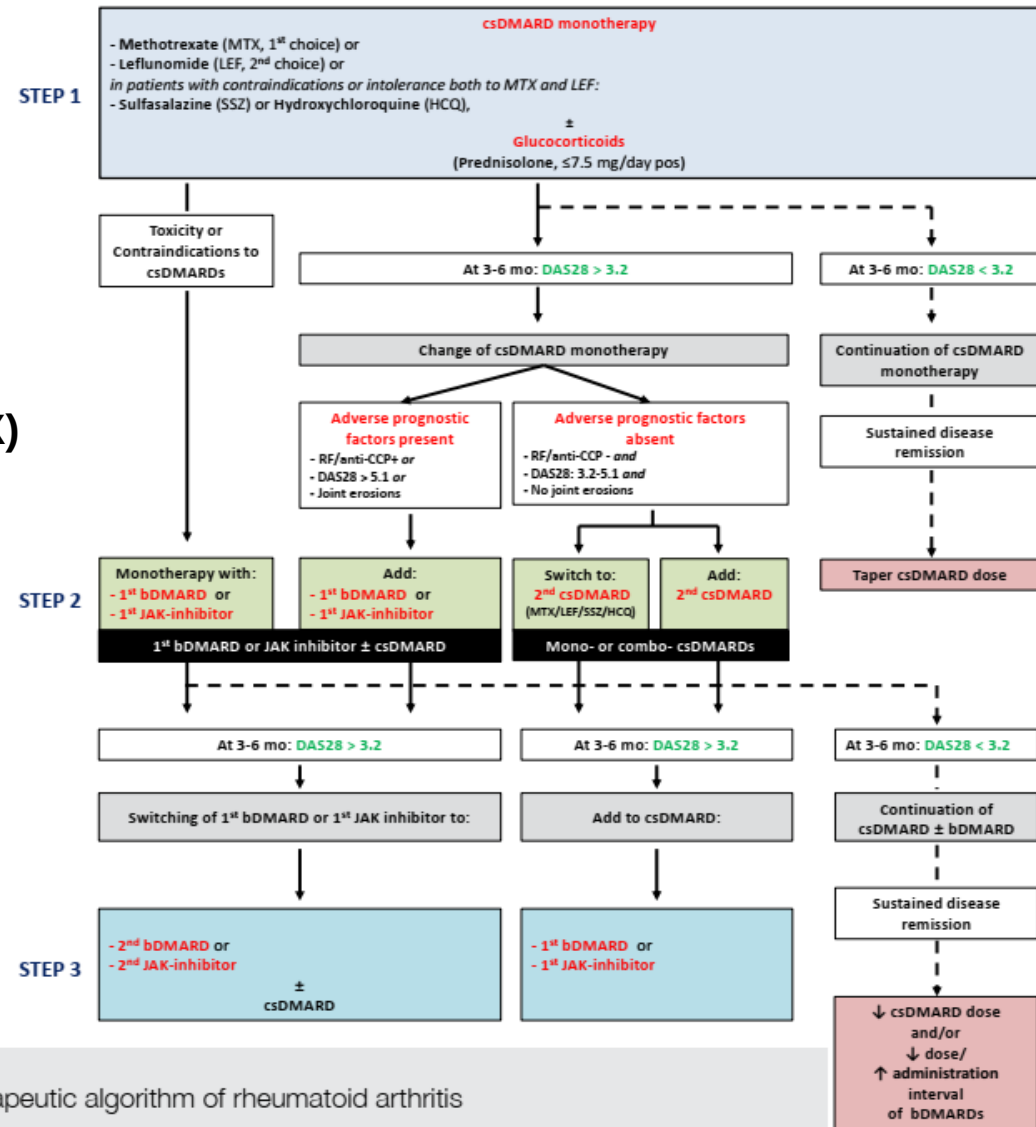
- csDMARDs
- tsDMARDs
- bDMARDs
- ... «γνώση» ± «εμπειρία»
- ... χάσει 16 «πολύτιμους» μήνες

Επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΕΡΕ 2020)

Step 1

1. The **initial treatment step** is the administration of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (**csDMARDs**) as **monotherapy**:

A. The 1st option is **methotrexate(MTX)** at a dose of **15-25 mg/week** pos or subcutaneously in combination with folic acid (5 mg/week pos)



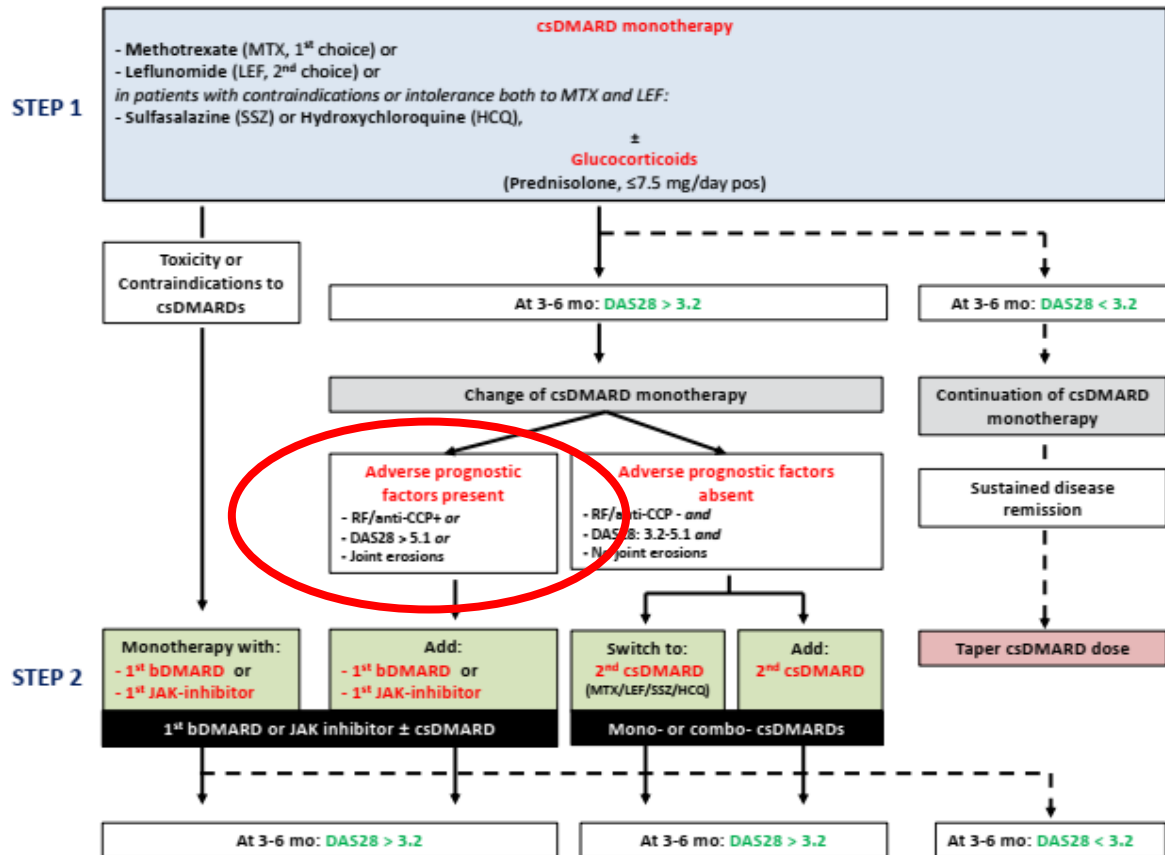
2. During treatment initiation or disease flares, **glucocorticoids** (prednisolone or its equivalent at a dose of ≤7.5 mg/day) may be added for a **short period of time with rapid dose tapering (up to 6 months)**.



Figure 1 Therapeutic algorithm of rheumatoid arthritis

A 3-step algorithm for the management of patients with rheumatoid arthritis is shown.

Επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΕΡΕ 2020)



Step 2

1. In patients who fail **csDMARD monotherapy** and in the:

B. Presence of ≥1 adverse prognostic factors

(Supplementary Table 3)

(RF or anti-CCP: +, DAS28 > 5.1, joint erosions),
a bDMARD (or its **approved** biosimilar) or targeted
synthetic(ts)DMARD is added:

A. Biologic DMARDs (bDMARDs)

Anti-Tumor Necrosis
Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

B. JAK Inhibitor

Tofacitinib

Add:
- 1st bDMARD or
- 1st JAK-inhibitor

MA approved)
(EMA approved)

or

Non-anti-TNFs

Abatacept
IL-6 inhibitors (Tocilizumab or
Sarilumab-EMA approved)
IL-1 inhibitors (Anakinra)

C. Rituximab: Only in patients with
history of:

- Lymphoproliferative diseases or
- Demyelinating diseases or
- Solid organ neoplasias

- Rheumatoid factor (RF) or anti-CCP +
- Joint erosions of hands or feet (by plain X-rays)
- High disease activity score (DAS28-ESR > 5.1)

Σε ασθενή με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες θα μπορούσαν οι JAK αναστολείς να είναι πρώτη επιλογή;

Απάντηση στα «θέλω» της ασθενούς

- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου (βελτίωση αρθρίτιδας)
- Συνέχιση δραστηριοτήτων (βελτίωση πόνου – λειτουργικότητας)
- Αποφυγή πολλών φαρμάκων (μόνο τα «απαραίτητα» – όχι ΚΣ)
- Ασφάλεια (λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Αποφυγή επιδείνωσης – μόνιμης βλάβης

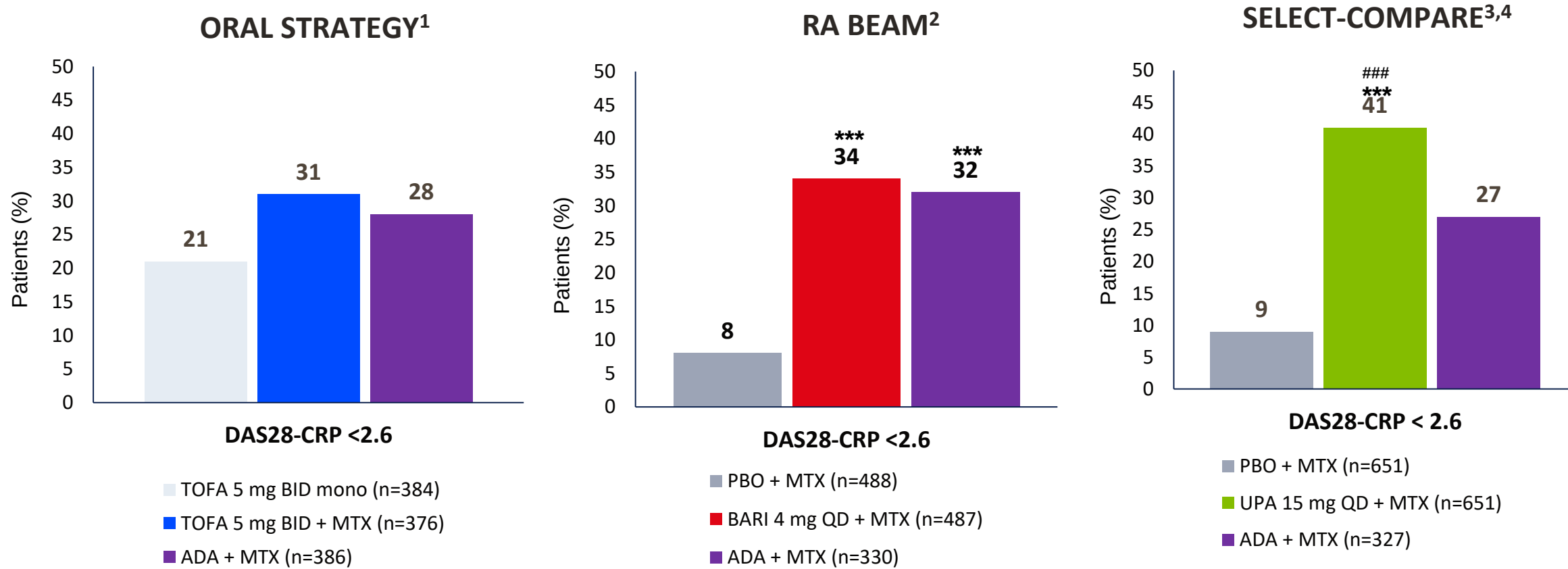
...22 έτη ο ιατρός χειρίζεται τα anti-TNFα (μία άριστη επιλογή!!!)

