

# «Ξεκαθαρίζοντας το τοπίο των βιολογικών θεραπειών»

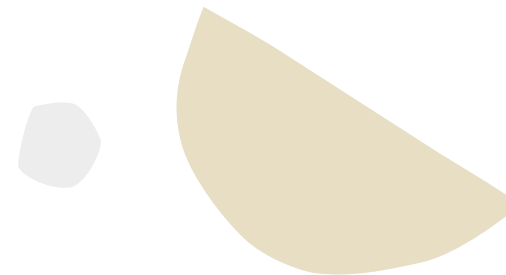


- **Νέστορας Αυγουστίδης , Επιμελητής Α΄**

Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ

- **Νικόλαος Κούγκας,Επιμελητής Α΄**

Δ΄ Π/Θ Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης



# Σύγκρουση συμφερόντων

Για την σημερινή ομιλία θα υπάρχει τιμητική αμοιβή από την εταιρία GENESIS

# Ερωτήματα



- Συζητούμε ακόμα για τους anti-TNF-α παράγοντες;

## *Γιατί συζητάμε ακόμη για τους αντι-TNF-α παράγοντες;*

- have revolutionized the therapy of immune mediated inflammatory diseases (IMIDs)
- anti-TNFs remain the cornerstone of their treatment.
- a large body of additional knowledge has accumulated whereas new indications have been added.



## Γιατί συζητάμε ακόμη για τους αντι-TNF-α παράγοντες;

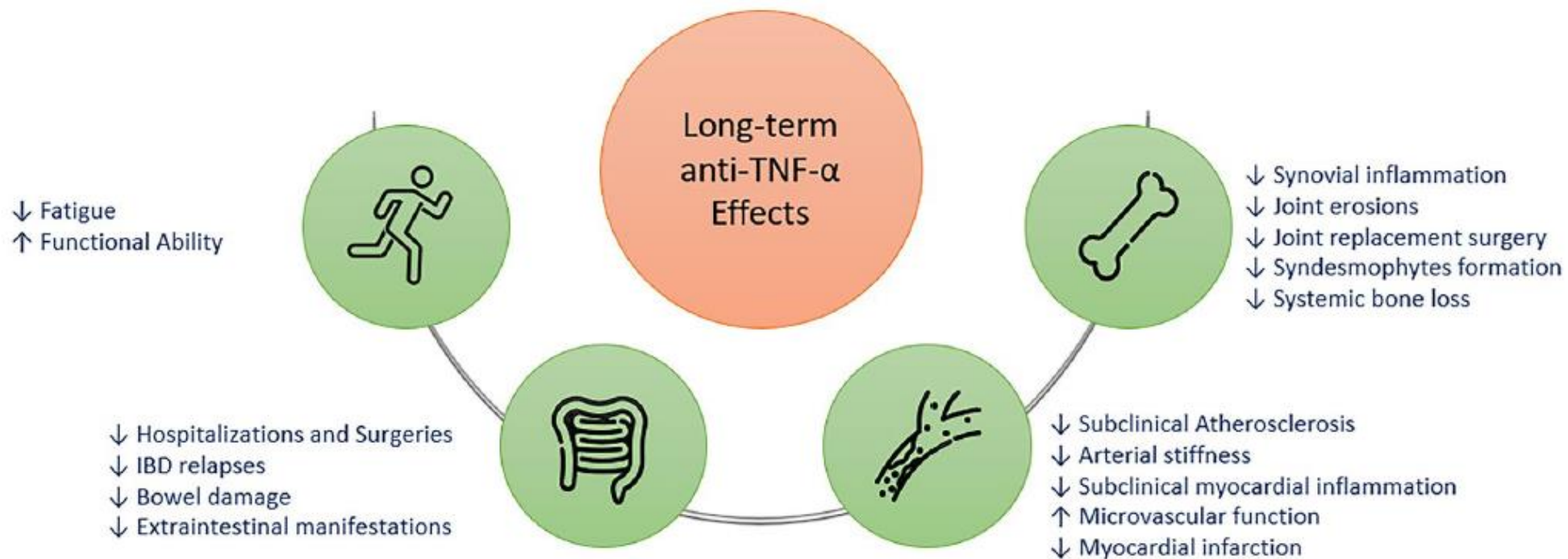
- Real-world data on millions of patients
- It is now clear that anti-TNFs alter the physical course of inflammatory arthritis and inflammatory bowel disease
- decline in the number of surgeries for disease-related complications
- while anti-TNFs improve morbidity and mortality, acting beneficially also on cardiovascular comorbidities.



## Γιατί συζητάμε ακόμη για τους αντι-TNF-α παράγοντες;

- no new safety signals emerged
- anti-TNF-α safety in pregnancy was confirmed
- the use of biosimilars was associated with cost reductions making anti-TNFs more widely available.
- moreover, the current implementation of the “treat-to-target” approach and treatment de-escalation strategies of IMiDs were based on anti-TNFs





**Fig. 2** *Long-term beneficial effects of anti-TNFs.* Beneficial effects of anti-TNFs in bones, joints, intestine and cardiovascular system. IBD: Inflammatory bowel disease

## Νεότερες θεραπευτικές επιλογές

- JAK inhibitors
- IL 23 inhibitors
- IL 17 A/F inhibitor

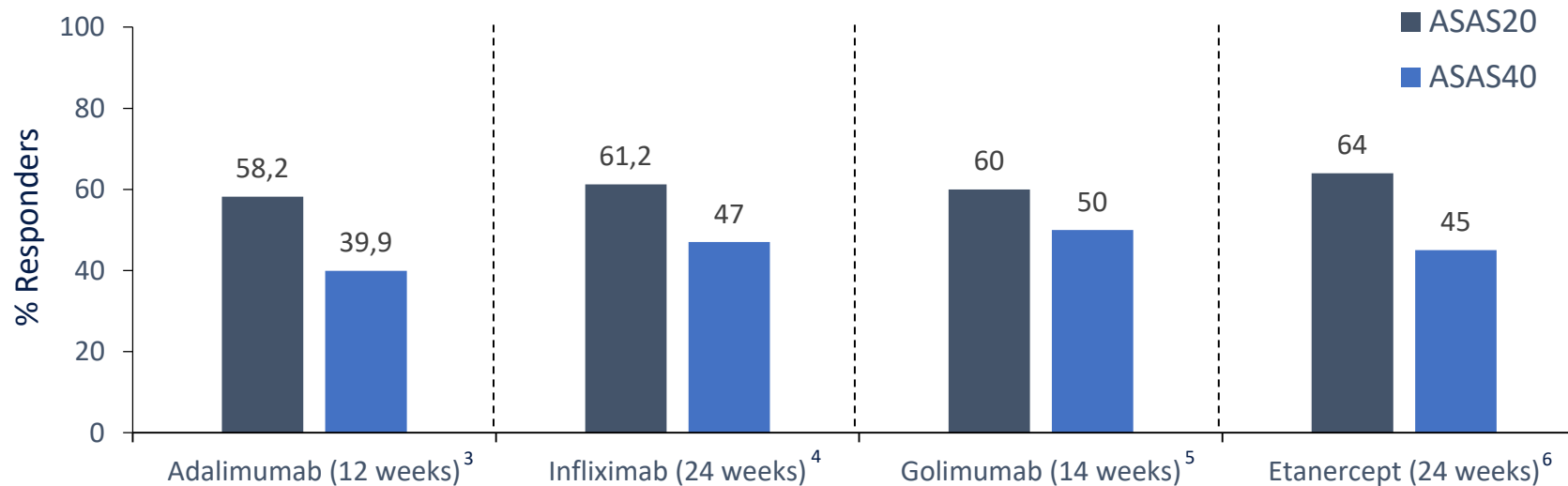




# Many patients do not respond to initial TNFi therapy

TNFis are recommended for patients with active axSpA with insufficient response or intolerance to NSAIDs<sup>1,2</sup>

## Proportions of patients receiving initial TNFi treatment achieving ASAS20 or ASAS40 response<sup>3-6</sup>



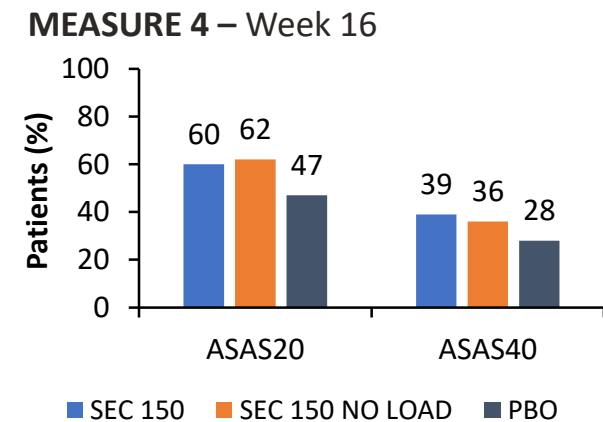
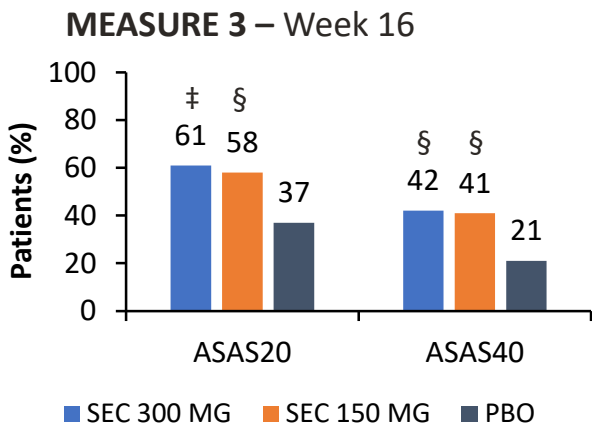
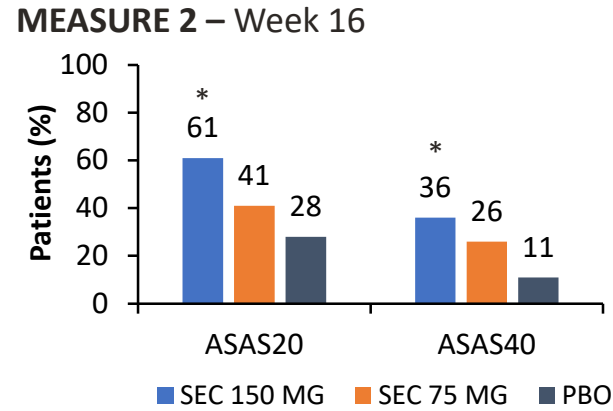
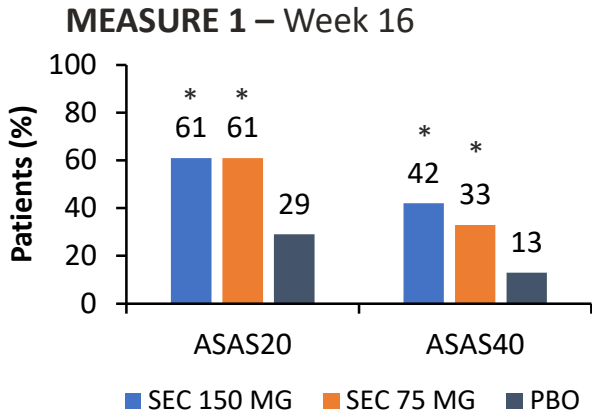
- Up to ~40% of patients fail to respond to initial TNFi therapy<sup>7</sup>
- Only up to half of patients achieve the more stringent ASAS40 response<sup>3-6</sup>

•Head-to-head comparisons should not be made across different trials. **Adalimumab (ATLAS)**:<sup>3</sup> Phase 3, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study (N=315), with a 5-year open-label extension (N=311) in patients with AS who had NSAID-IR; **Infliximab (ASSERT)**:<sup>4</sup> Multicenter, randomized, placebo-controlled study in patients with AS (N=201); **Golimumab (GO-RAISE)**:<sup>5</sup> Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with active AS and were NSAID-IR or DMARD-IR (N=356); **Etanercept (16.0040)**:<sup>6</sup> A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of adults with moderate to severe active AS (N=277). ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; axSpA, axial spondyloarthritis; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

1. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2017;76:978-991;
2. Ward MM et al. Arthritis Care Res 2019;71:1285-1299;
3. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136-2146;
4. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:582-591;
5. Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402-3412;
6. Davis JC et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-1562;
7. Strand V et al. J Clin Rheumatol 2017;23:383-391.

