



«Περίπτωση ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαβήτη και ιστορικό καπνίσματος».

Δορυφορικό Συμπόσιο Pfizer,
Σάββατο 18 Ιουνίου 2022



Ιωάννης Καλλιτσάκης
Ρευματολόγος

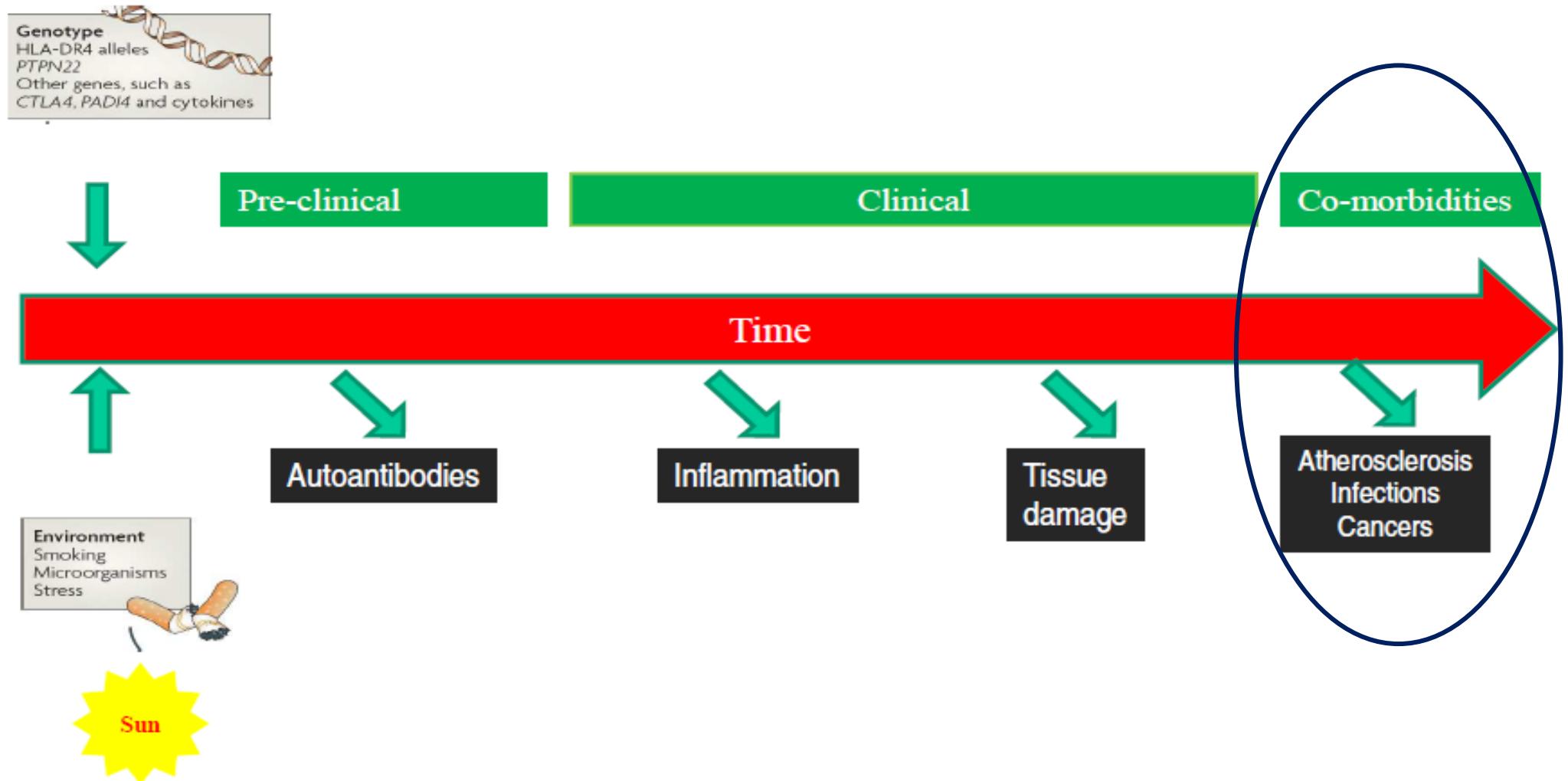
Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή ομιλητή από την εταιρεία **PFIZER**
- UCB
- GENESIS
- ABBVIE

«Η Pfizer έχει ελέγξει το περιεχόμενο ώστε να ανταποκρίνεται στις ειδικές προδιαγραφές της αλλά δεν έχει επιβεβαιώσει ότι οι βιβλιογραφικές παραπομπές έχουν παρατεθεί ορθά».

«Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέστε/συμβουλευτείτε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων» .

Evolution of autoimmune diseases



Έκβαση Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

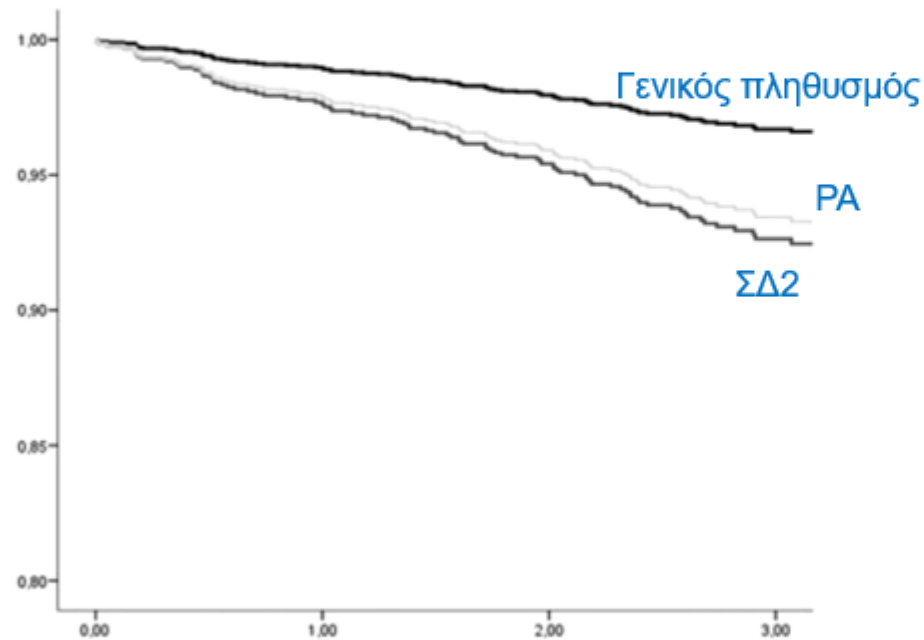
- Μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης.
 - ↑ Νοσηρότητα
 - ↑ Θνητότητα, συσχέτιση με την κλινική βαρύτητα της νόσου.
- Αυξημένος κίνδυνος για λοιμώξεις.
- Αυξημένος κίνδυνος για λέμφωμα.
- Αυξημένος κίνδυνος για **καρδιαγγειακά συμβάματα** (σχεδόν ισοδύναμα του ΣΔ).
- ↑ νοσηρότητα λόγω **εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας.**

58% των ασθενών με ΡΑ
έχουν ≥ 1 συν-νοσηρότητα,
και 25% έχουν ≥ 2

• Καρδιαγγειακή νόσος το κύριο αίτιο θανάτου σε ασθενείς με ΡΑ.