...μπορεί να είναι το ίδιο αξιόπιστοι οι JAK αναστολείς ;;

Απάντηση στα «θέλω» της ασθενούς

- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου (βελτίωση αρθρίτιδας)
- Συνέχιση δραστηριοτήτων (βελτίωση πόνου – λειτουργικότητας)
- Αποφυγή πολλών φαρμάκων (μόνο τα «απαραίτητα» – όχι ΚΣ)
- Ασφάλεια (λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Αποφυγή επιδείνωσης – μόνιμης βλάβης

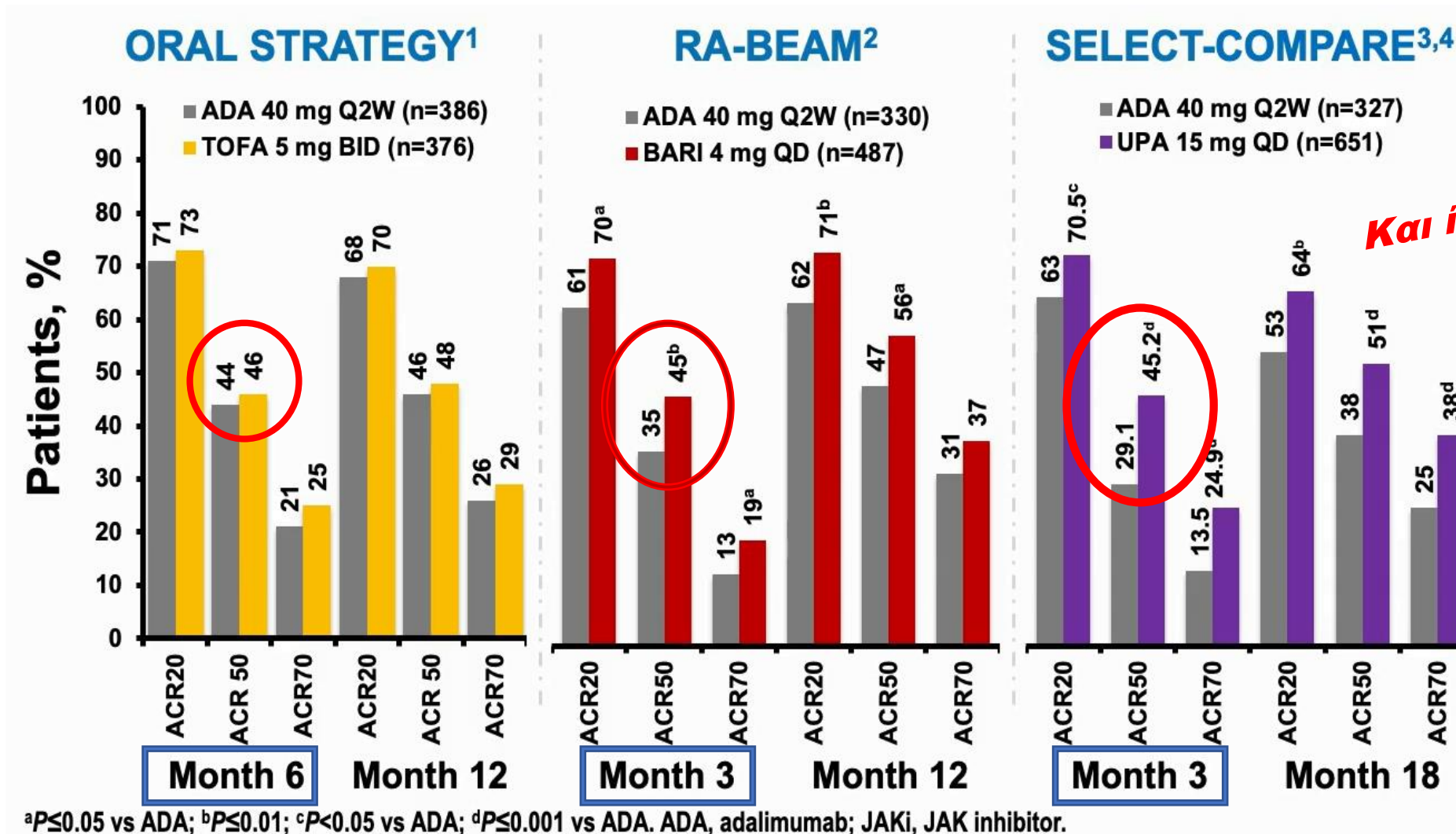
Προσθήκη JAK αναστολέα στην MTX φαίνεται να έχει το ίδιο ή και καλύτερο αποτέλεσμα στην ύφεση σε σχέση με προσθήκη anti-TNFα αναστολέα στους 6 μήνες



*statistical significant vs. PBO; # statistical significant vs. ADA; COMPARE Upa vs PBO multiplicity controlled and Upa vs Ada not multiplicity controlled; BEAM: all endpoints shown were not multiplicity controlled; no information on multiplicity control in STRATEGY DAS28-CRP, Disease Activity Score 28 based on C-reactive protein; UPA, upadacitinib; TOFA, tofacitinib; BARI, baricitinib; PBO, placebo; ADA, adalimumab; LDA, low disease activity

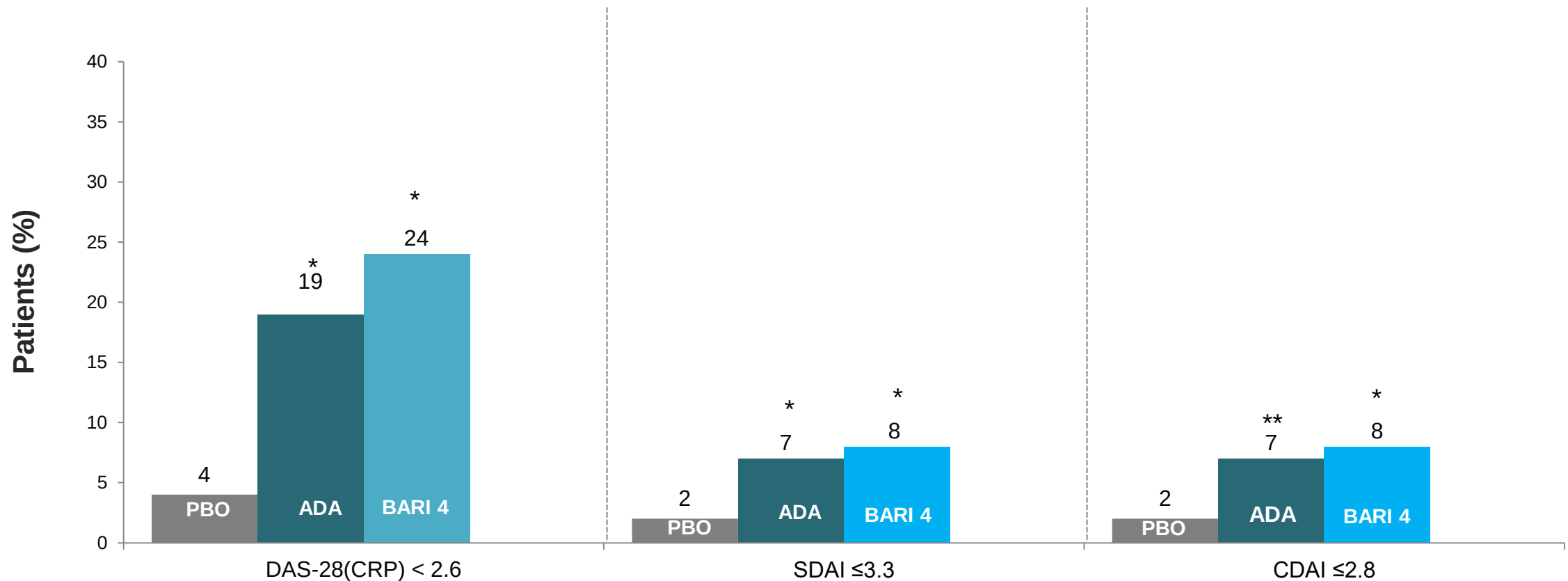
1. Fleischmann R, et al. Lancet 2017;390:457–68. 2. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652–62. 3. Fleischmann R, et al. EULAR 2020;Poster THU0201
4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheum (2019) 71 pp1788-1800

Οι αναστολείς JAK (+MTX) παρουσιάζουν **καλύτερη ή παρόμοια κλινική ανταπόκριση** κατά ACR σε σύγκριση με το adalimumab (MTX-IR)



Και ίσως πιο γρήγορη

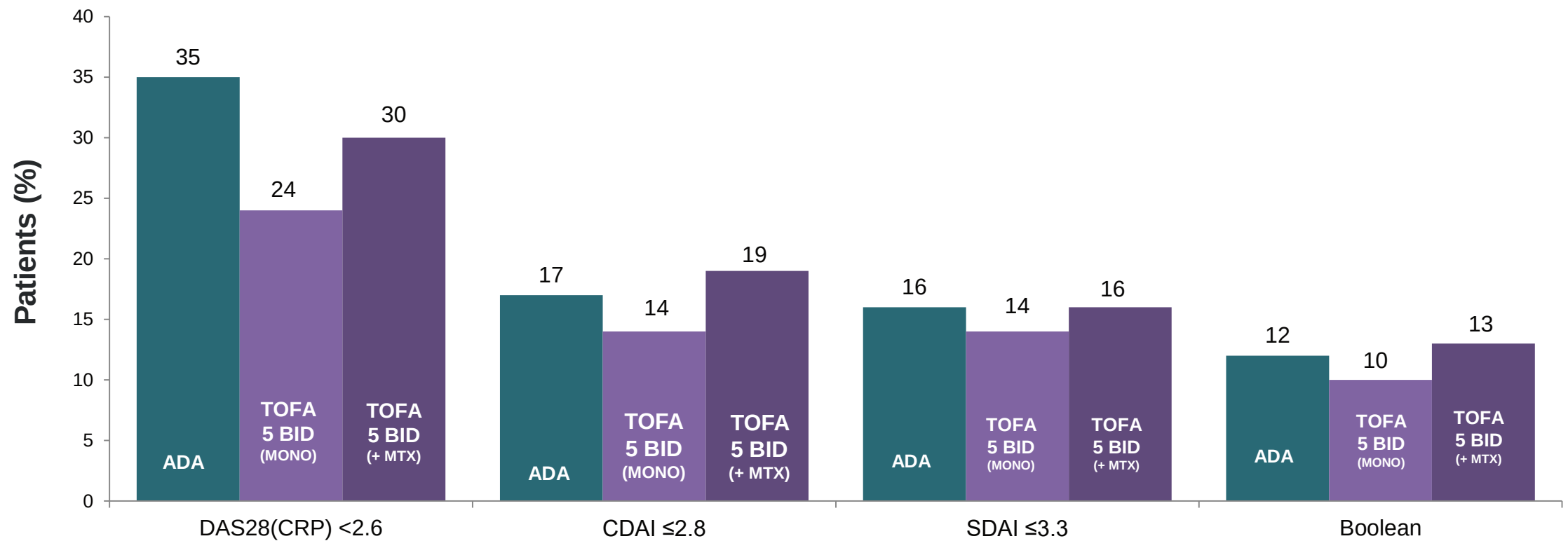
Το Baricitinib 4 mg παρουσιάζει **παρόμοια ποσοστά ύφεσης** με το συγκριτικά με το adalimumab την εβδομάδα 12



* $P \leq 0.001$ BARI 4 mg or ADA vs. PBO; ** $P \leq 0.01$ BARI 4 mg or ADA vs. PBO;