# IL-17 inhibitors: secukinumab and ixekizumab in axial SpA

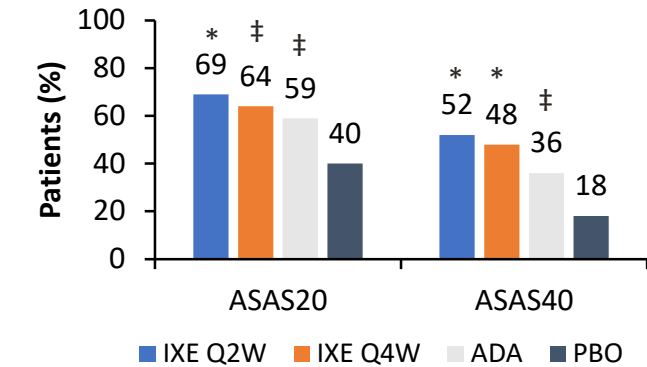
## Secukinumab<sup>a</sup>



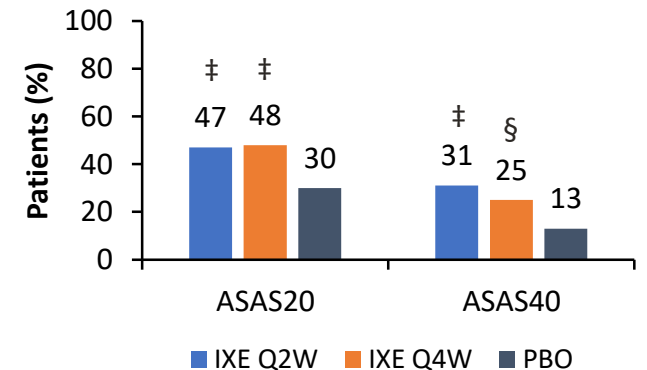
- Up to ~40% of patients fail to respond to initial IL-17i therapy
- Only ~40% of patients achieve the more stringent ASAS40 response

## Ixekizumab

### COAST-V (TNFi-naïve) – Week 16



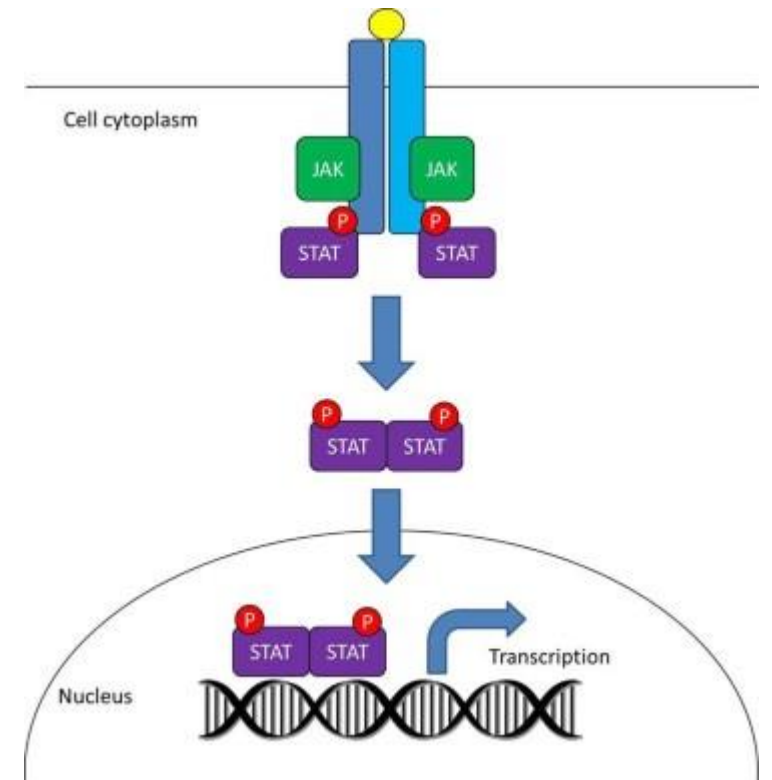
### COAST-W (TNFi experienced) – Week 16



ADA, adalimumab; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; axSpA, axial spondyloarthritis; IL, interleukin; IL-17i, IL-17 inhibitor; IXE, ixekizumab; PBO, placebo; SEC, secukinumab; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor  
\*p<0.001, ‡p<0.01, §p<0.05, for the comparison with placebo. \*Approximately 26% of the patients in the MEASURE 1, 39% in the MEASURE 2, 23% in the MEASURE 3 and 28% in the MEASURE 4 study had a history of TNFi therapy

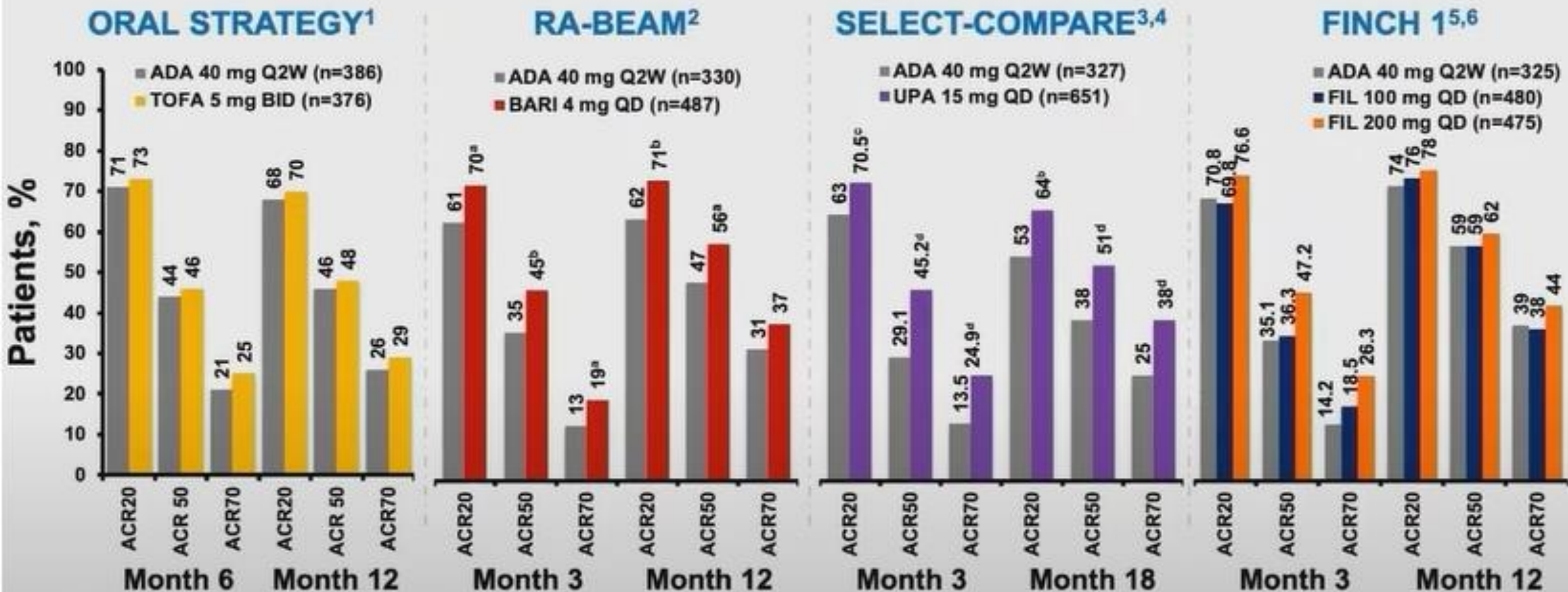
# Janus Kinase Inhibitors

- Tofacitinib (AS, RA, PsA)
- Upadacitinib (Axial SpA, RA, PsA)
- Baricitinib (RA)
- Filgotinib (RA)



# ACR Responses across H2H JAKinibs studies

## JAKi+MTX vs ADA+MTX in MTX-IR ACR Response Rates



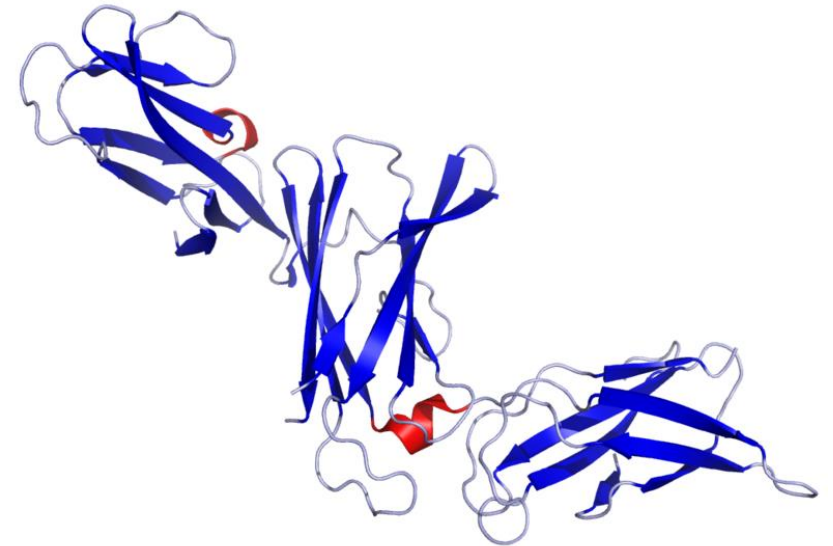
<sup>a</sup>P≤0.05 vs ADA; <sup>b</sup>P≤0.01; <sup>c</sup>P<0.05 vs ADA; <sup>d</sup>P≤0.001 vs ADA. ADA, adalimumab; JAKi, JAK inhibitor.

1. Fleischmann R, et al. *Lancet*. 2017;390(10093):457-468; 2. Taylor PC, et al. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-662; 3. Fleischmann R, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10).

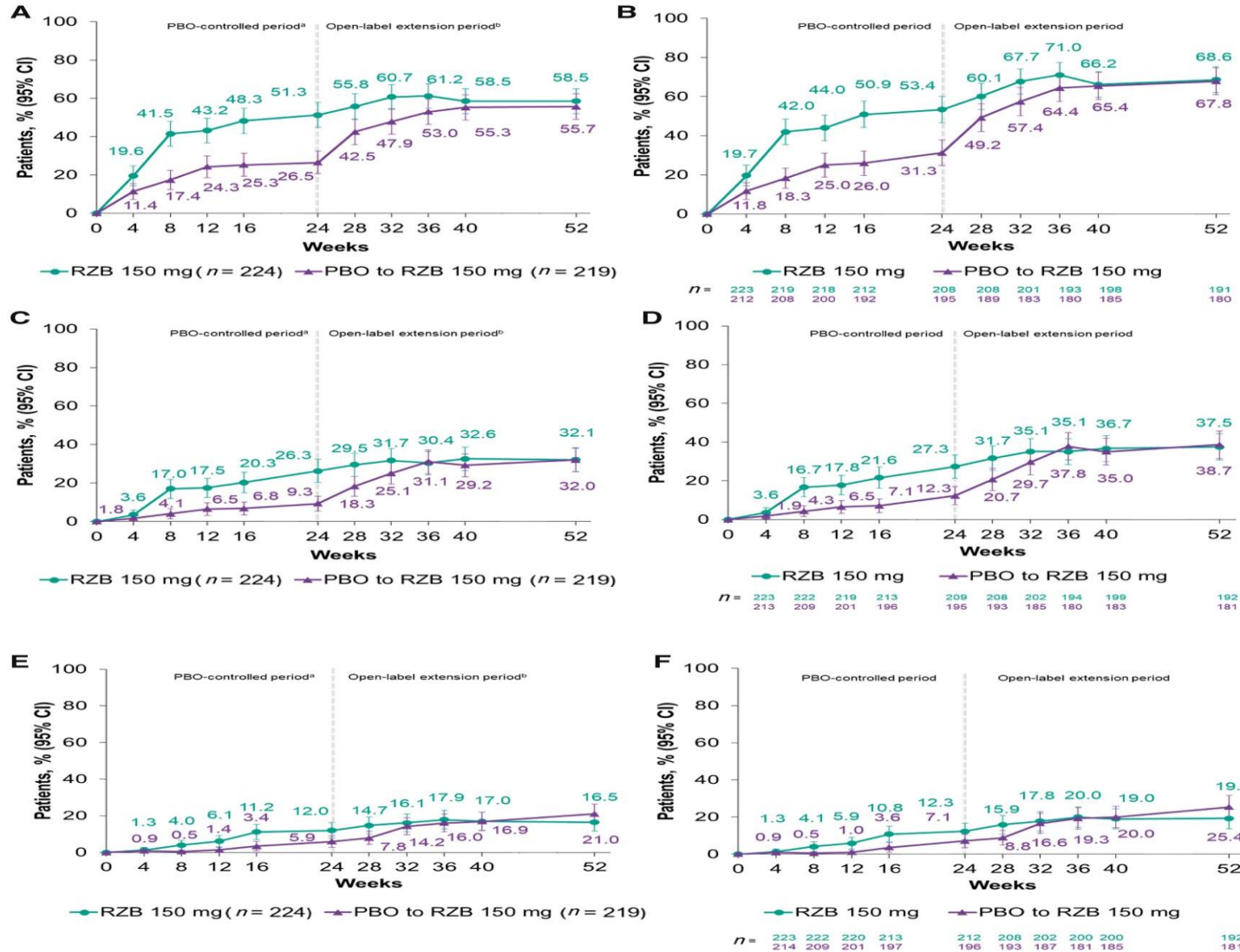
Abstract 890; 4. Fleischmann R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(suppl 1). Abstract THU0201; 5. Combe B, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10). Abstract 506; 6. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(suppl 1). Abstract THU0198.