- Χ 2 ↑ καρδιακής προσβολής και ξαφνικού θανάτου.

Ασθενείς με ΡΑ έχουν 1.5–2 φορές αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο



- Βασική αιτία θνησιμότητας (40%)
- **Σχετικός κίνδυνος 1.45–2.00** για καρδιαγγειακά συμβάματα ή/και θάνατο
- «**Ισοδύναμο ΣΔ**»
- Στηθάγχη/ΟΕΜ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Meune C, et al. *Rheumatology*. 2009; 48(10):1309-13; Peters MJ, et al. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(11):1571-9; Agca R, et al. *J Rheumatol*. 2019 May 15. pii: jrheum.180726; Jagpal A, et al. *BMC Rheumatol*. 2018; 2:10

Ανθεκτική PA / D2T RA

EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

György Nagy ,^{1,2} Nadia M T Roodenrijs ,³ Paco M J Welsing,³
Melinda Kedves ,⁴ Attila Hamar ,⁵ Marlies C van der Goes,^{3,6} Alison Kent,⁷
Margot Bakkers,⁸ Polina Pchelnikova,⁸ Etienne Blaas,³ Ladislav Senolt,⁹
Zoltan Szekanecz ,⁵ Ernest H Choy ,¹⁰ Maxime Dougados,¹¹
Johannes WG Jacobs ,³ Rinie Geenen,¹² Johannes WJ Bijlsma ,³ Angela Zink,¹³
Daniel Aletaha ,¹⁴ Leonard Schoneveld,¹⁵ Piet van Riel,¹⁶ Sophie Dumas,¹⁷
Yeliz Prior ,¹⁸ Elena Nikiphorou ,^{19,20} Gianfranco Ferraccioli ,²¹
Georg Schett ,²² Kimme L Hyrich ,^{23,24} Ulf Mueller-Ladner,²⁵
Maya H Buch ,^{23,24,26} Iain B McInnes,²⁷ Désirée van der Heijde ,²⁸
Jacob M van Laar ,³

Ανθεκτική RA / D2T RA

Ορισμός

All three criteria need to be present in D2T RA:

1. Treatment according to EULAR recommendations and failure of $\geq$ two b/tsDMARDs (with different mechanisms of action)[†] after failing csDMARD therapy (unless contraindicated).[†]
2. Signs suggestive of active/progressive disease, defined as $\geq$ one of:
 - a. At least moderate disease activity (according to validated composite measures including joint counts, for example, DAS28-ESR >3.2 or CDAI >10).
 - b. Signs (including acute phase reactants and imaging) and/or symptoms suggestive of active disease (joint related or other).
 - c. Inability to taper glucocorticoid treatment (below 7.5 mg/day prednisone or equivalent).
 - d. Rapid radiographic progression (with or without signs of active disease).[‡]
 - e. Well-controlled disease according to above standards, but still having RA symptoms that are causing a reduction in quality of life.
3. The management of signs and/or symptoms is perceived as problematic by the rheumatologist and/or the patient.

Περίπτωση ασθενούς

- Άντρας 58 ετών
- ✓ ΑΥ, ΥΛ
- ✓ ΣΔ-II υπό δισκία
- ✓ 37 pack years



ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ-2018

DAS28 (έναρξης : 7) / προσβολή μεγάλων αρθρώσεων (ύγρ αρθρος γονάτων)

HAQ έναρξης : 0.5

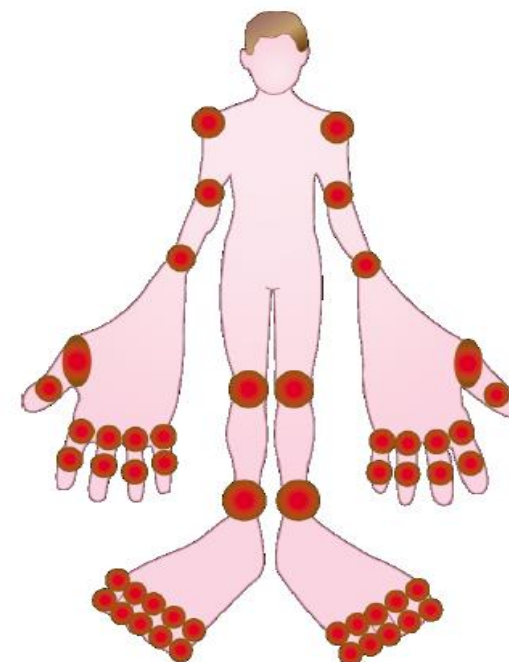
➤ METHOTREXATE MONOTHERAPY, 15 mg po με αύξηση στα 20 mg sc στους 3 μήνες.