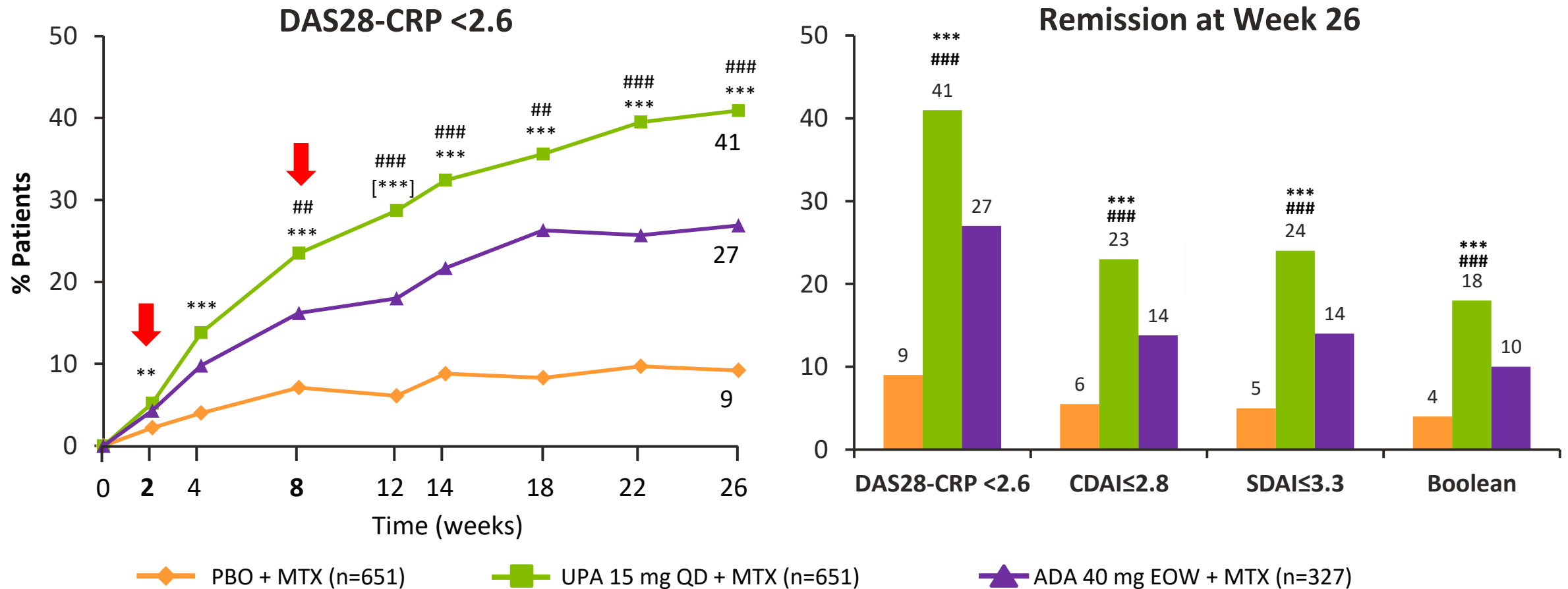
MTX, methotrexate; IR, inadequate responders; DAS28-CRP, Disease Activity Score 28 based on C-reactive protein; CDAI, Clinical Disease Activity Index; SDAI, Simple Disease Activity Index; baricitinib; PBO, placebo; ADA, adalimumab

Το Tofacitinib 5 mg παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά ύφεσης συγκριτικά με το adalimumab στον χρόνο



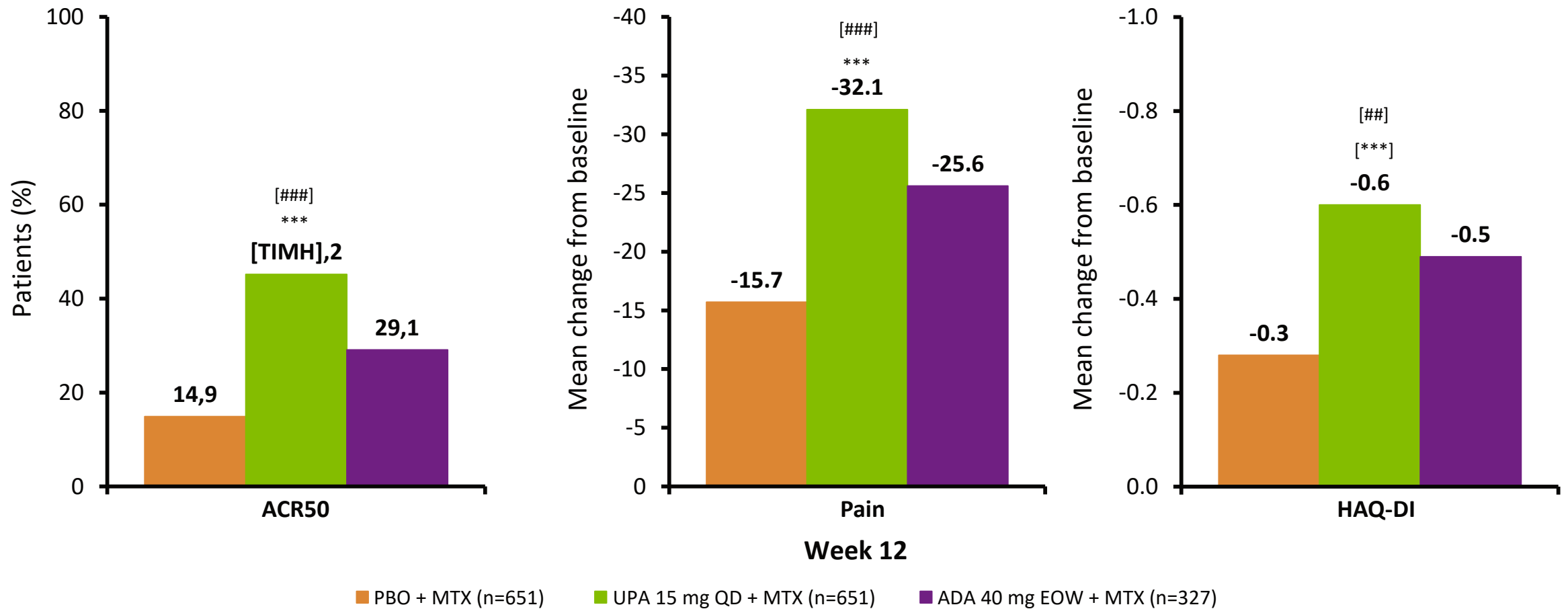
Non-responder imputation (NRI) for treatment discontinuation; last observation carried forward (LOCF) for missing values for patients. ADA, adalimumab; BID, twice daily; CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28-CRP, Disease Activity Score 28 based on C-reactive protein; IR, inadequate responders; MONO, monotherapy; MTX, methotrexate; PBO, placebo; SDAI, Simple Disease Activity Index; TOFA, tofacitinib

Το Upadacitinib απέδειξε σταθερά υψηλότερα ποσοστά ύφεσης έναντι του adalimumab



Full analysis set. Comparisons adjusted for multiplicity: [***] $p < 0.001$ vs PBO; comparisons unadjusted for multiplicity: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ UPA + MTX vs PBO + MTX; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ nominal UPA + MTX vs ADA + MTX. ACR/EULAR definition of Boolean remission: At any time point, a patient must satisfy all of the following: TJC ≤ 1 , SJC ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dL, and PGA ≤ 1 (on a 0–10 scale).

Το Upadacitinib απέδειξε **ανωτερότητα** έναντι του adalimumab

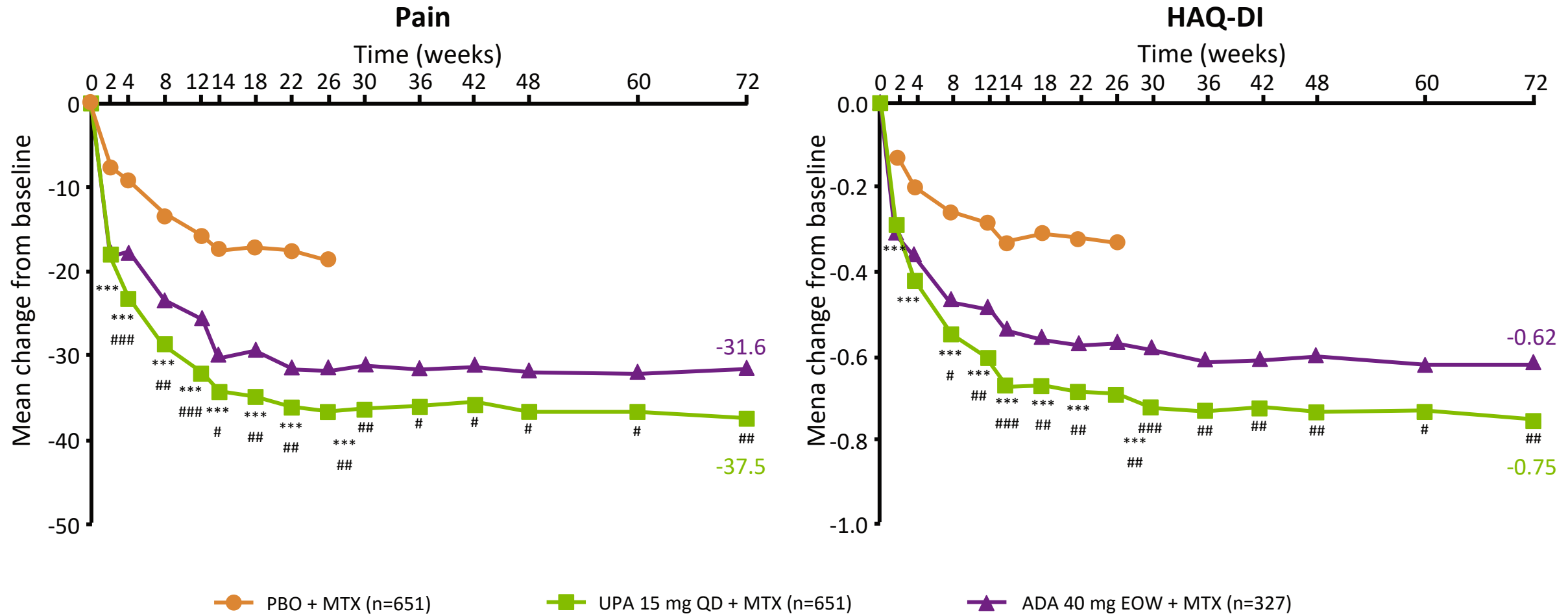


Full analysis set, Non responder imputation
Comparisons adjusted for multiplicity: [***]p≤0.001 vs PBO; [##]p≤0.01, [###]p≤0.001 vs ADA
Comparisons unadjusted for multiplicity: Nominal ***p≤0.001 vs PBO

Απάντηση στα «θέλω» της ασθενούς

- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου (βελτίωση αρθρίτιδας)
- **Συνέχιση δραστηριοτήτων (βελτίωση πόνου – λειτουργικότητας)**
- Αποφυγή πολλών φαρμάκων (μόνο τα «απαραίτητα» – όχι ΚΣ)
- Ασφάλεια (λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Αποφυγή επιδείνωσης – μόνιμης βλάβης

Βελτίωση της καθημερινότητας της ασθενούς (πόνος – λειτουργικότητα) με το upadacitinib



Απάντηση στα «θέλω» της ασθενούς

- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου (βελτίωση αρθρίτιδας)
- Συνέχιση δραστηριοτήτων (βελτίωση πόνου – λειτουργικότητας)
- **Αποφυγή πολλών φαρμάκων (μόνο τα «απαραίτητα» – όχι ΚΣ)**
- Ασφάλεια (λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Αποφυγή επιδείνωσης – μόνιμης βλάβης

Μετά τη μεθοτρεξάτη ...χωρίς τη μεθοτρεξάτη;

Table. Week 12/14 efficacy outcomes in patients receiving monotherapy and combination therapy.

Endpoint	Monotherapy (Week 14) (SELECT-MONOTHERAPY)			Combination therapy with MTX (Week 12) (SELECT-NEXT)			p-value (mono vs combo) ^a	
	cMTX (n=216)	UPA 15 mg QD (n=217)	UPA 30 mg QD (n=215)	PBO+MTX (n=165)	UPA 15 mg QD+MTX (n=148)	UPA 30 mg QD+MTX (n=153)	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
ACR20, %	41.2	67.7	71.2	38.2	66.2	65.4	0.962	0.561
DAS28(CRP) ≤ 3.2 , %	19.4	44.7	53.5	18.2	48.6	49.7	0.564	0.878
ACR50, %	15.3	41.9	52.1	16.4	41.2	43.1	0.578	0.217
ACR70, %	2.8	22.6	33.0	4.8	20.9	26.1	0.172	0.134
DAS28(CRP) < 2.6 , %	8.3	28.1	40.9	9.7	28.4	30.7	0.594	0.142
CDAI ≤ 2.8 , %	0.9	12.9	19.5	3.0	9.5	13.7	0.063	0.069
CDAI ≤ 10 , %	24.5	34.6	46.5	20.6	41.2	43.8	0.164	0.661
HAQ-DI change from baseline	-0.22	-0.56	-0.63	-0.32	-0.61	-0.60	0.593	0.108

LDA

ACR50%

Remission

^aBased on logistic regression (binary outcomes) or ordinary least squares (continuous outcome) analyses for the comparison of monotherapy versus combination therapy, with treatment group as the fixed factor and various demographic (age, sex, race, region, weight, and smoking status) and baseline characteristics (hsCRP, DAS28[CRP], HAQ-DI, RA duration, and RF and anti-CCP positivity) as covariates.

...χωρίς τη μεθοτρεξάτη σε βάθος χρόνου;

SELECT-MONOTHERAPY Results* at 84 weeks ^{†,2}				
	cMTX to upadacitinib 15 mg	cMTX to upadacitinib 30 mg	Continuous upadacitinib 15 mg	Continuous upadacitinib 30 mg
ACR20 ^a	86%	90%	88%	96%
ACR50 ^a	71%	68%	71%	78%
ACR70 ^a	49%	50%	54%	66%
Clinical Remission ^b	56%	63%	60%	77%
Low Disease Activity ^c	80%	79%	76%	85%

ACR50%

Remission

LDA

*Results are based on as observed analyses.

^bClinical remission is defined as Disease Activity Score with 28 joint counts C-reactive protein (DAS28-CRP) less than 2.6.