# IL-23 inhibitors

- Risankizumab (PsA)
- Guselkumab (PsA)



# Risankizumab-KEEPsAKE 2 trial (BDMARD-IR)

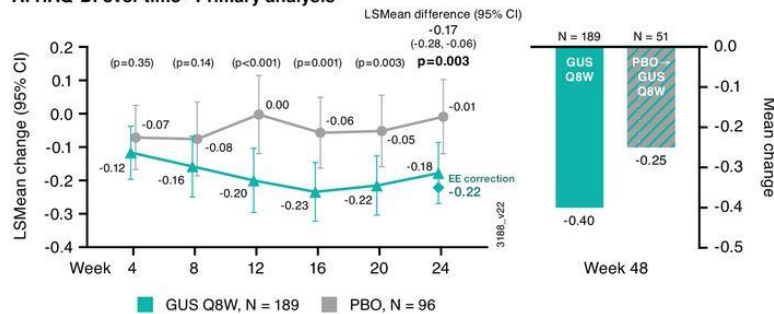


**Figure 1.** ACR responses over time. ACR20 (NRI-C/NRI) (A), ACR20 (AO) (B), ACR50 (NRI-C/NRI) (C), ACR50 (AO) (D), ACR70 ...

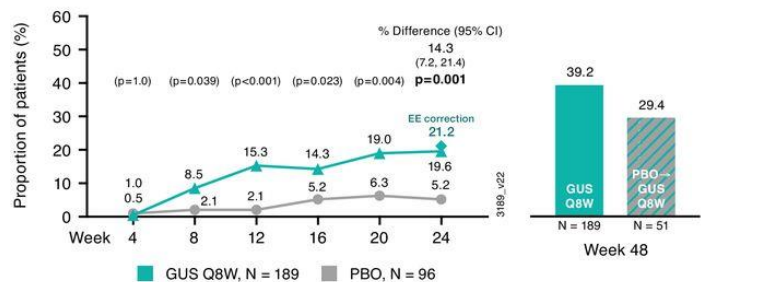


# Guselkumab-COSMOS study (BDMARD-IR)

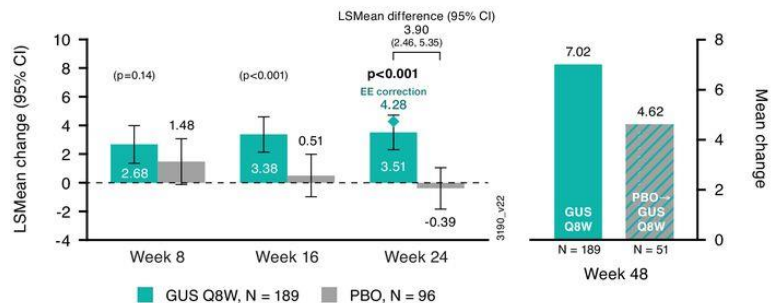
## A. HAQ-DI over time - Primary analysis



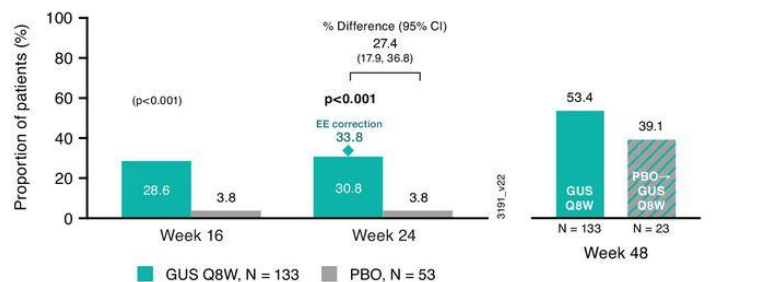
## B. ACR 50 over time - Primary analysis



## C. SF-36 PCS over time - Primary analysis



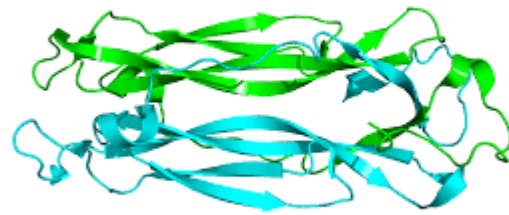
## D. PASI 100 over time - Primary analysis



**Key secondary outcomes through week 48 of COSMOS. Primary analysis through week 24 and post hoc NRI analysis at week 48 of LSmean change and mean change in HAQ-DI score (A), ACR50 response (B), LSmean change and mean change in SF-36 PCS score (C), and PASI100 response (D).**

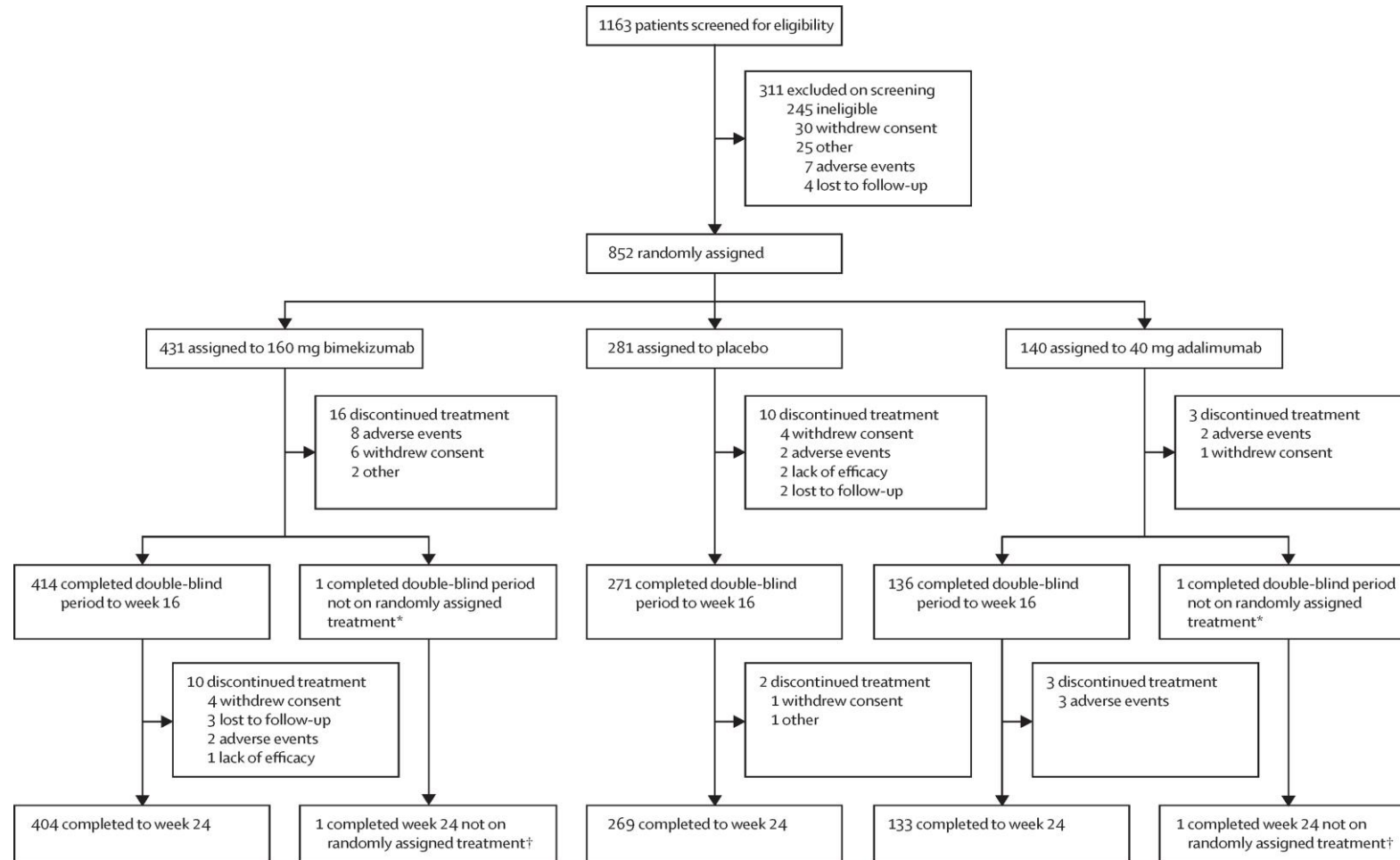
# IL-17A/F inhibitor

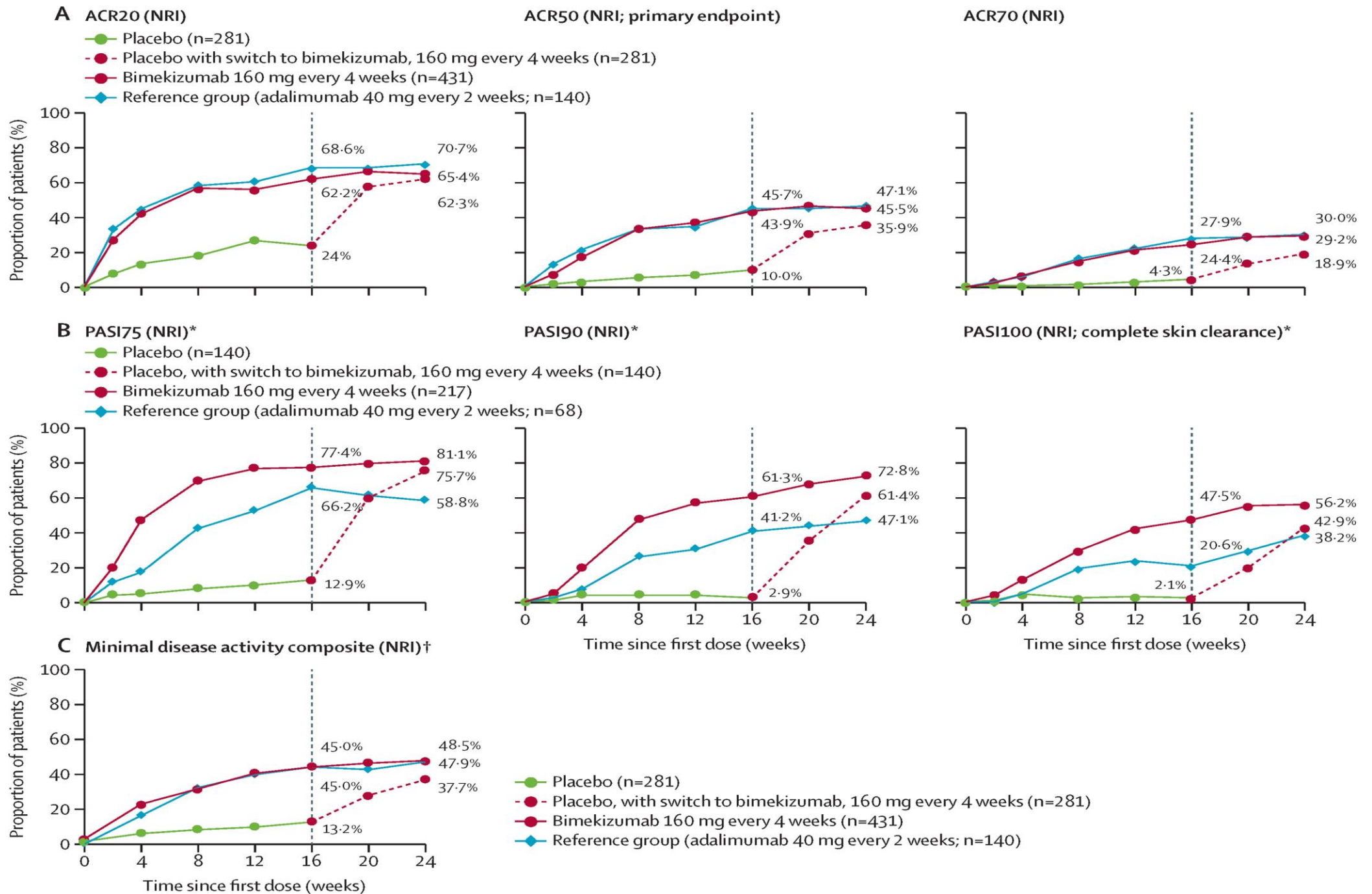
- Bimekizumab (PsA, Axial SpA)