Εργαστηριακά

	2018	2019
CRP	15 mg/dl	10 mg/dl
TKE	80 mm 1 ^η ώρα	50 1 ^η ώρα
RF	158	
ACPA	350	
WBC	14.000/μL	12.000/μL
HbA1c	8.3 %	

Περίπτωση ασθενούς

- 5 μήνες : νοσηλεία για RTI
- Επιδείνωση της κλινικής εικόνας με ύγραρθρο γονάτων / παρακεντήσεις.
 - HAQ : I
- Ανθεκτική PA , πολλαπλές συννοσηρότητες → **# STEP UP.**
 - **ETANERCEPT 50 mg /Wk + MTX 20 mg**
 - 3 μήνες με ETN : πρωτογενής αστοχία .
 - DAS 28 : 6,45
 - Switch σε **ABATACEPT / MTX 20 mg**
 - **Καλή ανταπόκριση στους 6 μήνες / DAS 28 : 4,8**

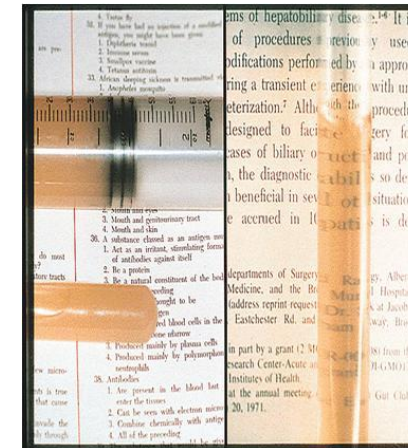
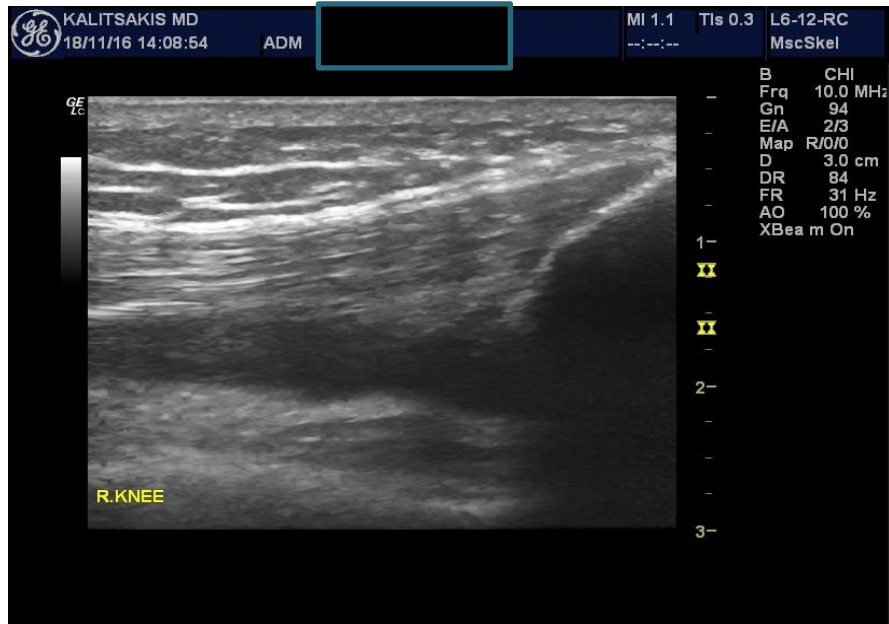


Εργαστηριακά

	2018	2019	2020
CRP	15 mg/dl	10 mg/dl	12 mg/dl
TKE	80 mm 1 ^η ώρα	50 1 ^η ώρα	52 1 ^η ώρα
RF	158		
ACPA	350		
WBC	14.000/μL	12.000/μL	11.000/μL
HbA1c	8.3%		7.2%

Περίπτωση ασθενούς

- 2^{ος} 2020 : TIA
- Ρευματολογική εκτίμηση
 - DAS 28 : 5.8 με ύγραρθρο γονάτων / 11.000 εμπύρηνια κύτταρα στο αρθρικό υγρό.



↓GFR → Stop methotrexate

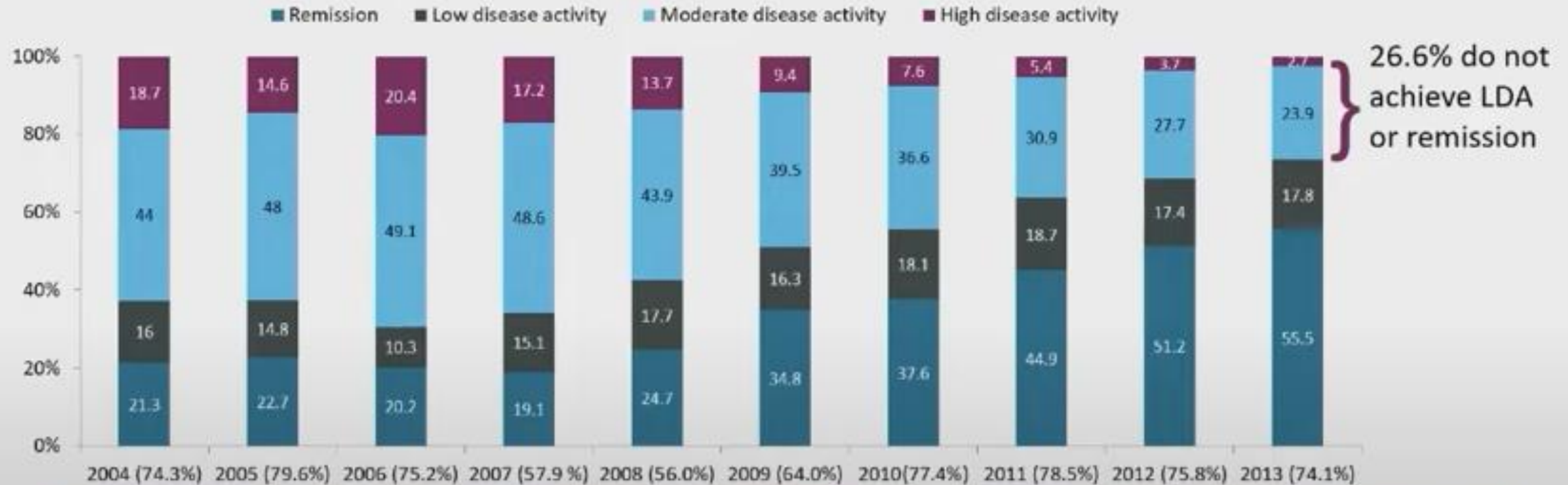
Περίπτωση ασθενούς

- Ασθενής ♂ 58 ετών , με πολλαπλές συνοσηρότητες και I MACE
- **D2T RA**, **υψηλό HAQ**
- 2 τάξεις bDMARDs + MTX
- Επιλογή τρίτου παράγοντα ως **μονοθεραπεία.**



Not enough patients are achieving treatment goals

Percentage of patients with RA according to disease activity measured by DAS28 criteria¹



On a daily basis clinicians see patients who are not achieving treatment goals despite advancement in current interventions¹

DAS, disease activity score; LDA, low disease activity.