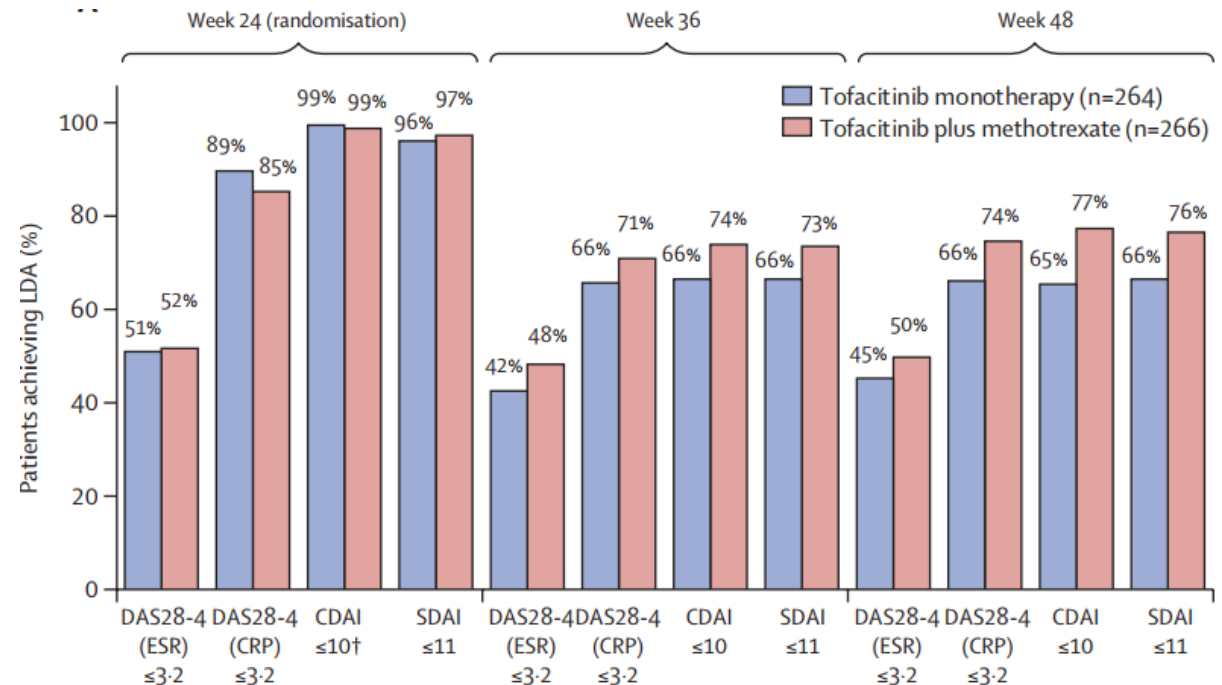
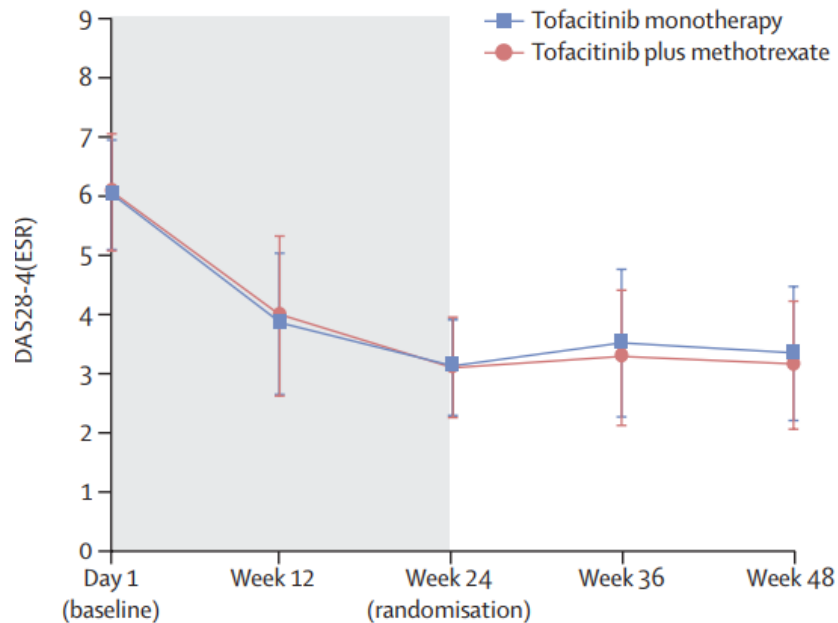
^cLow disease activity (LDA) is defined as Disease Activity Score with 28 joint counts C-reactive protein (DAS28-CRP) less than or equal to 3.2

...με tapering στη μεθοτρεξάτη;

Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial

Stanley B Cohen, Janet Pope, Boulos Haraoui, Fedra Irazoque-Palazuelos, Mariusz Korkosz, Annette Diehl, Jose L Rivas, Tatjana Lukic, Shixue Liu, Lori Stockert, Noriko Iikuni, Edward C Keystone

Ασθενείς σε ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα νόσου διατηρούν το αποτέλεσμα μετά την απόσυρση της MTX

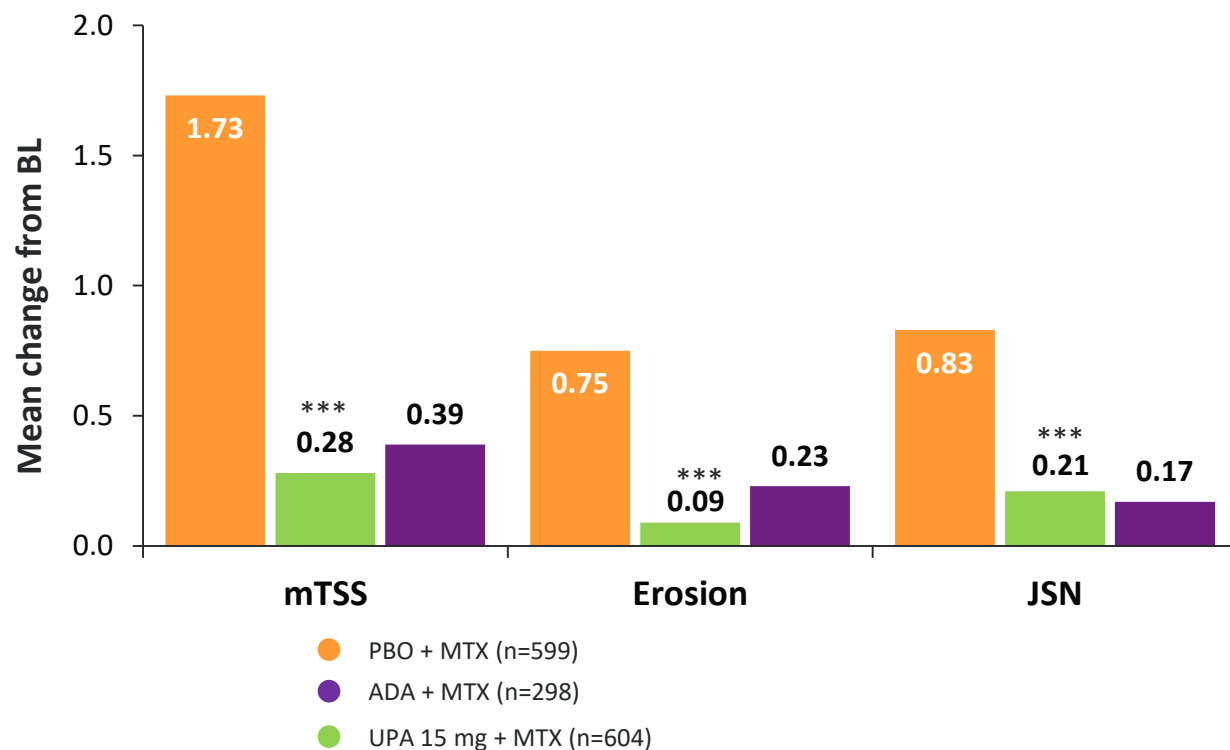


Απάντηση στα «θέλω» της ασθενούς

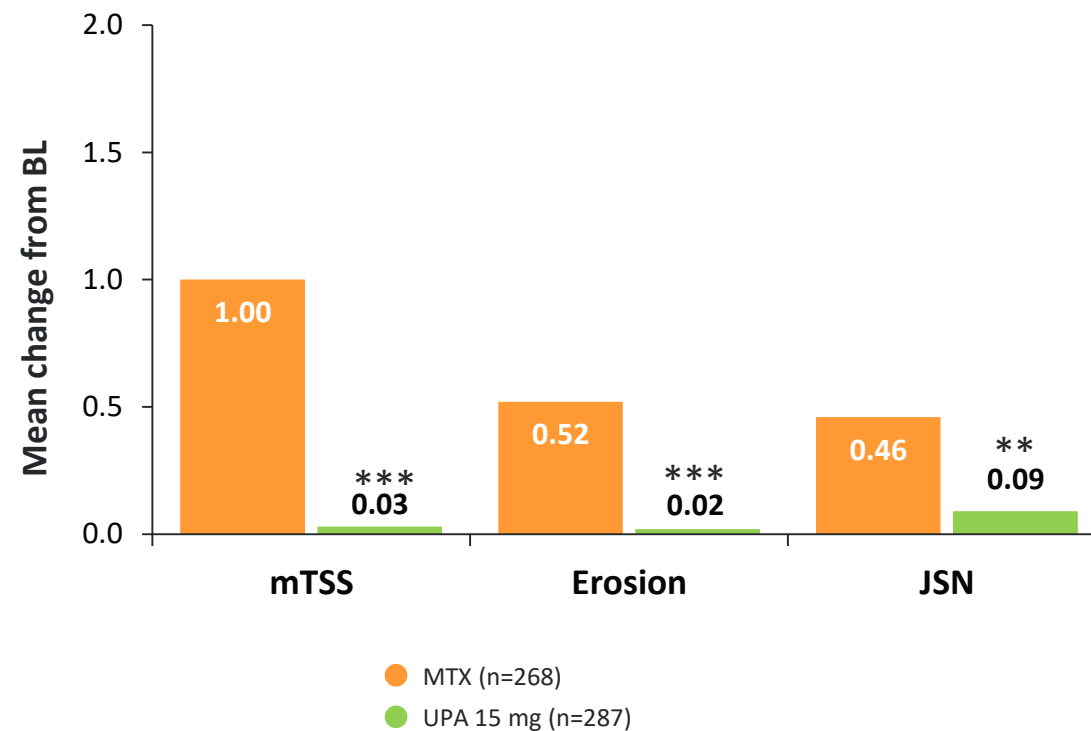
- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου (βελτίωση αρθρίτιδας)
- Συνέχιση δραστηριοτήτων (βελτίωση πόνου – λειτουργικότητας)
- Αποφυγή πολλών φαρμάκων (μόνο τα «απαραίτητα» – όχι ΚΣ)
- Ασφάλεια (λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες)
- **Αποφυγή επιδείνωσης – μόνιμης βλάβης**

Και με τους JAK αναστολείς επιβράδυνση της ακτινολογικής βλάβης (Upadacitinib με ή χωρίς MTX)

**Upadacitinib in combination with MTX
SELECT-COMPARE (MTX-IR)¹
Week 48**



**Upadacitinib *monotherapy*
SELECT-EARLY (MTX-naive)²
Week 48**



Linear extrapolation

p<0.01, *p<0.001 UPA + MTX vs PBO + MTX (SELECT-COMPARE); UPA vs MTX (SELECT-EARLY). P values are unadjusted.
Full analysis set. Peterfy C et al. Ann Rheum Dis 2019;78(suppl 2):369.

...σε βάθος χρόνου;

Radiographic Inhibition at Approximately 2 Years (96 weeks)*,3						
	SELECT-EARLY			SELECT-COMPARE		
	Upadacitinib 30 mg (n=231)	Upadacitinib 15 mg (n=238)	MTX (n=186)	Continuous RINVOQ 15 mg plus MTX (n=527)	Placebo plus MTX to RINVOQ 15 mg plus MTX (n=529)	Continuous adalimumab plus MTX (n=125)
No Radiographic Progression ^d	91%	89%	76%	82%	77%	75%

* Upadacitinib 30 mg is not an approved dose. RINVOQ is not approved for the treatment of MTX-naïve patients.