# BE optimal trial



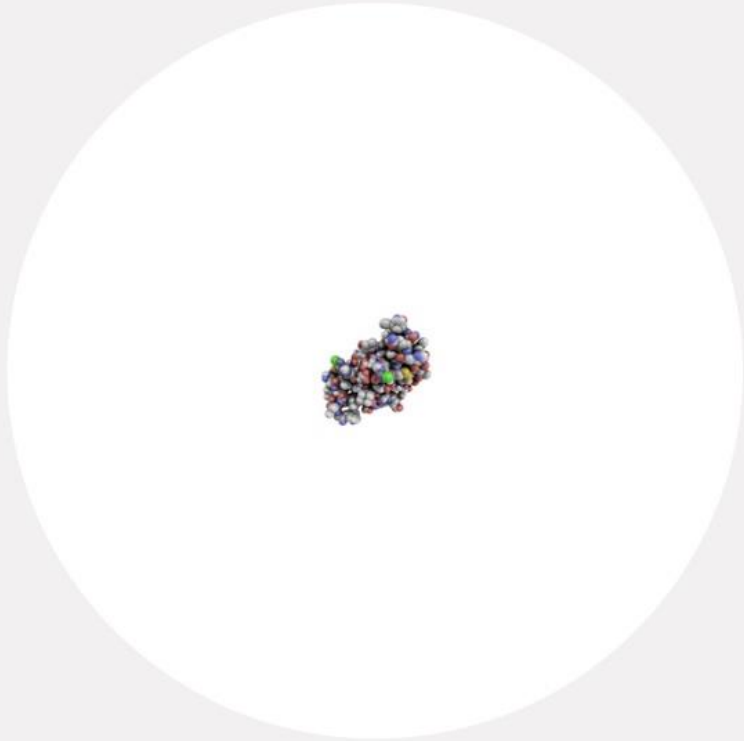


# Ερωτήματα

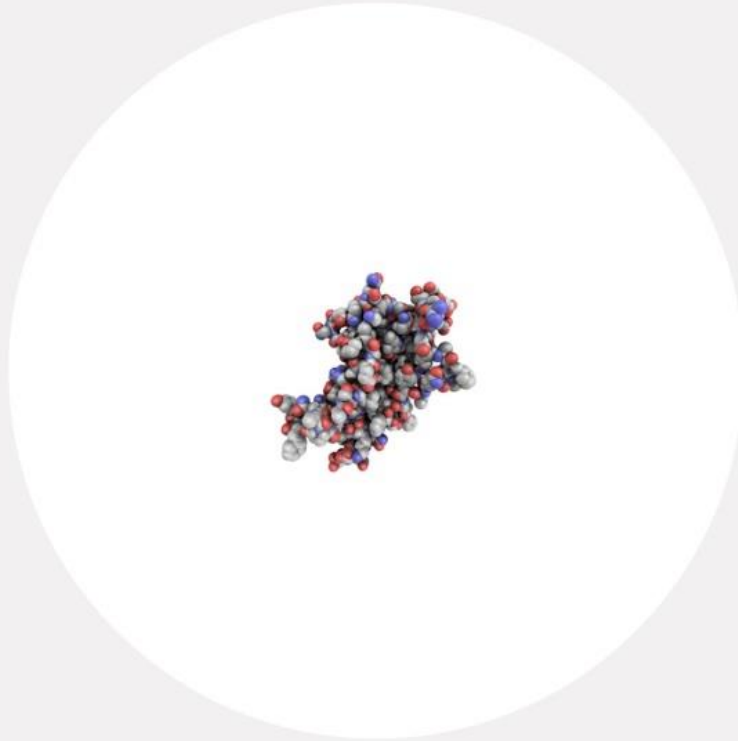


- Ποια είναι η θέση των βιομοειδών στους θεραπευτικούς αλγορίθμους των φλεγμονωδών αρθριτίδων

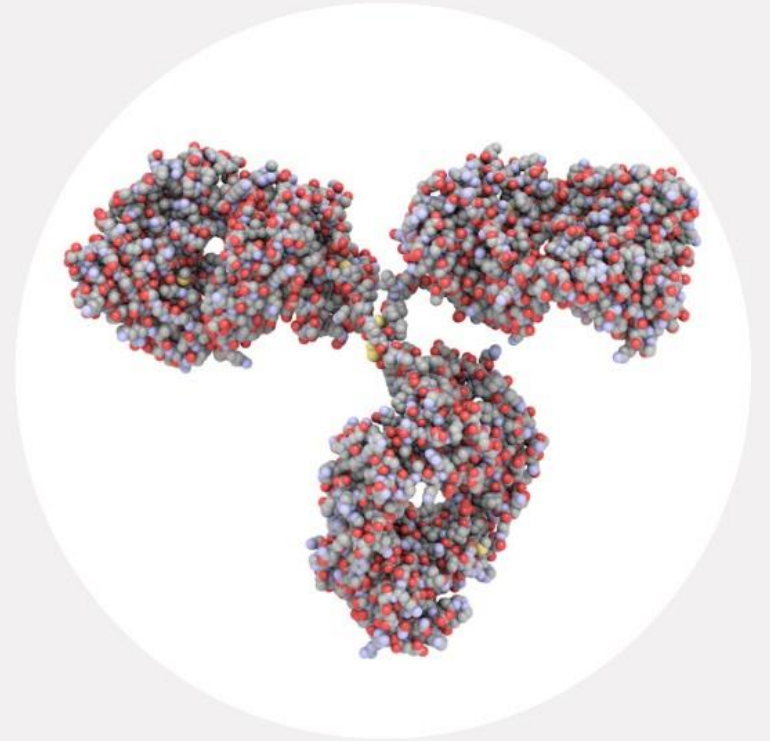
**Σχήμα 1.** Παραδείγματα τύπων πρωτεϊνών σε εγκεκριμένα στην ΕΕ βιολογικά φάρμακα



**Ινσουλίνη**  
5,808 dalton



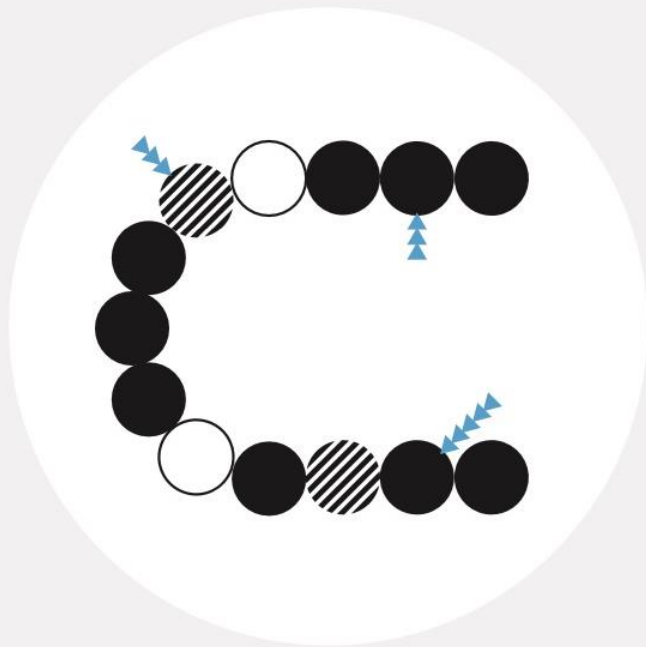
**Αυξητική ορμόνη**  
22,000 dalton



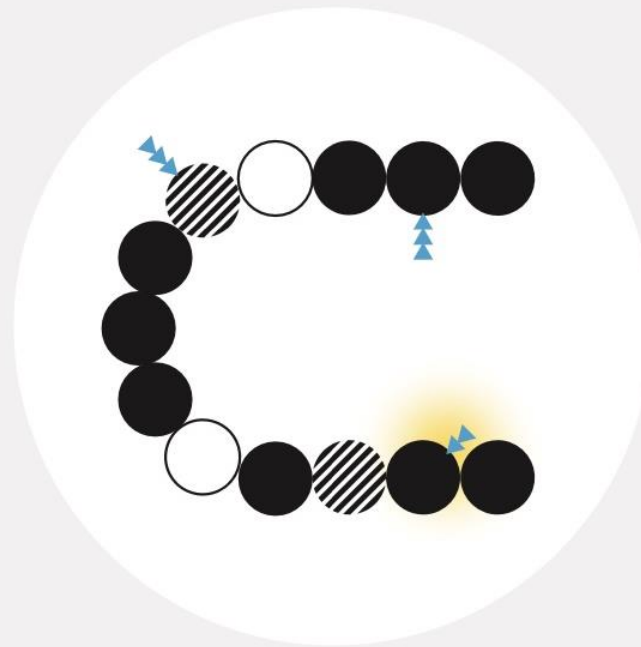
**Μονοκλωνικό αντίσωμα**  
150,000 dalton

## Σχήμα 2. Παράδειγμα μεταβλητότητας μεταξύ διαφορετικών παρτίδων ενός βιολογικού προϊόντος

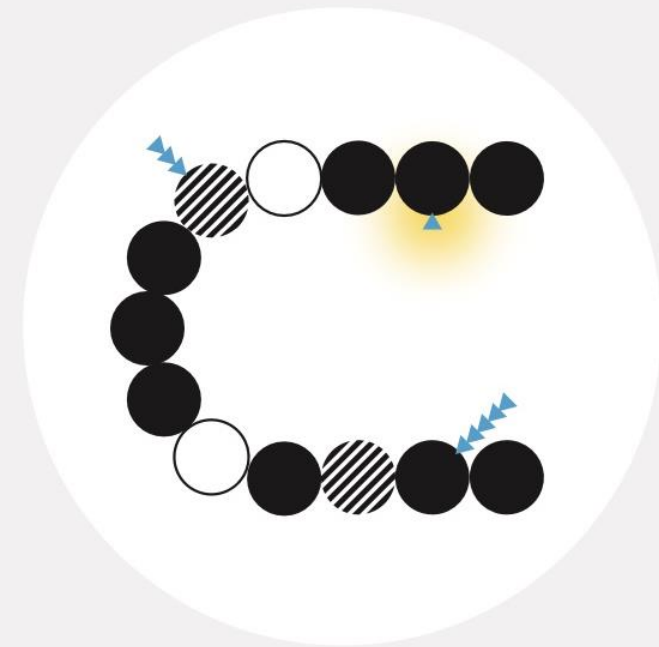
Οι διαδοχικές παρτίδες του ίδιου βιολογικού φαρμάκου μπορεί να εμφανίσουν μικρό βαθμό μεταβλητότητας (κίτρινη σκιά) εντός των αποδεκτών τιμών, για παράδειγμα στη γλυκοζυλίωση (μόρια σακχάρου προσδεμένα στην πρωτεΐνη που απεικονίζονται με μικρά μπλε τρίγωνα). Η αλληλουχία αμινοξέων (που απεικονίζεται με κύκλους) και η βιολογική δραστηριότητα της πρωτεΐνης παραμένουν ίδιες σε όλες τις παρτίδες, ακόμη και όταν υπάρχουν ελάχιστονες διαφορές στις αλυσίδες σακχάρου.