1. Haugeberg G, et al. *Arthritis Res Ther* 2015;17:219.

Περίπτωση ασθενούς

- 2ος anti-TNF ; (Πρωτογενής αστοχία σε ETN)
- RITUXIMAB ; (Μειονεκτήματα ως μονοθεραπεία)
- IL-6 inhibitor ;
- JAK αναστολέας ;

Ο ασθενής ενημερώθηκε για τα δεδομένα κι επέλεξε την από του στόματος θεραπεία με ,
❖ **TOFACITINIB 5 mg**

Table 2 The 2016 EULAR updated recommendations

Overarching principles

- | | |
|---|--|
| A | Treatment of patients with RA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist |
| B | Treatment decisions are based on disease activity and other patient factors, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues |
| C | Rheumatologists are the specialists who should primarily care for patients with RA |
| D | RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist |

Η μέτρια/σοβαρή ενεργότητα PA αυξάνει το CVD risk

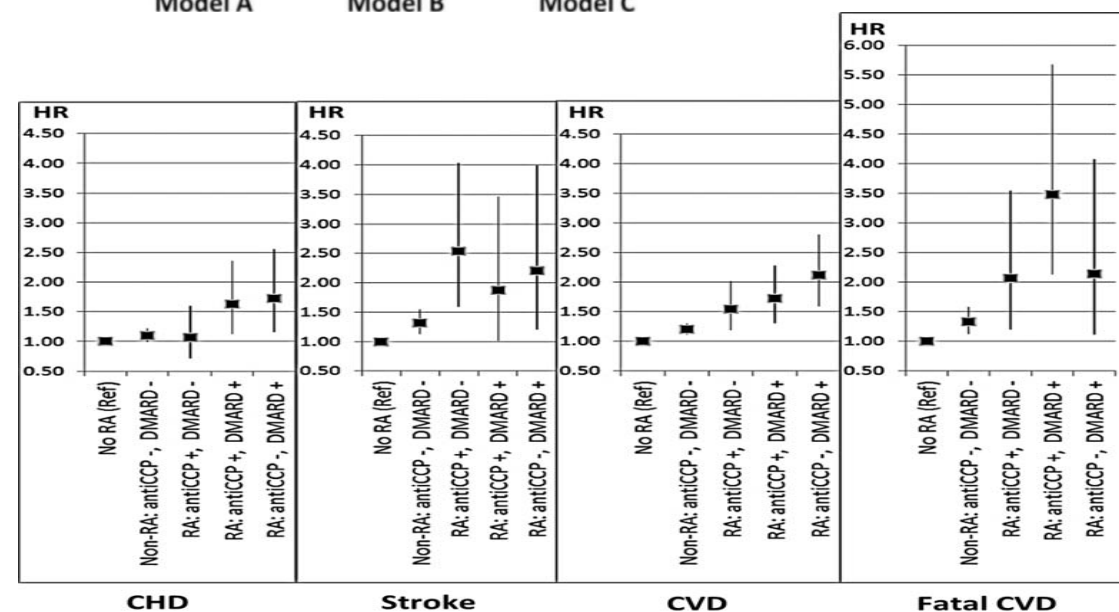
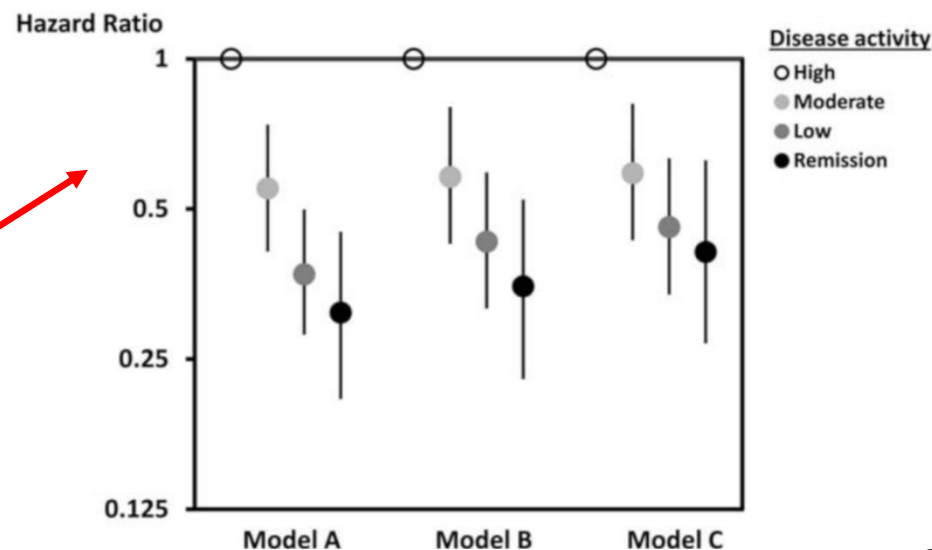
Box 2 | RA factors associated with increased CVD risk

- Disease duration
- Baseline and cumulative CRP levels
- Extra-articular disease
- Rheumatoid factor or ACPA positivity
- Disability (as measured by Health Assessment Questionnaire)

Abbreviations: ACPA, anti-citrullinated peptide antibody; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; RA, rheumatoid arthritis.