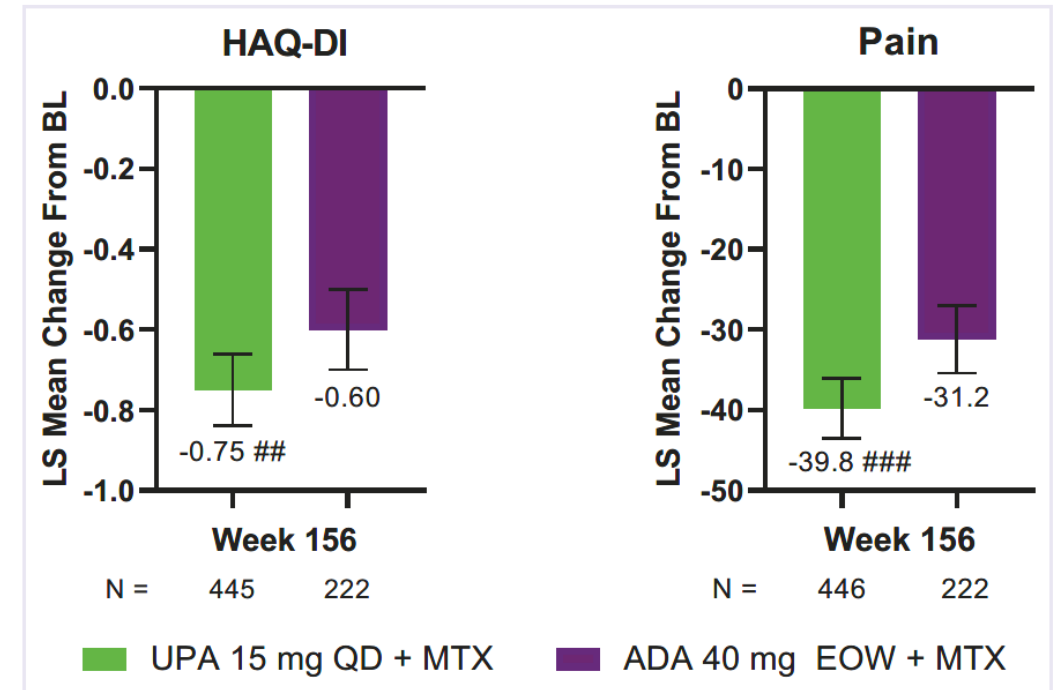
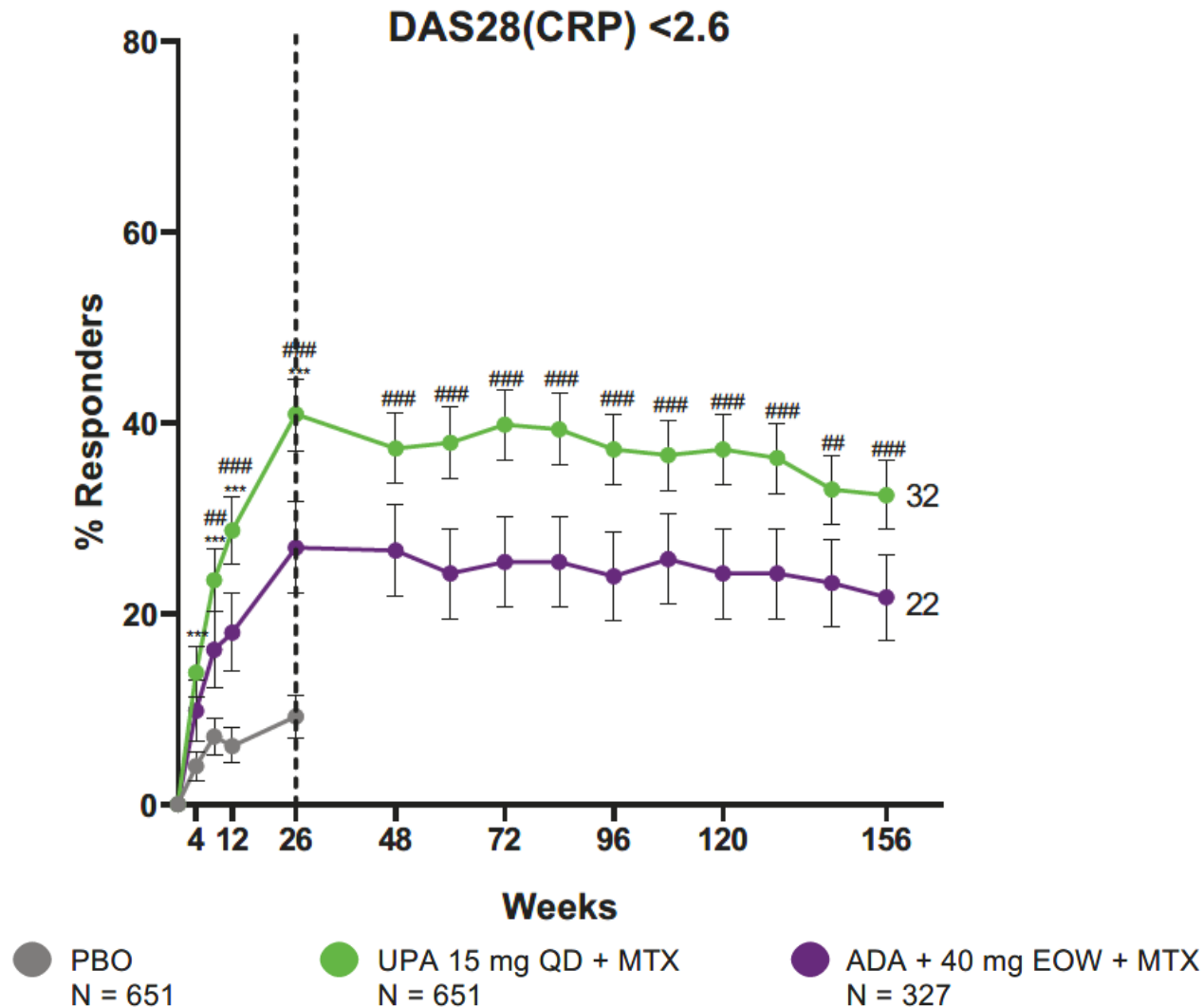
^d No radiographic progression is defined as a change in modified Total Sharp Score (mTSS) ≤ 0.

*Επιβράδυνση της
ακτινολογικής βλάβης σε naïve
ασθενείς σε μονοθεραπεία
(εκτός ένδειξης)*

*Επιβράδυνση της
ακτινολογικής βλάβης σε
MTX-IR ασθενείς σε
συνδυασμό με MTX*

- Όσο νωρίτερα ...τόσο καλύτερα
- Η γρηγορότερη δράση ίσως αντανakλά σε βάθος (UPA 82% vs ADA 75%)

Το Upadacitinib διατηρεί **σταθερά υψηλότερα ποσοστά ύφεσης** έναντι του adalimumab και βελτίωσης του πόνου και της λειτουργικής ικανότητας έως **τα 3 χρόνια**



Nominal $^{**}P < .01$, $^{***}P < .001$ for UPA + MTX vs ADA + MTX. Treatment groups are by initial randomization. Observations after rescue were replaced with the last observation prior to rescue, and analysis was based on ANCOVA model with treatment and prior biologic-DMARD use as fixed factors and BL value as covariate. HAQ-DI is rated on a 0–3 scale; patient's assessment of pain is scored on a 0–100 mm scale. ADA, adalimumab; bDMARD, biological disease modifying anti-rheumatic drug; BL, baseline; CI, confidence interval; EOW, every other week; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LOCF, last observation carried forward; MTX, methotrexate; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

Απάντηση στα «θέλω» της ασθενούς

- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου (βελτίωση αρθρίτιδας)
- Συνέχιση δραστηριοτήτων (βελτίωση πόνου – λειτουργικότητας)
- Αποφυγή πολλών φαρμάκων (μόνο τα «απαραίτητα» – όχι ΚΣ)
- **Ασφάλεια (λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες)**
- Αποφυγή επιδείνωσης – μόνιμης βλάβης

Περιστατικό: Αρχική εκτίμηση

Ασθενής

- Γυναίκα 52 ετών, εργαζόμενη και πολύ δραστήρια
- **BMI: 29 kg/m²**
- **Καπνίστρια**
- **Διαβήτης τύπου II**
- Διάγνωση PA 16 μήνες
- DAS28-CRP = 5.2
- Διπλή οροθετικότητα (αντι-CCP/RF)
- Pain VAS (100 mm) = 50

**Αυξημένος
καρδιαγγειακός
κίνδυνος**

Τωρινή επίσκεψη / Επανεκτίμηση

DAS28-CRP	5.9
TJC/SJC (68/66)	20/13
CRP (mg/L)	8
Patient global assessment (VAS 100 mm)	40
Pain VAS (100 mm)	66
HAQ-DI	1.6

Θεραπεία

- Μεθοτρεξάτη (15mg/εβδ pos → 20mg/εβδ pos) + Φυλλικό οξύ (5mg/εβδ)
- Πρεδνιζολόνη (7.5mg)

2018 ως σήμερα...

Rituximab (Μυκητιασικές λοιμώξεις)

TNFa αναστολείς (Λιστέρια - Λεγεωνέλλα)

BLACK BOX WARNING



- ☐ Προσοχή σε ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές)
- ☐ Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων
- ☐ Αυξημένη επίπτωση αναζωπύρωση έρπητα ζωστήρα

TNFa αναστολείς (Φυματίωση)

Tocilizumab (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές λοιμώξεις)

Abatacept (αντιδράσεις έγχυσης)

Tocilizumab (διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα)

Rituximab (PML)

Rituximab (Αναζωπύρωση HBV)

Rituximab (αντιδράσεις έγχυσης-σύνδρομο λύσης όγκων)



Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Older age (> 65 years)

High disease activity (i.e. DAS28-score)

High disability score (i.e. HAQ score)

Comorbidities (i.e. chronic lung or kidney disease)

Glucocorticoid treatment (> 7.5 mg/day)

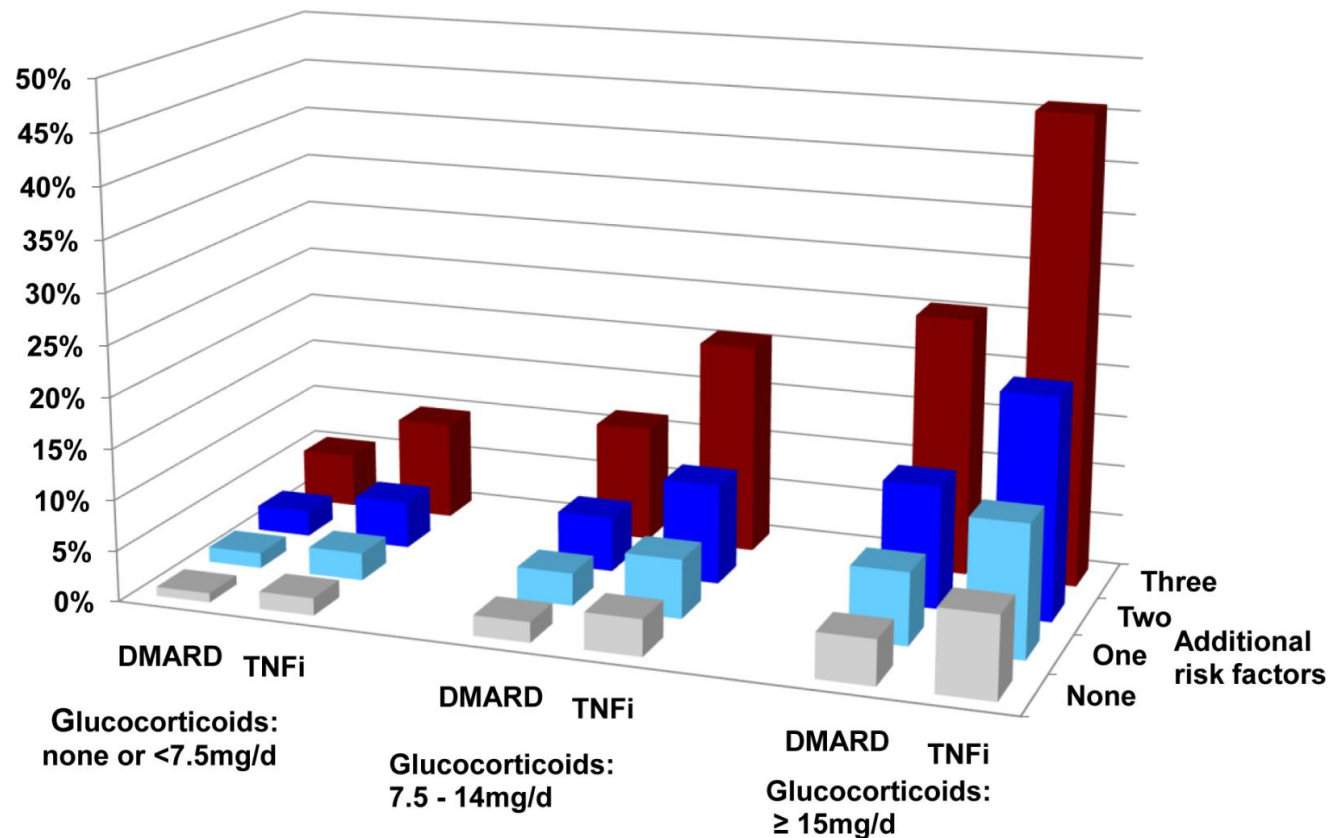
History of previous serious infections

Current immunosuppressive therapy (b- or ts-DMARDs)