Παρτίδα 1



Παρτίδα 2



Παρτίδα 3

## Variability is in the nature of glycoproteins

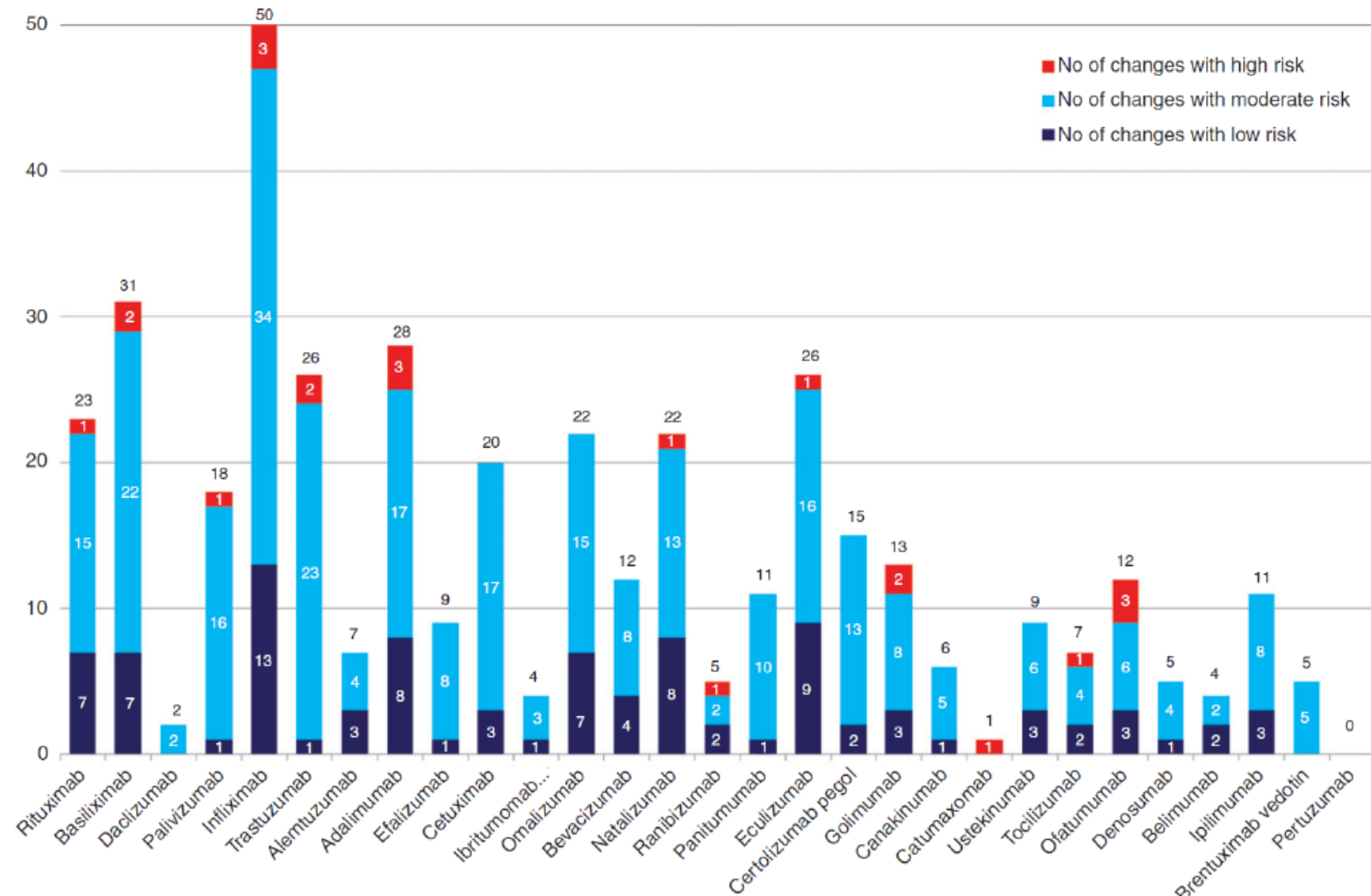
### Batch-to-batch variations

- Non-identity is a normal principle in glycosylated proteins
- **No batch of any biologic is “identical” to the other batches**
- Variability is natural even in the human body and usually not problematic

### Manufacturing changes

- Manufacturing changes are made frequently
- Differences in attributes often larger than batch-to-batch variability
- **Such changes are stringently controlled by regulators and approved only if they do NOT lead to clinically meaningful differences**

## Changes in the manufacturing process after originator approval

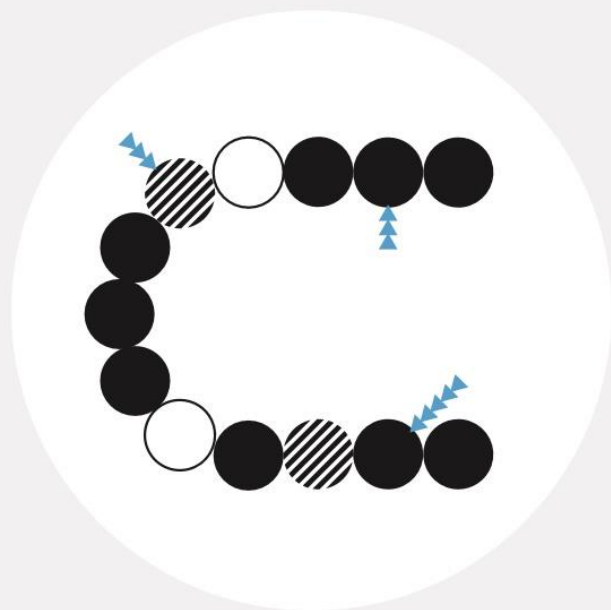


1. Weise et al. *Blood* 2012;120:5111-5117  
 2. Schiestl et al. *Nat Biotech* 2011; 29:310-312  
 3. Schneider *Ann Rheum Dis* 2013;72(3) 315-318

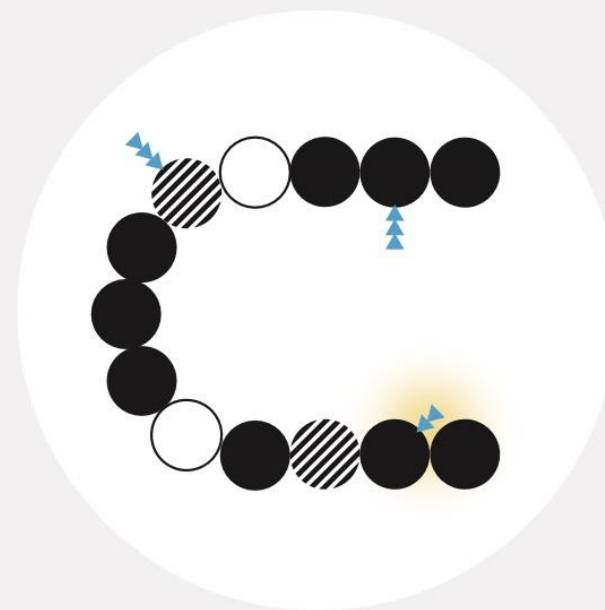


### Σχήμα 3. Παράδειγμα μεταβλητότητας ανάμεσα σε ένα βιομοειδές και το φάρμακο αναφοράς

Η μεταβλητότητα (κίτρινη σκιά) ανάμεσα σε ένα βιομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του είναι συγκρίσιμη με αυτή που μπορεί να προκύψει μεταξύ διαφορετικών παρτίδων του ίδιου βιολογικού φαρμάκου (σχήμα 2). Ελάσσονα μεταβλητότητα, π.χ. στην γλυκοζυλίωση (που απεικονίζεται με μικρά μπλε τρίγωνα), μπορεί να είναι αποδεκτή, εφόσον η αλληλουχία αμινοξέων της πρωτεΐνης (κύκλοι) και η βιολογική δράση είναι ίδιες.



Φάρμακο αναφοράς



Βιομοειδές φάρμακο

eular

EUROPEAN ALLIANCE  
OF ASSOCIATIONS  
FOR RHEUMATOLOGY

Recommendation

# Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases

Jonathan Kay,<sup>1</sup> Monika M Schoels,<sup>2</sup> Thomas Dörner,<sup>3</sup> Paul Emery,<sup>4</sup> Tore K Kvien,<sup>5</sup> Josef S Smolen,<sup>2,6</sup> Ferdinand C Breedveld,<sup>7</sup> on behalf of the Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases



**Table 1** Overarching principles (A–E) and consensus recommendations (1–8) for biosimilars

		Agreement* (%)	Level of evidence†	Grade of recommendation‡
Overarching principles				
A.	Treatment of rheumatic diseases is based on a shared decision-making process between patients and their rheumatologists.	100	5	D
B.	The contextual aspects of the healthcare system should be taken into consideration when treatment decisions are made.	100	5	D
C.	A biosimilar, as approved by authorities in a highly regulated area, is neither better nor worse in efficacy and not inferior in safety to its bio-originator.	88	5	D
D.	Patients and healthcare providers should be informed about the nature of biosimilars, their approval process, and their safety and efficacy.	96	5	D
E.	Harmonised methods should be established to obtain reliable pharmacovigilance data, including traceability, about both biosimilars and bio-originators.	100	5	D
Consensus recommendations				
1.	The availability of biosimilars must significantly lower the cost of treating an individual patient and increase access to optimal therapy for all patients with rheumatic diseases.	100	5	D
2.	Approved biosimilars can be used to treat appropriate patients in the same way as their bio-originators.	100	1b	A
3.	As no clinically significant differences in immunogenicity between biosimilars and their bio-originators have been detected, antidrug antibodies to biosimilars need not be measured in clinical practice.	100	2b	B
4.	Relevant preclinical and phase I data on a biosimilar should be available when phase III data are published.	100	5	D
5.	Since the biosimilar is equivalent to the bio-originator in its physicochemical, functional and pharmacokinetic properties, confirmation of efficacy and safety in a single indication is sufficient for extrapolation to other diseases for which the bio-originator has been approved.	100	5	D
6.	Currently available evidence indicates that a single switch from a bio-originator to one of its biosimilars is safe and effective; there is no scientific rationale to expect that switching among biosimilars of the same bio-originator would result in a different clinical outcome but patient perspectives must be considered.	96	1b	A
7.	Multiple switching between biosimilars and their bio-originators or other biosimilars should be assessed in registries.	100	5	D
8.	No switch to or among biosimilars should be initiated without the prior awareness of the patient and the treating healthcare provider.	91	5	D

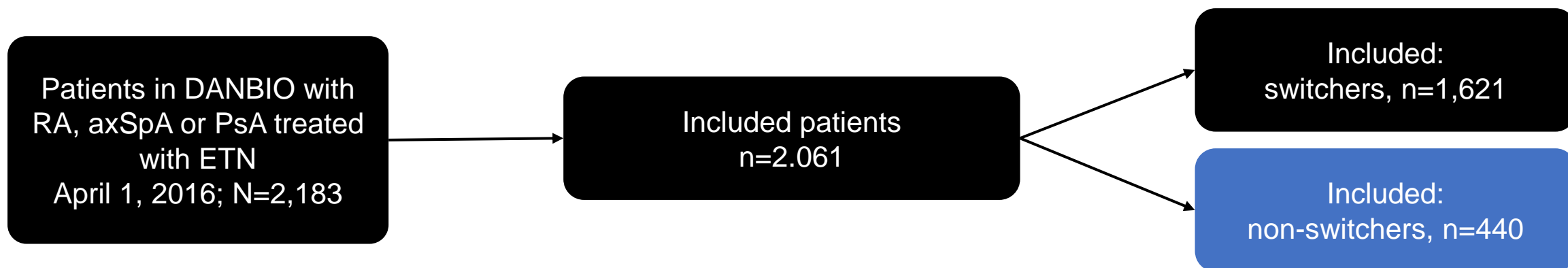
# Ερωτήματα



- Είναι δόκιμη η αλλαγή από προϊόντα αναφοράς σε βιο-ομοειδή και αντίστροφα;



# DANBIO: a Danish nationwide registry compared switchers to non-switchers and an historic cohort<sup>1,2</sup>



Adapted from: Glinborg B, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:192–200