Disease activity

RF / anti-CCP+

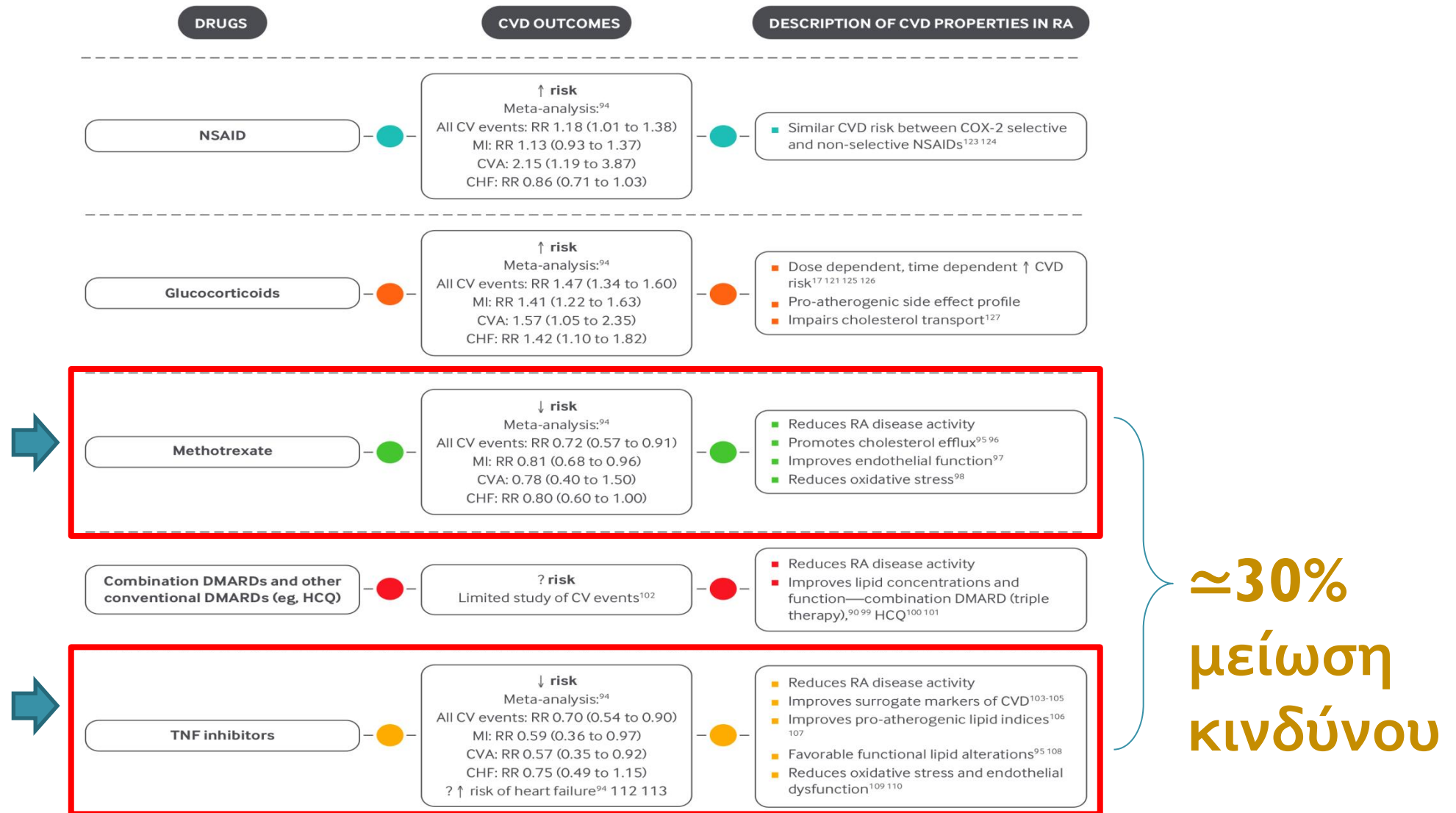


Solomon DH, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(6):1449-55

Karpouzas GA, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019. doi: 10.1002/art.41122

Mackey RH, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 2311-22

Μείωση της φλεγμονής RA με MTX και b DMARDs σχετίζεται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο



Αντί-TNF και στεφανιαία νόσος: Μελέτες παρατήρησης

- ✓ Η συχνότητα εμφάνισης εμφραγμάτων δεν αυξάνει με τους αντι-TNF παράγοντες
- Η συχνότητα εμφάνισης 1^{ου} ΕΜ ελαττώνεται ($\approx 60\%$) σε ασθενείς που απαντούν στα αντι-TNF συγκριτικά με τους μη απαντητές