History of previous DMARD failures

RABBIT Risk Score

Εκτιμώμενη επίπτωση κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη σε 100 ασθενο-έτη , ανά θεραπεία και παράγοντες κινδύνου

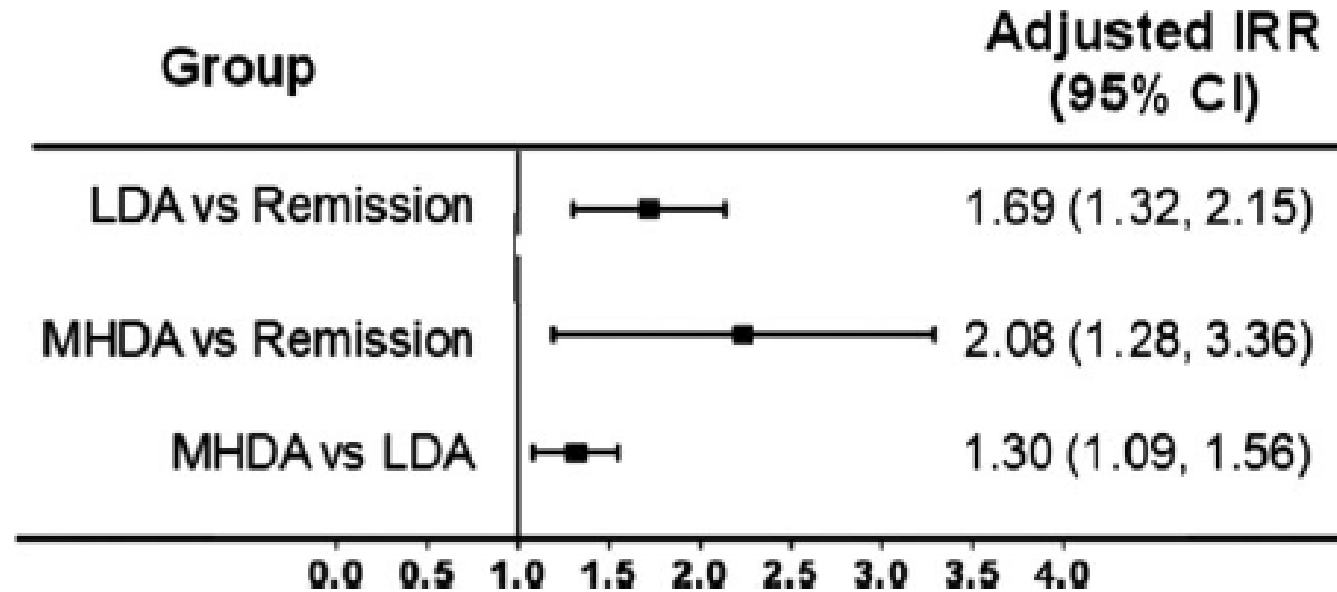


Παράγοντες κινδύνου

- Ηλικία >60
- ΧΝΑ ή ΧΑΠ
- >5 αποτυχίες φαρμακευτικών θεραπειών
- Προηγούμενη σοβαρή λοίμωξη

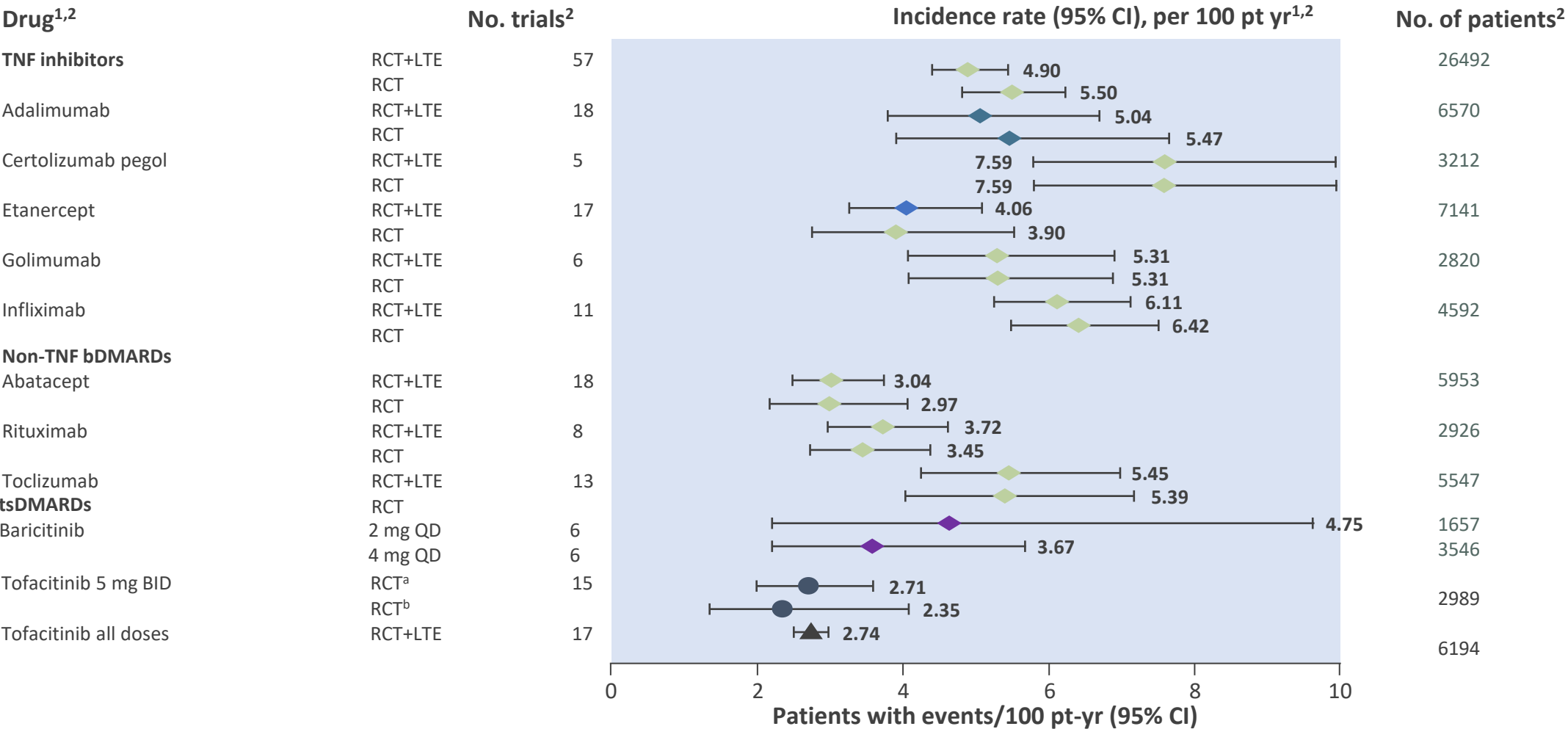
Η ύφεση και η χαμηλή ενεργότητα συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων

Retrospective analysis of data from the CORRONA RA registry



The adjusted rate of serious infections was **69% higher** in patients in sustained low disease activity (LDA) compared with patients in sustained remission

Ποσοστά επίπτωσης για σοβαρή λοίμωξη σε ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με bDMARDs and JAKi σε RCTs και LTE μελέτες

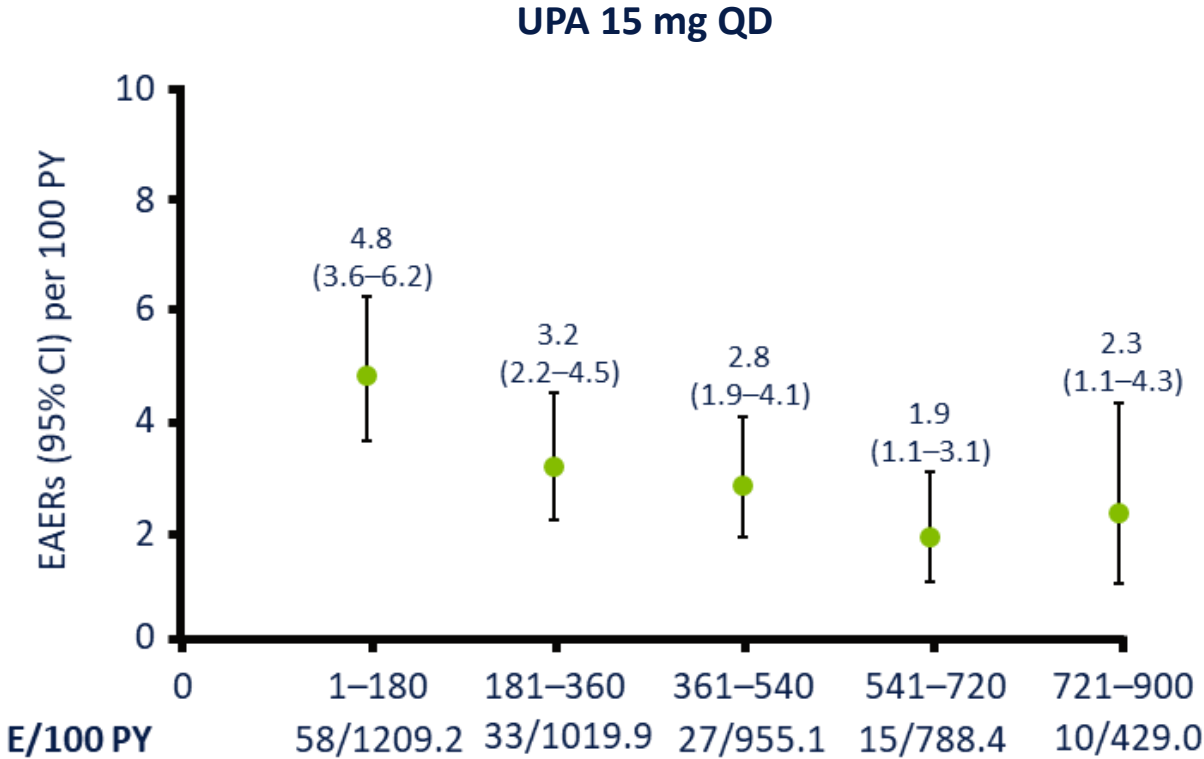


a Estimate from pooled patient-level data
b Estimate from random-effects meta-analytic model
CI, confidence interval; BID, twice daily; bDMARD, biologic DMARD; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; JAKi, janus kinase inhibitor; LTE, long-term extension;ptyr, patient year; QD, once daily; RA, rheumatoid arthritis, RCT, randomised controlled trial; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARD, targeted synthetic DMARD.

1. Strand V et al. Arthritis Res Ther 2015; 17: 362.
2. Strand V et al. Poster THU0211. Presented at EULAR 2017.

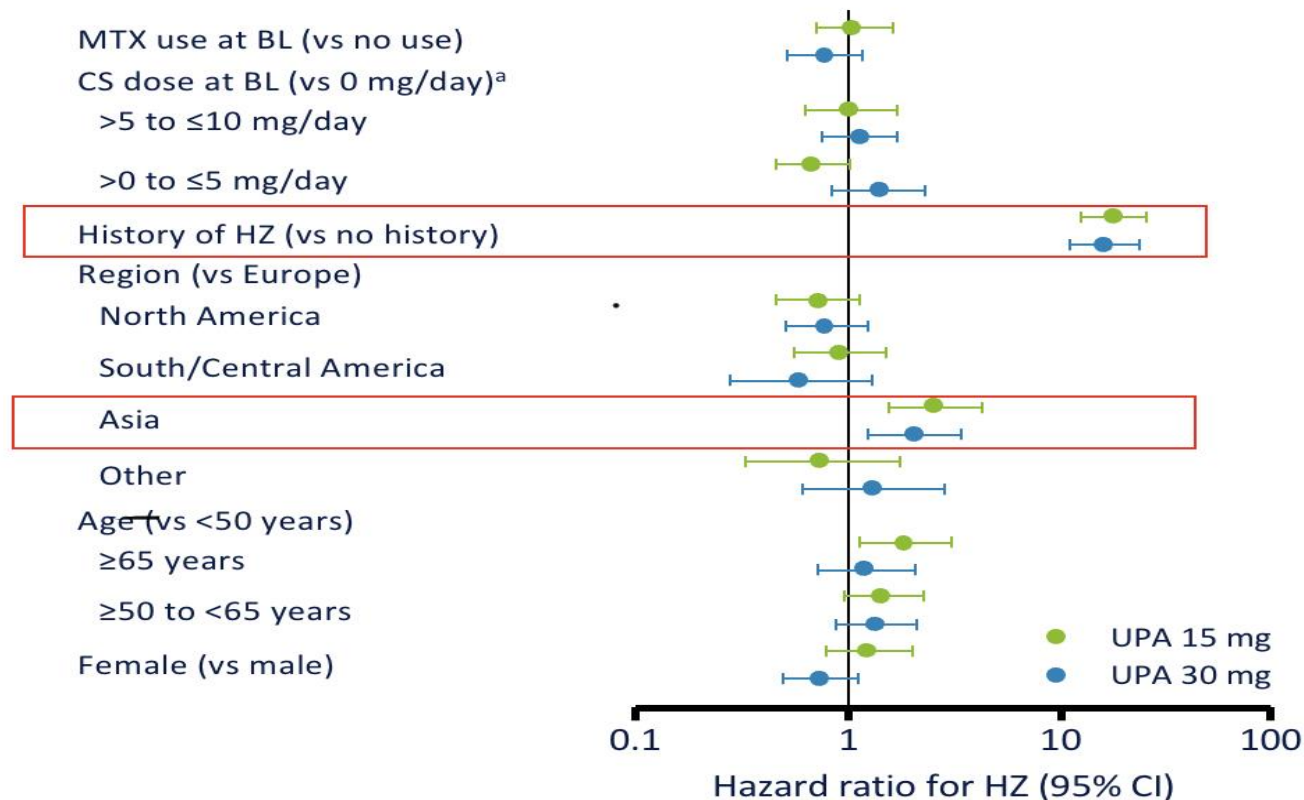
Ο κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις δεν αυξάνεται με τη διάρκεια χορήγησης του upadacitinib