**Historic cohort (patients treated with ETN by January 1, 2015); n=2,363**

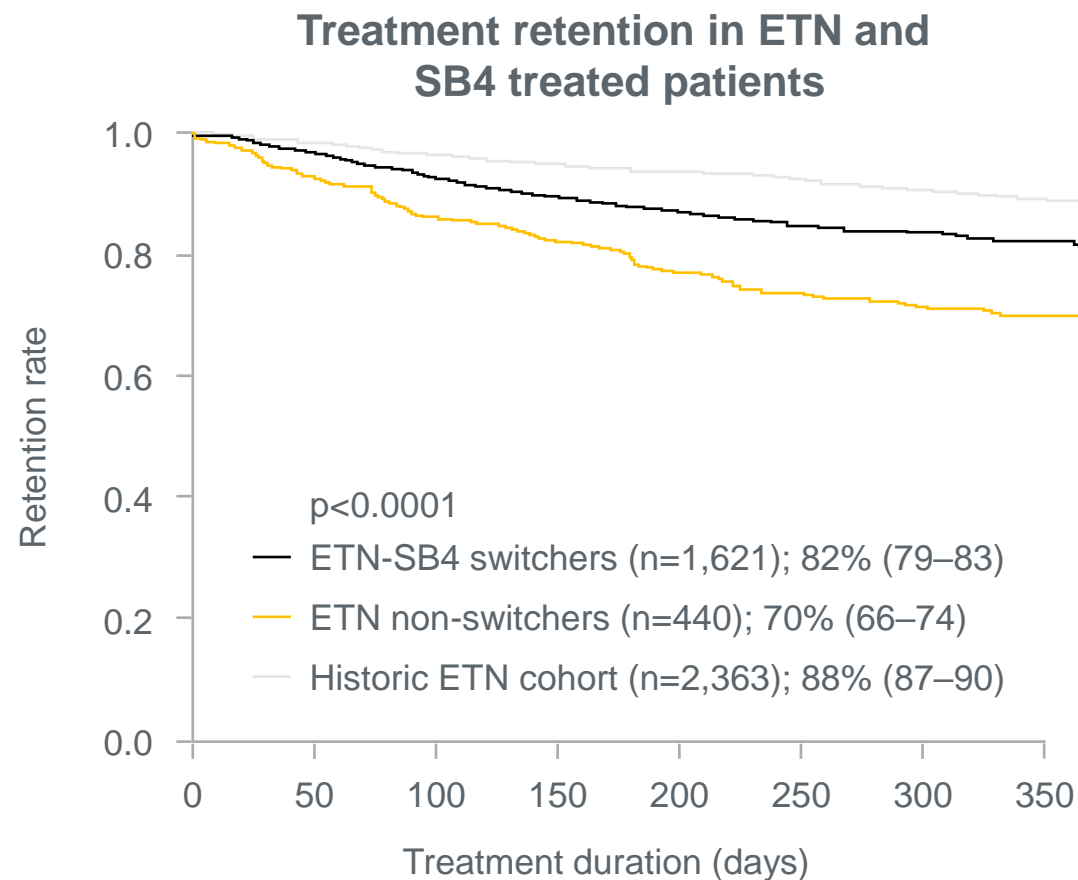
axSpA, axial spondyloarthritis; ETN, reference etanercept; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis



# DANBIO: both switchers and non-switchers had shorter treatment retention than the historic cohort



- **1-year adjusted retention rates were (data presented as % (95% CI):**
  - **Switchers: 83% (79–87)**
  - **Non-switchers: 77% (72–82)**
  - **Historic cohort : 90% (88–92)**
- Patients not in remission had poorer retention rates than those in remission in both switchers (crude HR=1.7 [95% CI 1.3–2.2]) and non-switchers (crude HR=2.4 [95% CI 1.7–3.6])
- **Reasons for withdrawal (n=299; 18%):**
  - LOE 46%, AEs 26%, other 5%, several reasons 3%, cancer 2%, remission 3%, pregnancy 1%, death 3%, infection 1%, surgery 1%, not stated 10%



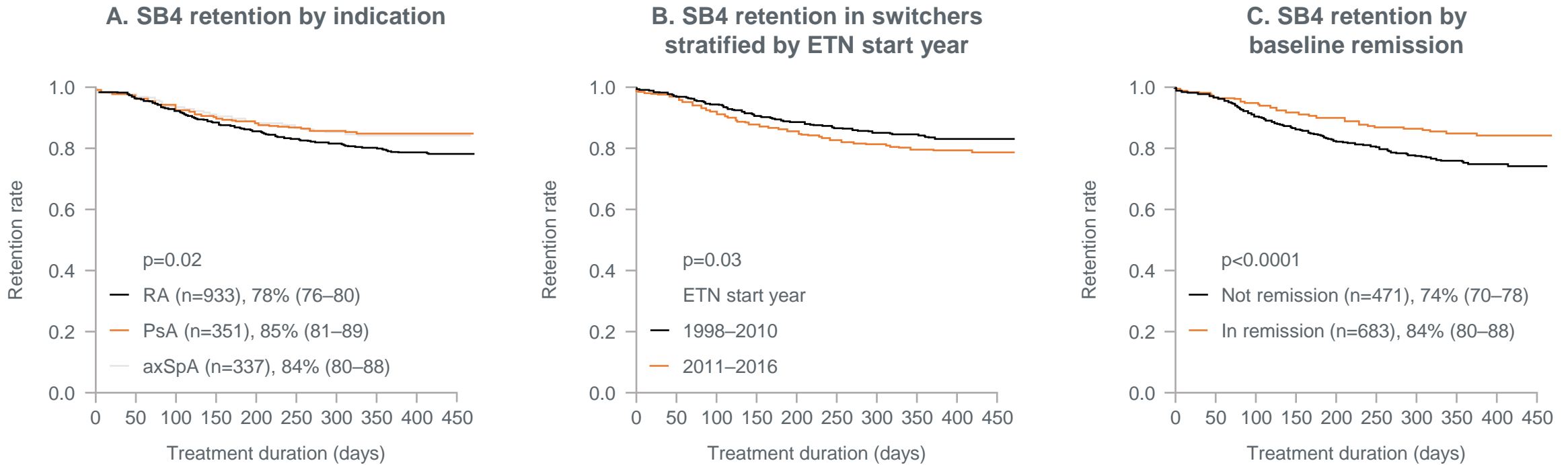
Data presented as % (95% CI).

AE, adverse event; CI, confidence interval; ETN, reference etanercept; HR, hazard ratio; LOE, lack of efficacy; SB4, biosimilar etanercept

Adapted from: Glinborg B, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:192–200.

DANBIO: retention rate was lower in patients with RA, in patients who started ETN more recently, and in patients not in remission at the time of switching

## Kaplan–Meier curves of crude treatment retention rates by stratification criteria

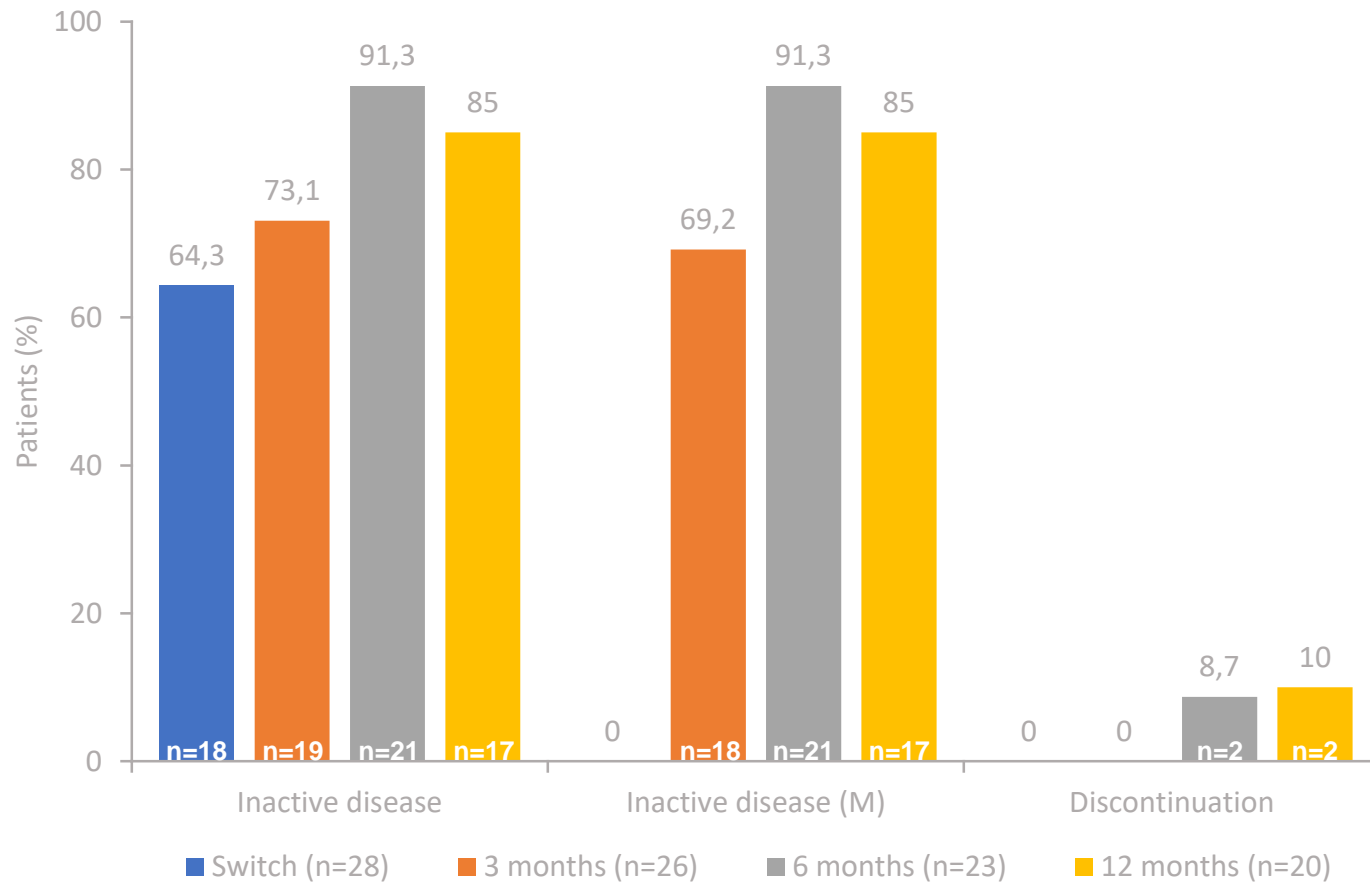


Percentages are 1-year treatment retention (95% CI).

axSpA, axial spondyloarthritis; CI, confidence interval; ETN, reference etanercept; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SB4, biosimilar etanercept

Adapted from: Glintborg B, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:192–200.

# No significant differences in 12-month efficacy post-switch from reference ADL to biosimilars\*: OBSIDIAN registry study



\*These data do not allow any SB5-specific conclusions but only for ADA biosimilars in general.

ADL, adalimumab; ETN, etanercept; JIA, juvenile idiopathic arthritis; M, maintenance

Adapted from: Maccora I, et al. Rheumatology (Oxford). 2021. doi: 10.1093/rheumatology/keab572.

- Enrolment: December 2019 to August 2020
- Inclusion criteria:
  - JIA diagnosis according to ILAR criteria
  - <18 years during treatment
  - Treatment with ETN or ADL biosimilars
  - Negativity of infectious screening
  - Follow-up ≥3 months after starting biosimilar treatment
- Exclusion criteria:
  - Systemic JIA with persistent systemic features