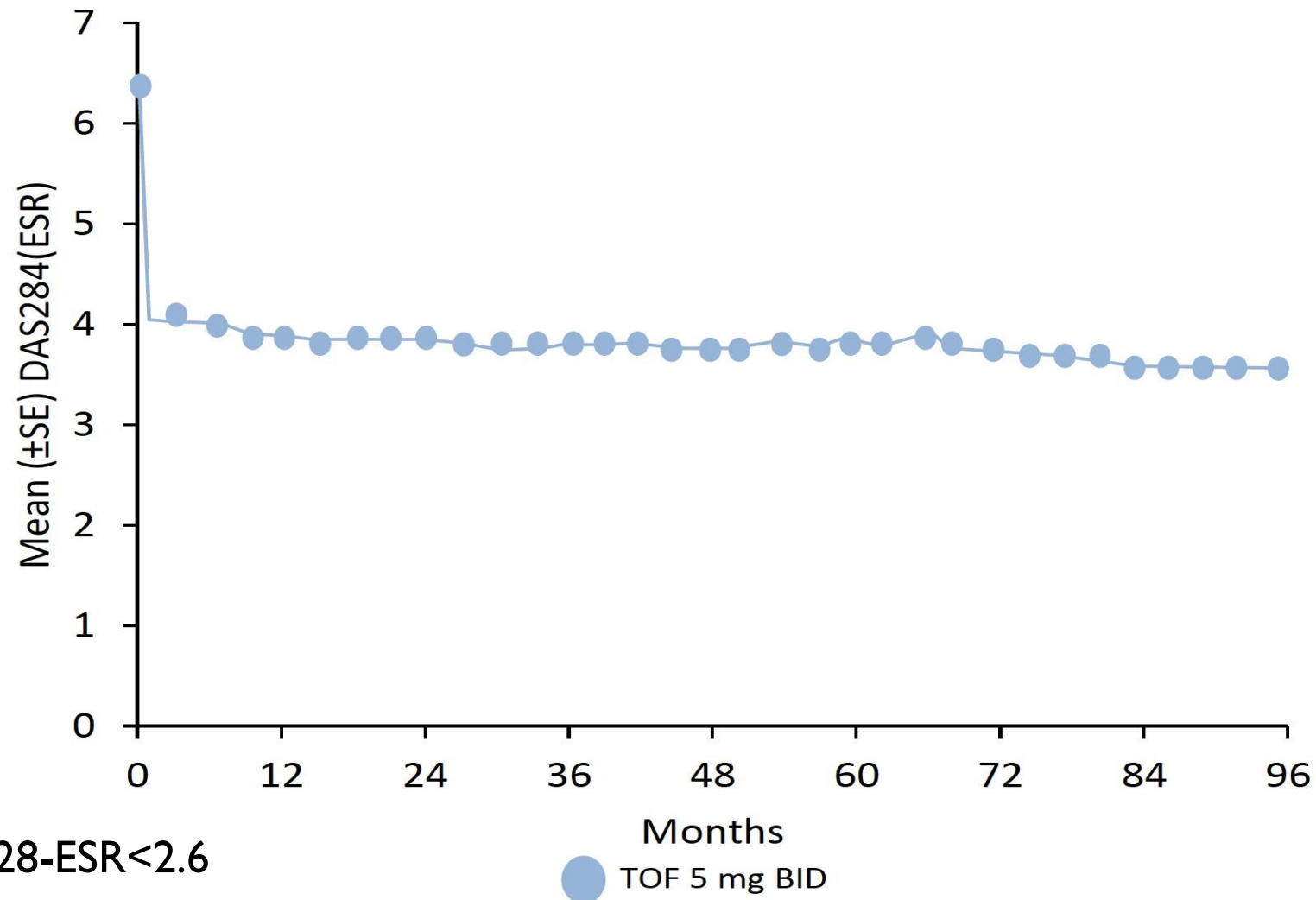
8,670 RA/anti-TNF and 2,170/DMARDs

Incidence rates of verified first MI in DMARD-treated and anti-TNF-treated patients						
	All patients		Male patients		Female patients	
	DMARD (n = 2,170)	Anti-TNF α (n = 8,659)	DMARD (n = 615)	Anti-TNF α (n = 2,072)	DMARD (n = 1,555)	Anti-TNF α (n = 6,587)
Incidence rate ratio, multivariate analysis†	Referent	1.44 (0.56–3.67)	Referent	0.96 (0.26–3.55)	Referent	2.07 (0.62–6.88)

Incidence rates of verified first MI in nonresponders and responders to anti-TNF treatment

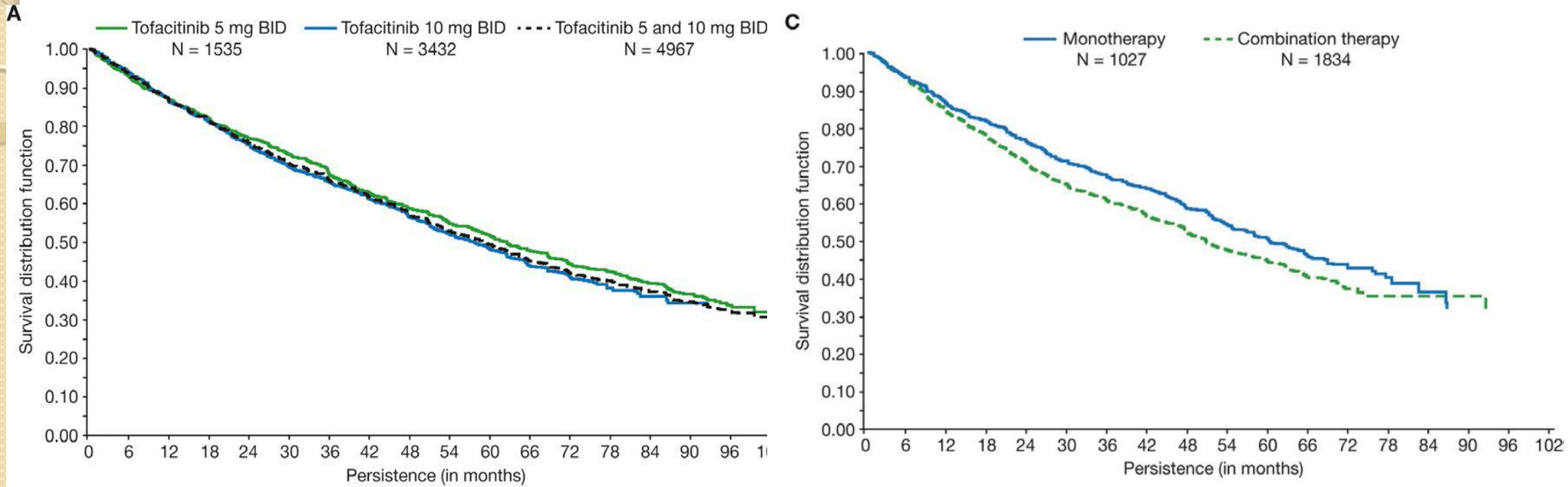
	Nonresponders (n = 1,638)	Responders (n = 5,877)
Rate of MIs per 1,000 person-years (95% CI)	9.4 (5.5–15.0)	3.5 (2.5–4.9)
Incidence rate ratio by sex, multivariate analysis†		
Male patients	Referent	0.31 (0.12–0.81)
Female patients	Referent	0.46 (0.20–1.06)

Mean DAS28-4(ESR) decreased at Month 1 but remained consistent over time
Remission * was observed in 24.7% of patients with all TOFACITINIB at Month 96



*DAS28-ESR<2.6

Persistence of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-Label, Long-Term Extension Studies up to 9.5 Years



Kaplan-Meier drug survival estimates for all tofacitinib-treated patients (A); patients receiving tofacitinib 5 mg BID monotherapy versus combination therapy (B). Persistence/drug survival was defined as the difference between the end-of-study date and first tofacitinib dose date + 1 day. Ongoing patients were censored at the cut-off date (March 2 2017 for ORAL Sequel; April 24 2014 for Study A3921041). LTE completers were censored at the end-of-study date. Data include all patients who entered the LTE. BID = twice daily; LTE = long-term extension.

2-year and 5-year survival rates were 75.5% and 49.4% and similar for patients on monotherapy and combination therapy with csDMARDs

Tofacitinib Safety: ORAL Sequel LTE study for up to 9.5 years (N=4481, PY=16,291)