Exposure-adjusted SI rates at 6-month intervals over a 2 year period



Πόσο πρέπει να φοβόμαστε τον ΕΖ στους ασθενείς με ΡΑ υπό ΥΡΑ;

Risk factors for HZ (multivariate analysis)



- Η προηγούμενη λοίμωξη είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου;
- Η ασιατική καταγωγή αλλάζει τα δεδομένα;

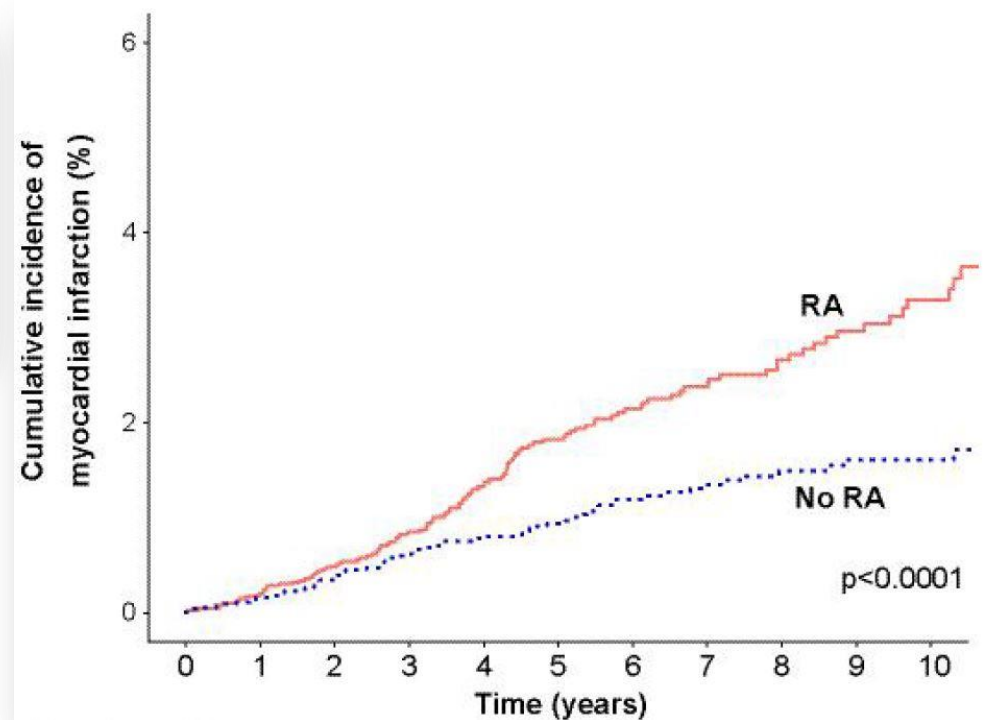
Ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε RA

Relative risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Disease	CAD Risk (RR or OR)	Cardiovascular Mortality (RR)
Rheumatoid Arthritis	1.5–2.0 [26,27]	1.5 [28]
Systemic Lupus Erythematosus	2.2–2.6 [29,30]	1.7 [31]
Psoriasis (severe)	1.5–7.1 [7,25]	1.1–1.6 [7,25]
Ankylosing Spondylitis	1.9 [32,33]	1.3–2.1 [5]
Inflammatory Bowel Disease	1.2–1.4 [6,34]	1.0 [34,35]

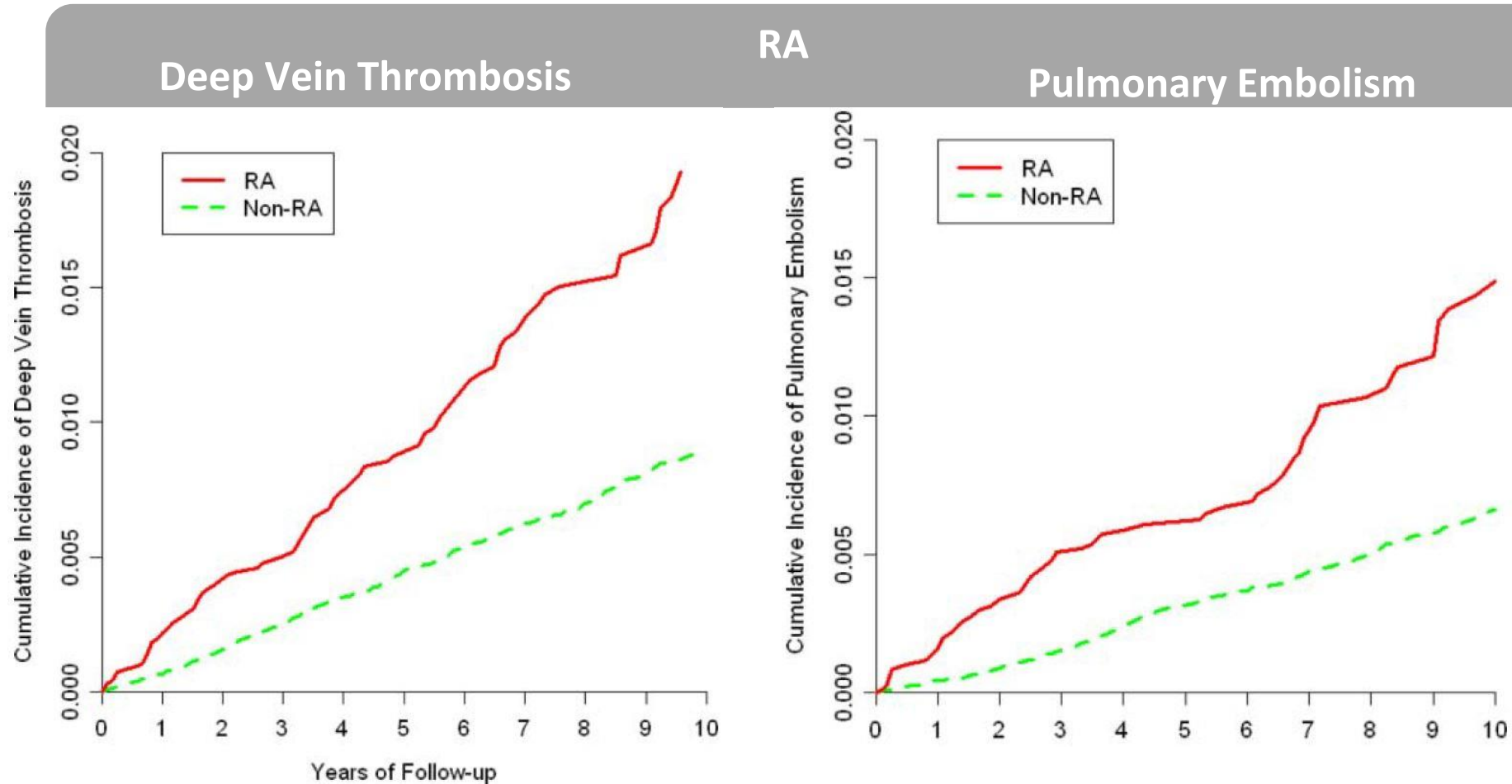
1

UK primary care database; 6591 RA vs 6591 controls, follow-up 5.4 yrs²



Κίνδυνος για ΠΕ και ΕΒΦΘ σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα: a UK population-based outpatient cohort study

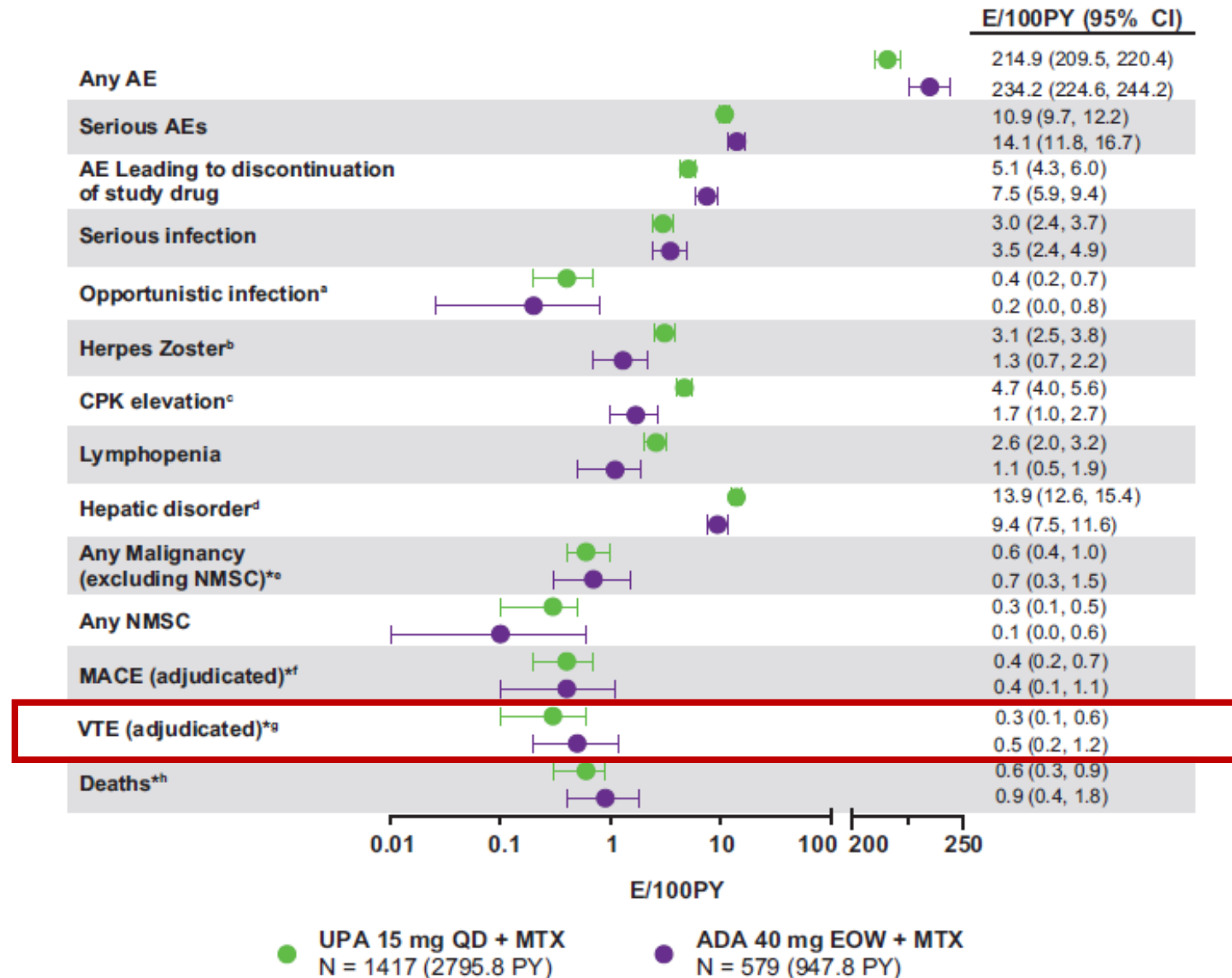
Cumulative incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the 9589 patients with incident RA as compared with the 95 776 non-RA subjects



Πόσο «πραγματικός» είναι ο κίνδυνος για VTE σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με JAK αναστολείς

Study	Year	Group	Size of study	Rate/1000 patient years	E/100 PYs
White [53]	2003	Normal population	From 6 major studies	1	0.1-0.4
Heit [54]	2015	Normal populations	From 11 major studies	1–2	
Holmqvist et al. [34]	2012	Controls	207,271 controls	2	
Choi et al. [35]	2013	Controls	95,776 controls	2	
Kim et al. [36]	2013	Controls	920,697 controls	3	
Ogdie et al. [41]	2017	Controls	1,225,571 controls	4	0.3-0.7
Bacani et al. [37]	2012	RA	813 cases	7	
Holmqvist et al. [34]	2012	RA	45,490 cases	6	
Choi et al. [35]	2013	RA	9589 cases	3	
Kim et al. [36]	2013	RA	92,827 cases	6	
Yusuf et al. [38]	2015	RA	70,768 RA cases	5	0.4-0.8
Kim et al. [42]	2015	RA biologics	5920 cases	5	
Ogdie et al. [41]	2017	RA DMARD	31,336 cases	8	
Kim et al. [42]	2015	RA methotrexate	17,614 cases	4	

Τα ποσοστά ΑΕ μεταξύ UPA and ADA ήταν παρόμοια (εκτός of HZ and CPK) Results from SELECT COMPARE (3 yrs)



The Great Debate on ACR 2020 Convergence

Janus Kinase Inhibitors Should Be Used Before Biologics After Methotrexate Failure in RA

Vibeke Strand, MD, MACR, FACP
Biopharmaceutical Consultant
Adjunct Clinical Professor, Division of Immunology/Rheumatology
Stanford University, Palo Alto CA

VS

Jak inhibitors should **NOT** be use
before anti-TNF therapies in RA

Michael E. Weinblatt, M.D.