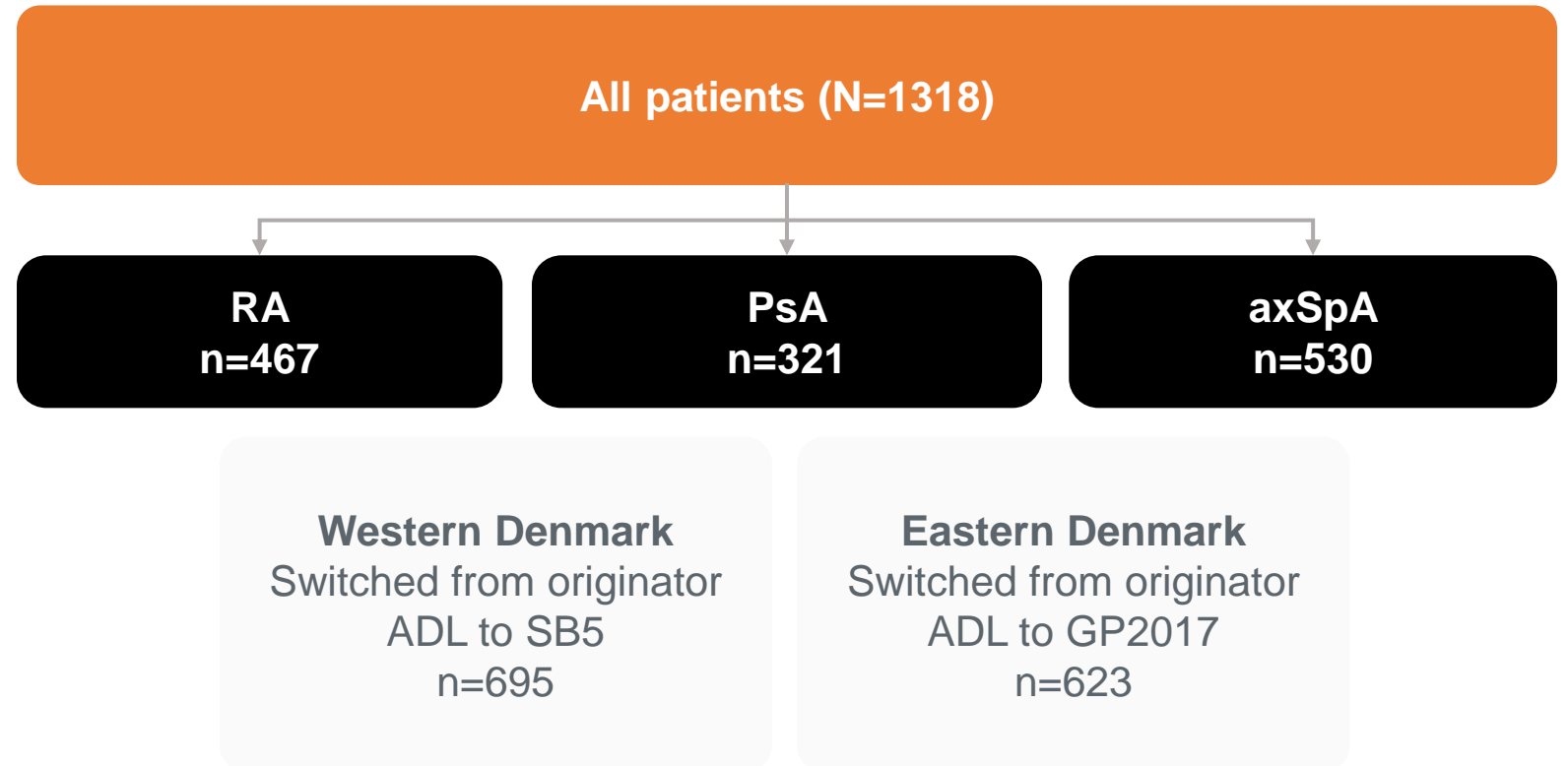
- 59 paediatric patients with JIA were treated with biosimilars of ETN (two biosimilars, n=21) or ADL (three biosimilars, n=38)
- 45 switched from the originator to the respective biosimilars; ETN n=17, ADL n=28

# Comparative assessment of GP2017 and SB5 post-switching from originator ADL in Denmark: an analysis of the DANBIO registry



## Design:

- Observational study based on the DANBIO registry
- Emulation of an RCT by using a surrogate randomisation tool (geographical region) following a mandatory non-medical switch from reference ADL to one of two biosimilar ADL according to a national guideline
- Provided data on GP2017 and SB5 retention rates post switch from reference ADL



ADL, adalimumab; axSpA; axial spondyloarthritis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RCT, randomised controlled trial

# Comparative assessment of GP2017 and SB5 post-switching from originator ADL in Denmark: an analysis of the DANBIO registry



Combined 1-year retention rate for the two biosimilars was 89.5%



Lower risks of withdrawal for GP2017 vs SB5 (HR 0.60; 95% CI 0.42–0.86) and higher 6-month remission rates (OR 1.72; 95% CI 1.25–2.37)



During 1 year, 8.5% and 12.9% withdrew GP2017 and SB5, respectively; 48 of these patients (3.6%) switched back



## Conclusion

1-year retention rates were high for both biosimilars. The authors concluded that there may be a difference in retention rate between the two biosimilars.

This may have been due to differences between clusters, prescribing practices, in excipients, or residual confounding.



*Είναι δόκιμη η αλλαγή από προϊόντα αναφοράς σε βιο-ομοειδή και αντίστροφα;*

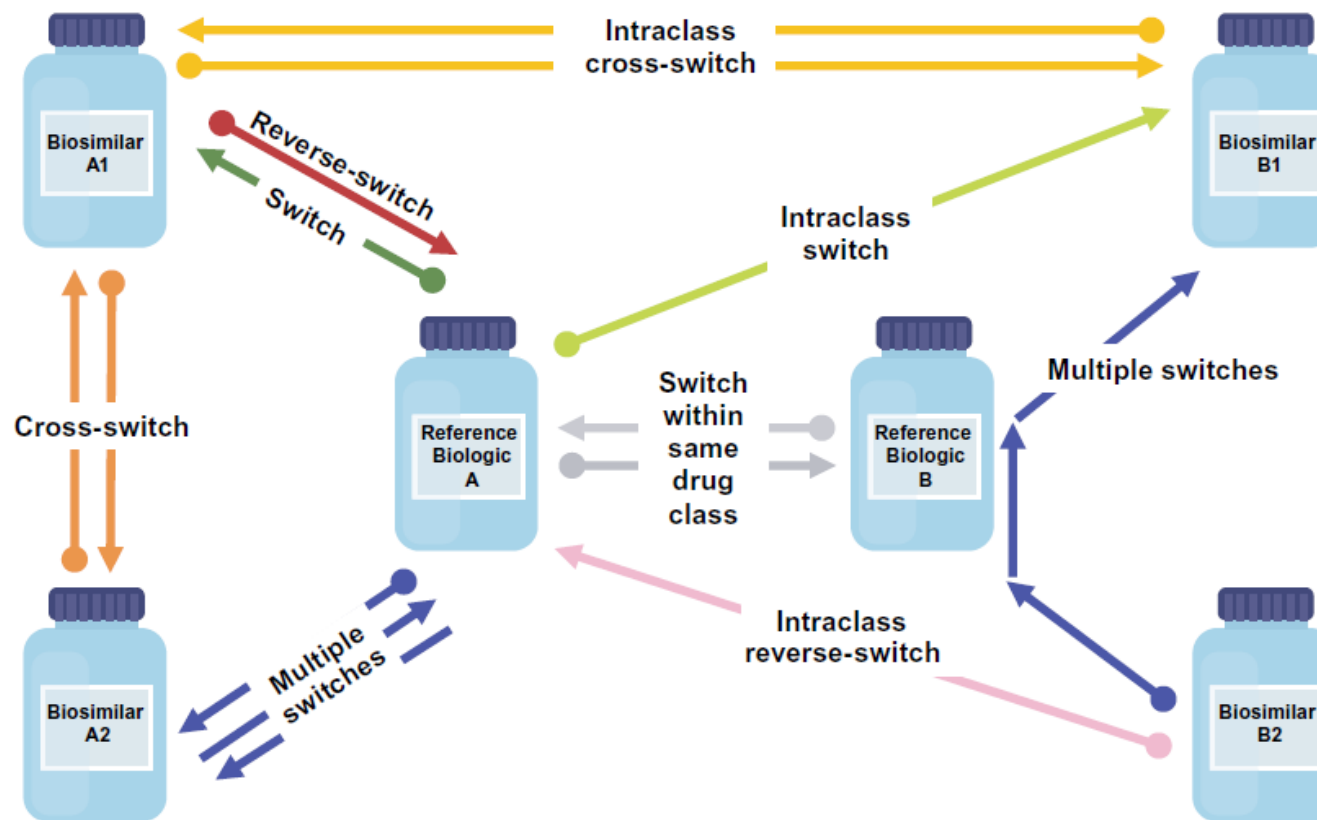


Fig.1 Potential switching scenarios. The dot (•) end of the arrow indicates the initial biologic. Switch: •A→A1; reverse-switch: •A1→A; multiple switches: •A→A2→A, •B2→B→B1; cross-

switch: •A1→A2, •A2→A1; switch within the same drug class: •A→B; •B→A; intraclass cross-switch: •A1→B1, •B1→A1; intraclass switch: •A→B1; intraclass reverse-switch: •B2→A

21 April 2023  
EMA/627319/2022

## Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU

The EU experts on biosimilar medicines (Biosimilar Medicines Working Party or BMWP) and the Heads of Medicines' Agencies (HMA) Biosimilar Working Group have drafted a joint statement explaining the rationale for considering biosimilars approved in the EU as interchangeable from a scientific perspective. This statement has been endorsed by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the Biologics Working Party (BWP).

### **Joint EMA-HMA statement on interchangeability:**

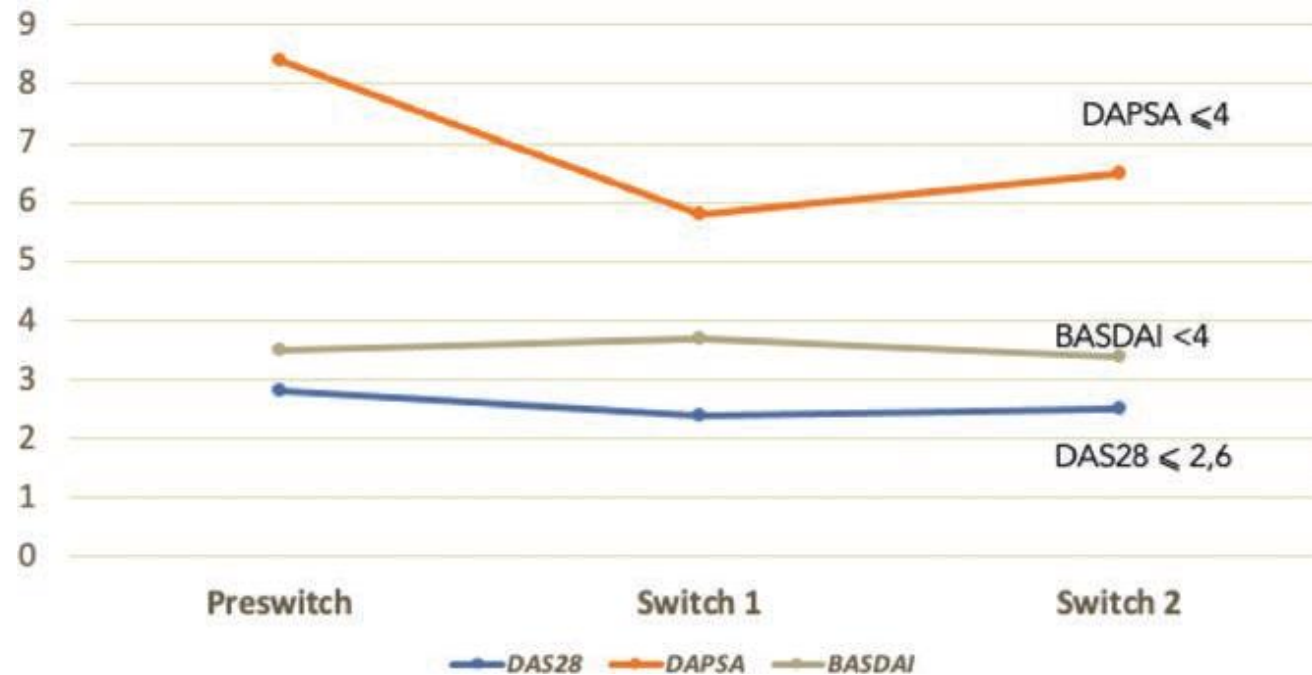
#### **Biosimilars approved in the EU are interchangeable**

*Interchangeability refers to the possibility of exchanging one medicine for another medicine that is expected to have the same clinical effect.*

*HMA and EMA consider that once a biosimilar is approved in the EU it is interchangeable, which means the biosimilar can be used instead of its reference product (or vice versa) or one biosimilar can be replaced with another biosimilar of the same reference product. Interchange should only take place after careful consideration of the approved conditions of use (i.e., consulting the most recent product information).*

**AB0341 EFFICACY AND DRUG SURVIVAL AFTER MULTIPLE SWITCHING FROM ADALIMUMAB ORIGINATOR TO THE BIOSIMILARS ABP501 AND SB5: A REAL-LIFE STUDY**

**Total cohort  
N=127**



Conclusion: No difference was found between oADA and bsADA in terms of efficacy. This real-life study confirms the similar efficacy profile of multiple switch bsADA with long-term retention and a good safety profile in inflammatory arthritis patients.