	Combination therapy (with background csDMARD) IR (95% CI [n/N])			Monotherapy IR (95% CI [n])			All patients IR (95% CI [n])		
	Tofacitinib, 5 mg BID	Tofacitinib, 10 mg BID	All Tofacitinib	Tofacitinib, 5 mg BID	Tofacitinib, 10 mg BID	All Tofacitinib	Tofacitinib, 5 mg BID	Tofacitinib, 10 mg BID	All Tofacitinib
Total Patient-years	–	–	–	–	–	–	4683	11,608	16,291
Death IR (CI 95%) [n,N]	–	–	0.27 (0.17, 0.40) [23/2464]	–	–	0.37 (0.22, 0.59) [18/1298]	–	–	0.26 (0.19, 0.36)
AE Leading to Perm DC IR (CI 95%) [n,N]	–	–	7.73 (7.15, 8.35) [656/2464]	–	–	5.88 (5.21, 6.61) [279/1298]	–	–	6.78 (6.39, 7.20) [1120/4481]
Malignancy (ex NMSC) IR (CI 95%) [n,N]	1.0 (0.7, 1.5) [25/630]	0.8 (0.6, 1.0) [48]	0.9 (0.7, 1.1) [73/2464]	0.8 (0.4, 1.4) [10/305]	0.9 (0.6, 1.3) [31/993]	0.9 (0.6, 1.2) [41/1298]	0.8 (0.6, 1.1) [38/1123]	0.8 (0.7, 1.0) [100/3358]	0.8 (0.7, 1.0) [138/4481]
Composite MACE IR (CI 95%) [n,N]	0.5 (0.3, 0.9) [11/572]	0.5 (0.3, 0.7) [29/1834]	0.5 (0.4, 0.7) [40/2406]	0.5 (0.2, 1.1) [6/289]	0.2 (0.1, 0.4) [6/993]	0.3 (0.1, 0.4) [12/1282]	0.5 (0.3, 0.7) [20/1046]	0.4 (0.3, 0.5) [42/3358]	0.4 (0.3, 0.5) [62/4404]
Serious Infection IR (CI 95%) [n,N]	1.9 (1.4, 2.5) [46/630]	3.0 (2.6, 3.5) [184/1834]	2.7 (2.4, 3.1) [230/2464]	2.1 (1.4, 3.0) [27/305]	2.3 (1.9, 2.9) [81/993]	2.3 (1.9, 2.7) [81/1298]	1.9 (1.6, 2.4) [91/1123]	2.6 (2.3, 2.9) [304/3358]	2.4 (2.2, 2.6) [395/4481]
Herpes Zoster IR (CI 95%) [n,N]	2.2 (1.7, 2.9) [52/630]	4.1 (3.6, 4.7) [233/1834]	3.6 (3.2, 4.0) [285/2464]	2.4 (1.6, 3.5) [29/305]	2.3 (1.8, 2.9) [77/993]	2.4 (1.9, 2.8) [106/1298]	2.3 (2.3, 3.3) [120/1123]	3.7 (3.4, 4.1) [406/3358]	3.4 (3.2, 3.7) [526/4481]

US CORRONA RA registry: Rates of AEs in RA patients receiving tofacitinib or bDMARDs-5 years data