John and Eileen Riedman Professor of Medicine, Harvard Medical School
Bruce and Joan Mickey Chair in Rheumatology
Brigham and Women's Hospital



BRIGHAM AND
WOMEN'S HOSPITAL



HARVARD
MEDICAL SCHOOL
TEACHING AFFILIATE

31% vs 69%

In Conclusion:

ACR
Convergence
Where Rheumatology Meets

- The JAK Inhibitor class is an exciting development for rheumatology and a broad variety of autoimmune diseases, and in RA they should be used early!
- Based on phase 3 RCTs, responses are better in progressively earlier disease duration, less treatment experienced patients
- Well established efficacy in RA; H2H comparisons w/ one TNFi indicate equivalent/better efficacy
- Convenience
- Short half-life; AEs can often resolve over short time-frame
- Risks identified: need for vaccination and careful history, attention to risk factors for VTEs, ATEs, surveillance for SIEs and malignancies

JAKs vs Anti-TNF Issues

- Colonic Perforations– Yes with Jaks not with anti-tnf
- Reproductive– OK with anti-tnf including breast feeding—not ok with jaks
- Lab monitoring- Yes with Jaks not with anti-tnf
- Dosing – daily with Jaks– weekly to every several months with anti-tnf
- DVT/PE?
- 22 years of clinical use and over 30 years of clinical data with anti-tnf
- Biosimilar Anti-tnf major cost savings!

Τελικά τι θα δώσουμε μετά τη μεθοτρεξάτη;

- **bDMARD** ή **JAK αναστολείς** (ίδιες δυνατότητες: πλέον σαφές σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες)
- Καλή «προετοιμασία» του ασθενούς (screening ασφάλειας)
- Σωστή «επιλογή» του ασθενούς (προηγούμενο ιστορικό – συννοσηρότητες)
- Επιλογή για γρήγορη ύφεση ή έστω χαμηλή ενεργότητα (μετράει στην πορεία)
- Επιλογή για μακροχρόνια παραμονή (drug adherence/compliance)
- Μονοθεραπεία και απογαλακτισμός
- Αποφυγή μόνιμων βλαβών (γρήγορη ύφεση → καλύτερη έκβαση)

- Η σωστή προετοιμασία οδηγεί σε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμβόλια)
- Λοιμώξεις όπως HBV, TBC δεν εμφανίζονται πλέον τόσο συχνά (EZ?)
- Η ύφεση είναι ο στόχος → η ύφεση οδηγεί σε χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων (απογαλακτισμός από DMARDs και κορτικοστεροειδή, «ισχυρότερο» ανοσοποιητικό)

✓ **Η αυξανόμενη χρήση των JAKinbs θα οδηγήσει στη διαχείριση της ασφάλειας τους όπως στους TNFa inh**

Евхаристия!



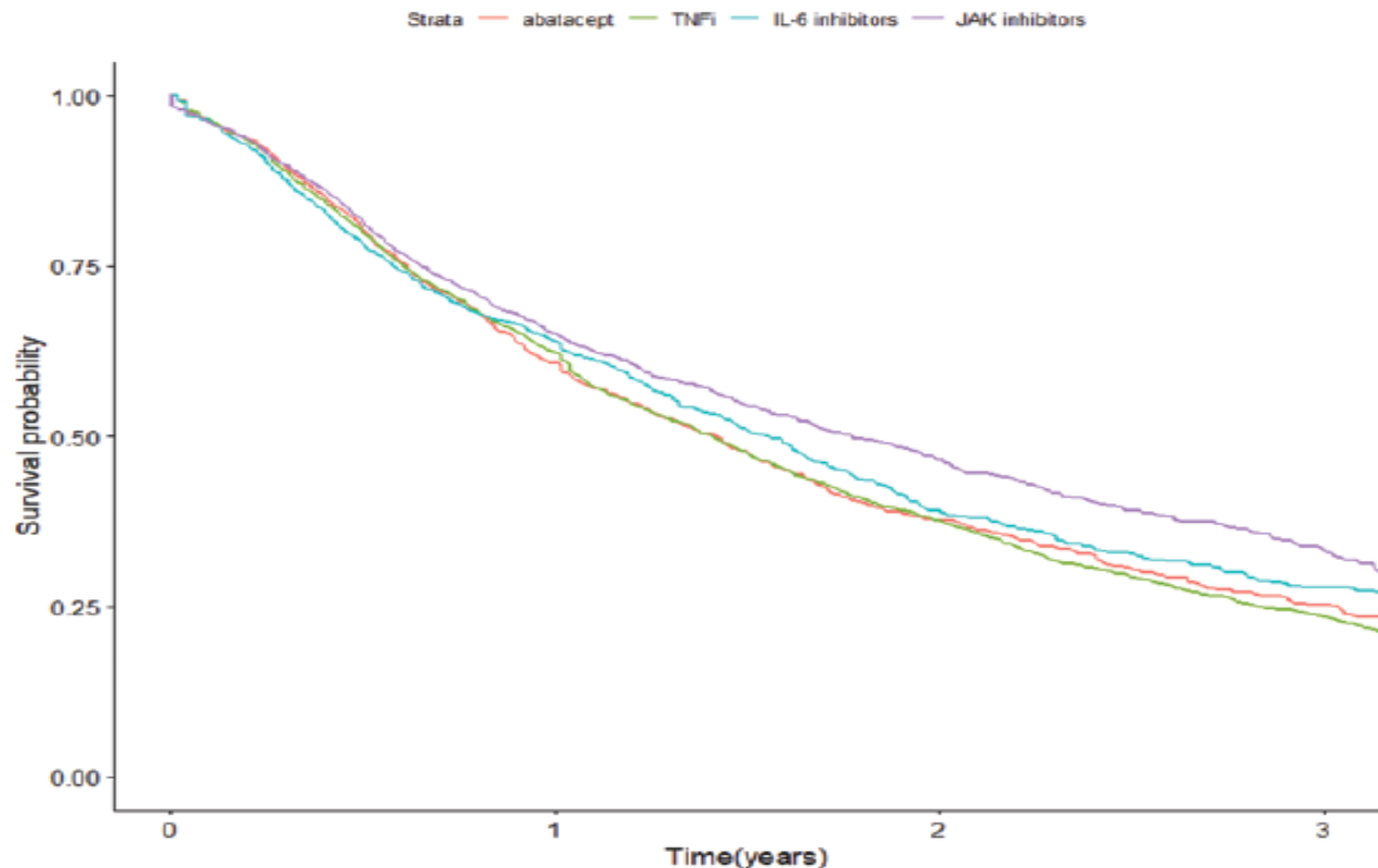
Μελέτη JAK-prot: Σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της παραμονής στη θεραπεία μεταξύ JAKi, TNFi, Abatacept, IL-6Ri

International Collaboration of RA Registries: Drug Discontinuation by Type of Treatment

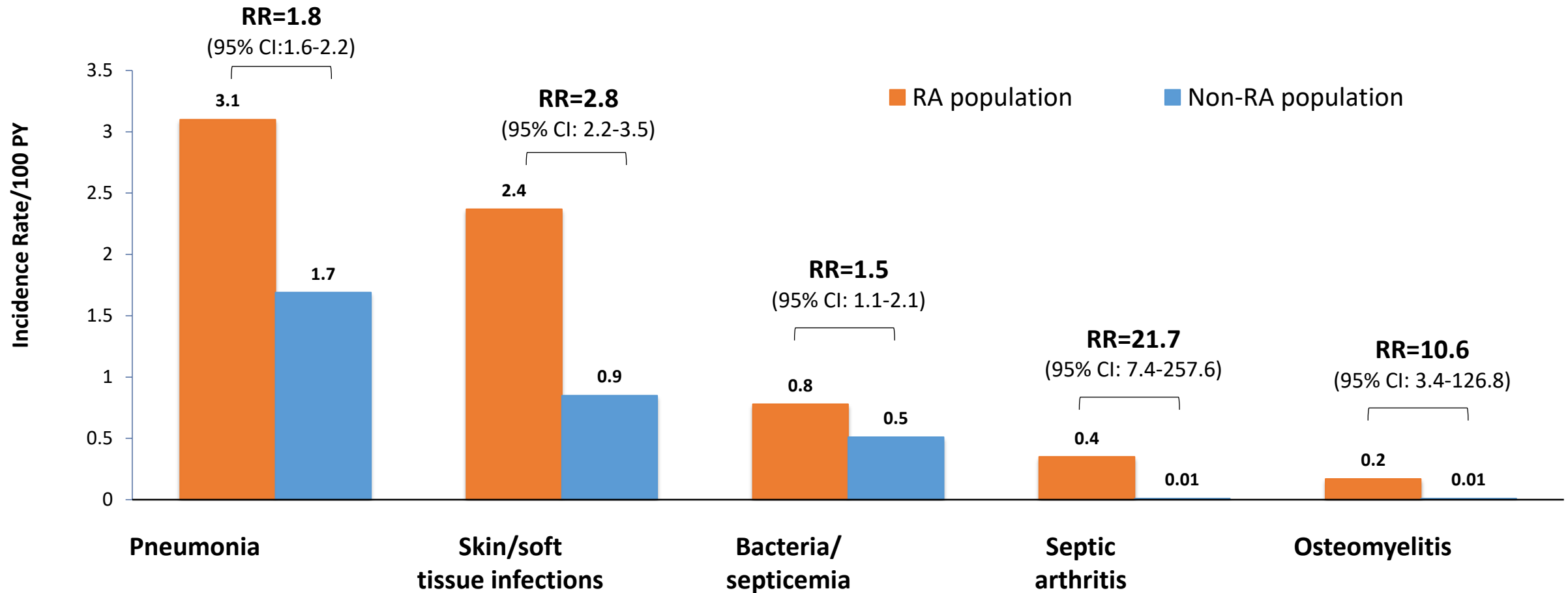
Table 1. Registers

Country, register	N	JAKi, n (%)
Austria, BIOREG*		
Belgium, TARDIS	6288	2113 (33.6)
Canada, RHUMADATA	528	114 (21.6)
Czech Republic, ATTRA	374	253 (67.6)
Denmark, DANBIO	4721	506 (10.7)
Finland, ROB-FIN	807	234 (29.0)
Germany, RABBIT*		
Italy, GISEA	757	250 (33.0)
Israel, I-RECORD	400	94 (23.5)
Netherlands, METEOR	1642	4 (0.2)
Norway, NOR-DMARD	507	99 (19.5)
Portugal, REUMA.PT	797	44 (5.5)
Romania, RRBR	593	328 (55.3)
Russia, ARBITER	526	483 (91.8)
Slovenia, BIORX.SI	583	146 (25.0)
Spain, BIOBADASER	781	139 (17.8)
Switzerland, SCQM	2956	796 (26.9)
Turkey, TURKBIO	2150	397 (18.5)
UK, BSRBR	1111	63 (5.7)

*Registers planning to participate in future studies but not included yet



Λοιμώξεις που απαιτούν νοσηλεία σε ασθενείς με ΡΑ



Σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με JAK αναστολείς