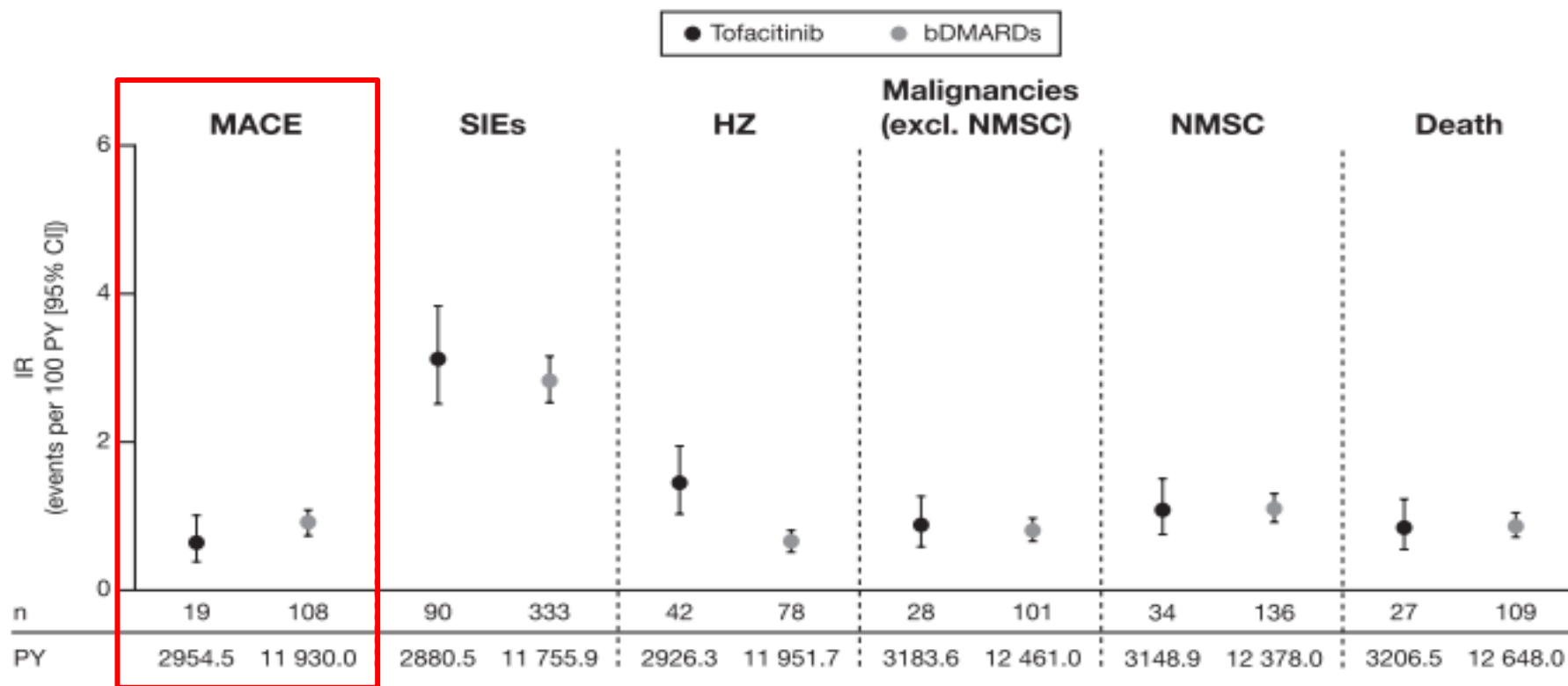


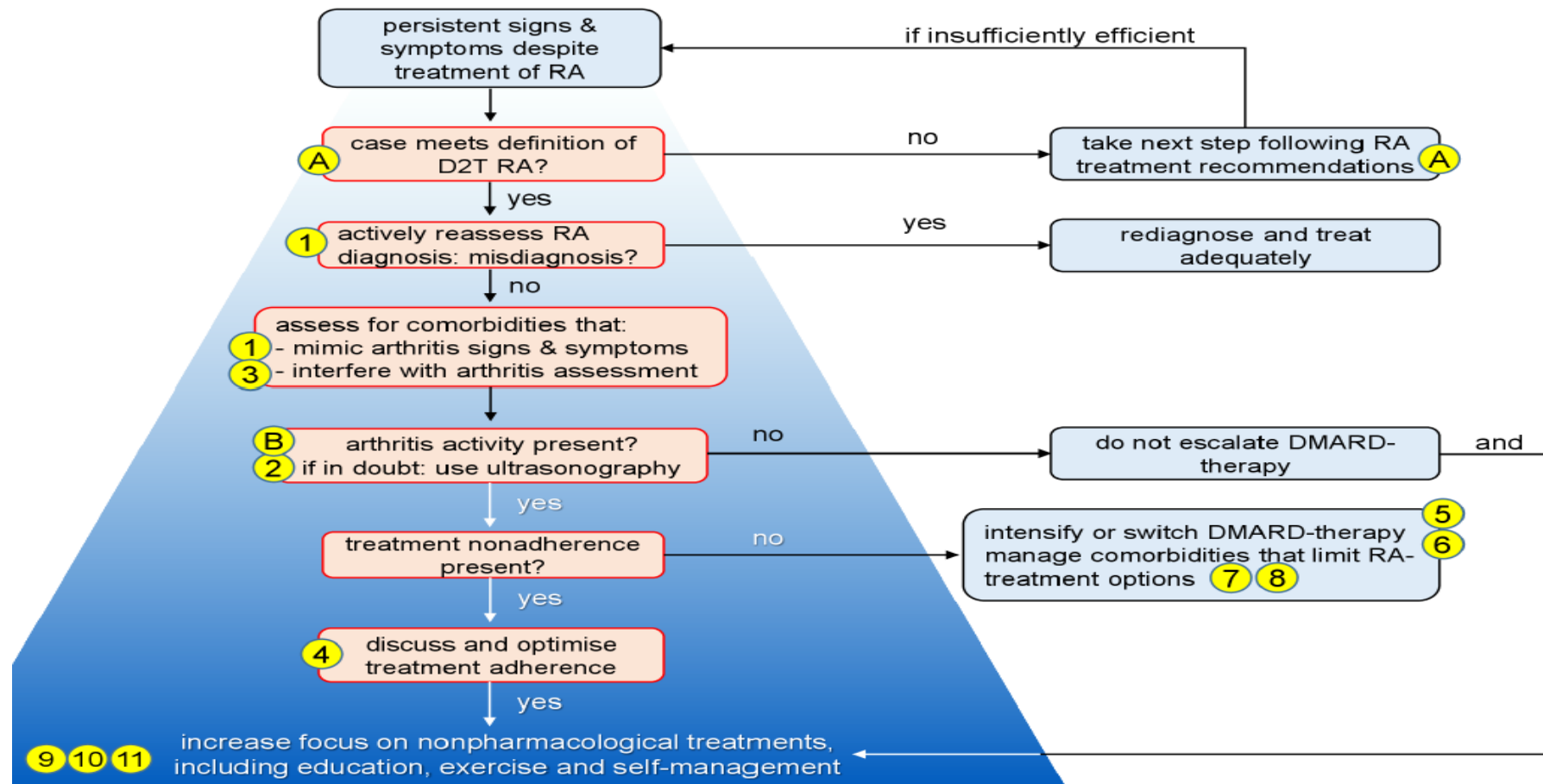
Figure 2. Incidence rates (IRs; number of first events/100 patient-years [PY]) of outcomes in the propensity score-trimmed population. IRs were based on different definitions of the risk window for outcomes with acute onset (major cardiovascular adverse events [MACE], serious infection events [SIEs], and herpes zoster [HZ]) or latent onset (malignancies and death). Tofacitinib initiators primarily received tofacitinib 5 mg twice daily. bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; CI, confidence interval; NMSC, nonmelanoma skin cancer.

bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; IR, incidence rate; MACE, major adverse cardiac event; MTX, methotrexate; HZ, herpes zoster; NMSC, non melanoma skin cancer

PS, propensity score; RA, rheumatoid arthritis; SIE, serious infection event. *Includes HZ events

Kremer JM, et al. ACR open rheumatology | Feb 2021: Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry doi.org/10.1002/acr2.11232

Θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης D2T RA



Περίπτωση ασθενούς – πορεία νόσου

- 2022

- **DAS28** : **4,1** , ικανοποιητική ανταπόκριση χωρίς προσβολή μεγάλων αρθρώσεων.
- Βελτίωση λειτουργικότητας, **HAQ** : **0,5** . Ακολουθεί πρόγραμμα φυσικοθεραπείας για ενδυνάμωση τετρακεφάλων.
- Απουσία καρδιαγγειακού συμβάματος.
- 2020-2022 : 2 επεισόδια RTI χωρίς νοσηλεία.

➤ **Έλεγχος φλεγμονής – Βελτίωση γλυκαιμικού προφίλ.**

Εργαστηριακά

	2018	2019	2020	2022
CRP	15 mg/dl	10 mg/dl	12 mg/dl	6 mg/dl
TKE	80 mm 1 ^η ώρα	50 1 ^η ώρα	52 1 ^η ώρα	43 1 ^η ώρα
RF	158			
ACPA	350			
WBC	14,000/μL	12,000/L	11000/μL	8000/μL
HbA1c	8.3 %		7.2 %	6.8 %

Συμπεράσματα

- Η αναστολή των JAK όπως εκφράζεται από τη χρήση του **TOFACITINIB** προσφέρει μια ακόμα ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα (και στο δύσκολο φάσμα της D2T RA).
- Η αποτελεσματικότητα δεν χάνεται σε **μονοθεραπεία** με **Tofacitinib**.
- Τα δεδομένα των μελετών επεκτείνονται και στην καθημερινή κλινική πράξη μέσα από τα **registries** με μεγάλο αριθμό ασθενών.
 - ✓ Η παραμονή στη θεραπεία στην δετία με τον ασθενή σε ύφεση ή LDA είναι στο 24% & 46,8 % αντίστοιχα.
 - ✓ Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών είναι συγκρίσιμη με όλες τις τάξεις των bDMARDs.
- Έλεγχος παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και λοιμώξεις.
 - Ο έλεγχος του φλεγμονώδους φορτίου της νόσου παραμένει ο στόχος της θεραπείας μας (και στις περιπτώσεις D2T RA patients...)
 - Επαγρύπνηση στις ηλικίες > 65 ετών.

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ...