# Case presentation

- Γυναίκα με ιστορικό οροθετικής Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας λαμβάνει αγωγή με per-os methotrexate 15 mg/week και originator-ADA
- Διάρκεια αγωγής με ADA , 5 έτη
- Στην τελευταία εκτίμηση χαμηλή ενεργότητα SJC=1, TJC=1, VAS=10 με DAS-28 (ESR): 2,88
- Στα πλαίσια κλινικού πρωτοκόλλου και παρά τις αμφιβολίες που αρχικά εξέφρασε τελικά συναινεί σε αλλαγή του bio-originator σε biosimilar-ADA



# Case presentation

- Στην επανεκτίμηση στο τρίμηνο αναφέρει επιδείνωση της κατάστασης με έντονες αρθραλγίες, πρωινή δυσκαμψία και κόπωση
- Κλινικά υπάρχει μόνο μια διογκωμένη άρθρωση όπως και στην προηγούμενη εκτίμηση ενώ έχουν αυξηθεί αριθμός επώδυνων αρθρώσεων TJC=5 και VAS patient =40
- MSUS : πάχυνση αρθρικού υμένα στην μόνη διογκωμένη άρθρωση την 3<sup>η</sup> ΜΚΦ (ΔΕ), (-) PD
- **Nocebo effect;**
- Ο ασθενής επιμένει να επιστρέψει στο bio-originator ADA παρότι του εξηγήθηκε το πιθανό αίτιο των ενοχλημάτων
- Αυτό γίνεται και στην επόμενη εκτίμηση ο ασθενής αναφέρει ότι είναι πάλι καλά όπως και πριν την έναρξη του biosimilar. Ενώ κλινικά πάλι μειώνεται ο αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων και το VAS





Fig. 1 Placebo versus nocebo [2, 3]




---

Non-adherence

Wasted medication

Increased financial burden of correcting suboptimal responses/disease relapse

Increased symptom burden and associated psychological distress

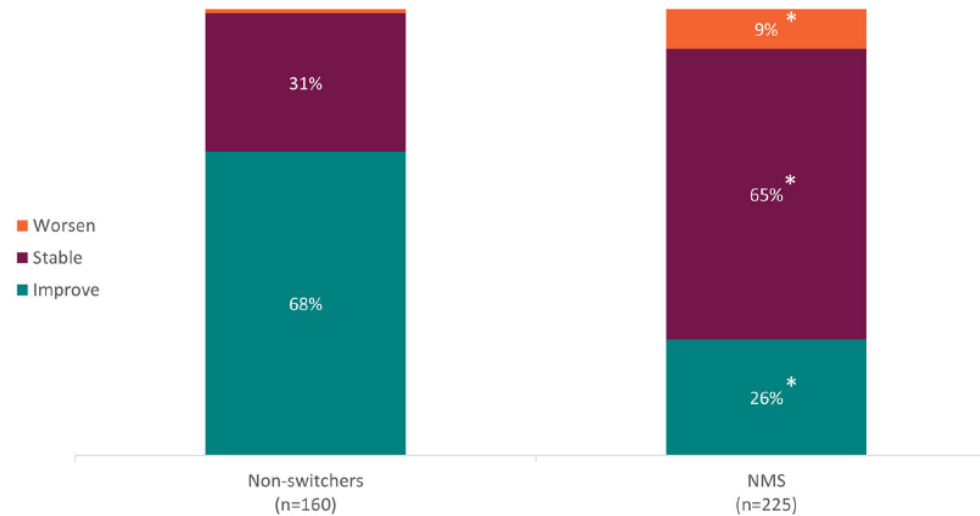
The addition of other medications to manage side effects, leading to polypharmacy, higher treatment costs and more complex daily regimens

Loss of patient trust/breakdown in the physician–patient relationship

Increased re-switching rates

Discontinuation rates in clinical trials or registries affecting interpretation of results, and evaluation and development of novel therapies

# Outcomes Following Adalimumab Bio-originator to Biosimilar Switch—A Comparison Using Real-world Patient-and Physician-Reported Data in European Countries



**Fig. 2** Physician-reported results of % disease severity change in patients with RA who were receiving adalimumab: Non-switcher versus switcher patients. *RA* rheumatoid arthritis. *Non-switcher* patients prescribed adalimumab bio-originator who were not switched to an adalimumab biosimilar. *NMS* patients previously prescribed adalimumab bio-originator who had been switched

to an adalimumab biosimilar. % disease severity change from initiation of current therapy to time of data collection. Physician-reported results from the patient-record form. Non-switcher and NMS patients were compared using propensity score matching. \*Significance at  $p < 0.05$

Rheumatologists should be aware of the impact of non-medical switching for economic reasons on patient outcomes

## Problems in real world settings

- absence of clinical trials and clear clinical guidelines
- concerns regarding immunogenicity
- lack of appropriate registries
- confusing terminology
- nocebo effect
- non-medical switches





## Anti-TNF in Rheumatic Diseases: Inventory and Outlook



**A pathway to successful switching.** HCP: healthcare professional.

# Ερωτήματα



- Τα νεότερα φάρμακα μπορούν να καλύψουν ολοκληρωμένα τις ανάγκες των ασθενών;

# Παρουσίαση περιστατικού

- Γυναίκα 38 ετών
- Ψωρίαση από 12 ετίας και ψωριασική αρθρίτιδα από 3ετίας
- Αστοχία-δυσανεξία σε πολλαπλά DMARDs
- Καλή ανταπόκριση στην ψωρίαση με ustekinumab αλλά όχι στο μυοσκελετικό
- Αλλαγή σε anti-TNFa
- Μετά από 1,5 μήνα επίσκεψη στα επείγοντα του νοσοκομείου



VARKA ANGELA ATHANASIOS  
1487395  
F



Image: 1/1  
WL: 2048.000000 / WW: 4095.000000

U (LATERAL )



- Αλλαγή σε IL-23 αναστολέα μετά από βελτίωση με κυκλοσπορίνη που διακόπηκε γρήγορα λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (εμφάνιση έντονης τριχοφυΐας)
- 5 μήνες αργότερα σε χαμηλή ενεργότητα τόσο από το δέρμα (BSA<2 %) όσο και από τις αρθρώσεις (DAPSA 6,5)

*Τα νεότερα φάρμακα μπορούν να καλύψουν ολοκληρωμένα τις ανάγκες των ασθενών;*

## Case presentation

- Γυναίκα 28 ετών με διάγνωση οροαρνητικής Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας από 3 ετίας βρίσκεται σε αγωγή με per-os methotrexate 15 mg/week και biosimilar- ADA . Η νόσος είναι σε χαμηλή ενεργότητα νόσου το τελευταίο έτος
- Τα προηγούμενα 2 έτη παρουσίαζε συχνά υποτροπές , έκανε χρήση μικρών-μέτριων δόσεων στεροειδών ενώ είχε αστοχήσει σε etanercept και tofacitinib
- Εκφράζει την επιθυμία να προγραμματίσει κύηση το αμέσως επόμενο διάστημα
- Δίνονται οι οδηγίες για την διακοπή της μεθοτρεξάτης, ενώ παραμένει σε αγωγή μόνο με το biosimilar-ADA . Η ασθενής 2 μήνες μετά συλλαμβάνει



# Case presentation

- Η εγκυμοσύνη εξελίσσεται ομάλα υπό θεραπεία με το biosimilar-ADA και η γυναίκα γεννάει με φυσιολογικό τοκετό στις 37 εβδομάδες ένα υγιές μωρό
- Η ασθενής θηλάζει το νεογνό τους επόμενους 8 μήνες
- Όλο το διάστημα της εγκυμοσύνης και του θηλασμού η ασθενής λαμβάνει κανονικά την αγωγή της σε συνεννόηση με τον γυναικολόγο και τον παιδίατρο. Προτιμήθηκε η συνέχιση της αγωγής λόγω του προηγούμενου ιστορικού με τις υποτροπές της νόσου αλλά και τις αστοχίες στους προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες
- Δόθηκε οδηγία να μην εμβολιαστεί το νεογνό με εμβόλιο ζώντα-εξασθενήμενου μικροοργανισμού το πρώτο εξάμηνο μετά τον τοκετό





**Table 1.** Summary of drug compatibility in pregnancy and breastmilk exposure

	Peri-conception	First trimester	Second/third trimester	Breastfeeding	Paternal exposure
<b>Corticosteroids</b>					
Prednisolone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Antimalarials</b>					
Hydroxychloroquine ( $\leq 400$ mg/day)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Conventional synthetic DMARDs</b>					
Methotrexate ( $\leq 25$ mg/week)	Stop $\geq 1$ month pre-conception	No	No	No	Yes
Sulfasalazine (with folic acid 5 mg/day in first trimester)	Yes	Yes	Yes	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>b</sup>
Leflunomide	No: Cholestyramine washout	No	No	No	Yes
Azathioprine	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ciclosporin	Yes	Yes <sup>c</sup>	Yes <sup>c</sup>	Yes	Yes
Tacrolimus	Yes	Yes <sup>c</sup>	Yes <sup>c</sup>	Yes	Yes
Cyclophosphamide	Exceptional circumstances <sup>d</sup>	Exceptional circumstances <sup>d</sup>	Exceptional circumstances <sup>d</sup>	No	No
Mycophenolate mofetil	Stop $\geq 6$ weeks pre-conception	No	No	No	Yes
Intravenous immunoglobulin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math> medications</b>					
Infliximab	Yes	Yes	Yes <sup>e</sup>	Yes	Yes
Etanercept	Yes	Yes	Yes <sup>f</sup>	Yes	Yes
Adalimumab	Yes	Yes	Yes <sup>g</sup>	Yes	Yes
Certolizumab	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Golimumab	Yes	Yes	Yes <sup>g</sup>	Yes	Yes
<b>Other biologic DMARDs</b>					
Rituximab	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
IL-6 inhibitors	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
IL-1 inhibitors	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
Abatacept	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
Belimumab	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
IL-17 inhibitors	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
IL-12/23 inhibitors	Consider stopping at conception <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>h</sup>	Severe disease if no alternatives <sup>i</sup>	Yes <sup>j</sup>	Yes <sup>j</sup>
<b>Targeted synthetic DMARDs</b>					
JAK-inhibitors	Stop $\geq 2$ weeks pre-conception	No	No	No	Yes <sup>j</sup>

For further information and caveats, see relevant recommendations and main text in the executive summary and full guideline.

<sup>a</sup> In the healthy, full-term infant only.

<sup>b</sup> If conception is delayed by  $>12$  months, consider stopping sulfasalazine alongside investigation of other causes of infertility.

<sup>c</sup> Suggested monitoring of maternal blood pressure, renal function, blood glucose and drug levels.

<sup>d</sup> Only in cases of severe (life or organ-threatening) maternal disease.

<sup>e</sup> If low risk of disease flare and stopped by 20 weeks, full-term infant can have a normal vaccination schedule.

<sup>f</sup> If low risk of disease flare and stopped by 32 weeks, full-term infant can have a normal vaccination schedule.

<sup>g</sup> If low risk of disease flare and stopped by 28 weeks, full-term infant can have a normal vaccination schedule.

<sup>h</sup> May be considered to manage severe maternal disease if no other pregnancy-compatible drugs are suitable.

<sup>i</sup> If used in third trimester, avoid live vaccinations in infant vaccination schedule until 6 months of age.

<sup>j</sup> Limited evidence.



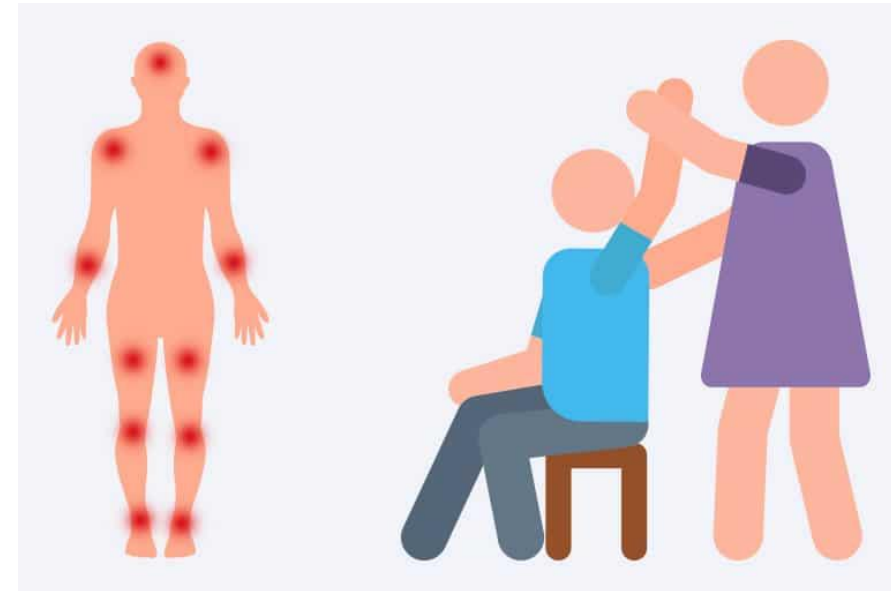
# Ερωτήματα



- Πλεονεκτούν τα νεότερα φάρμακα στην αντιμετώπιση των δύσκολα θεραπευόμενων ασθενών;

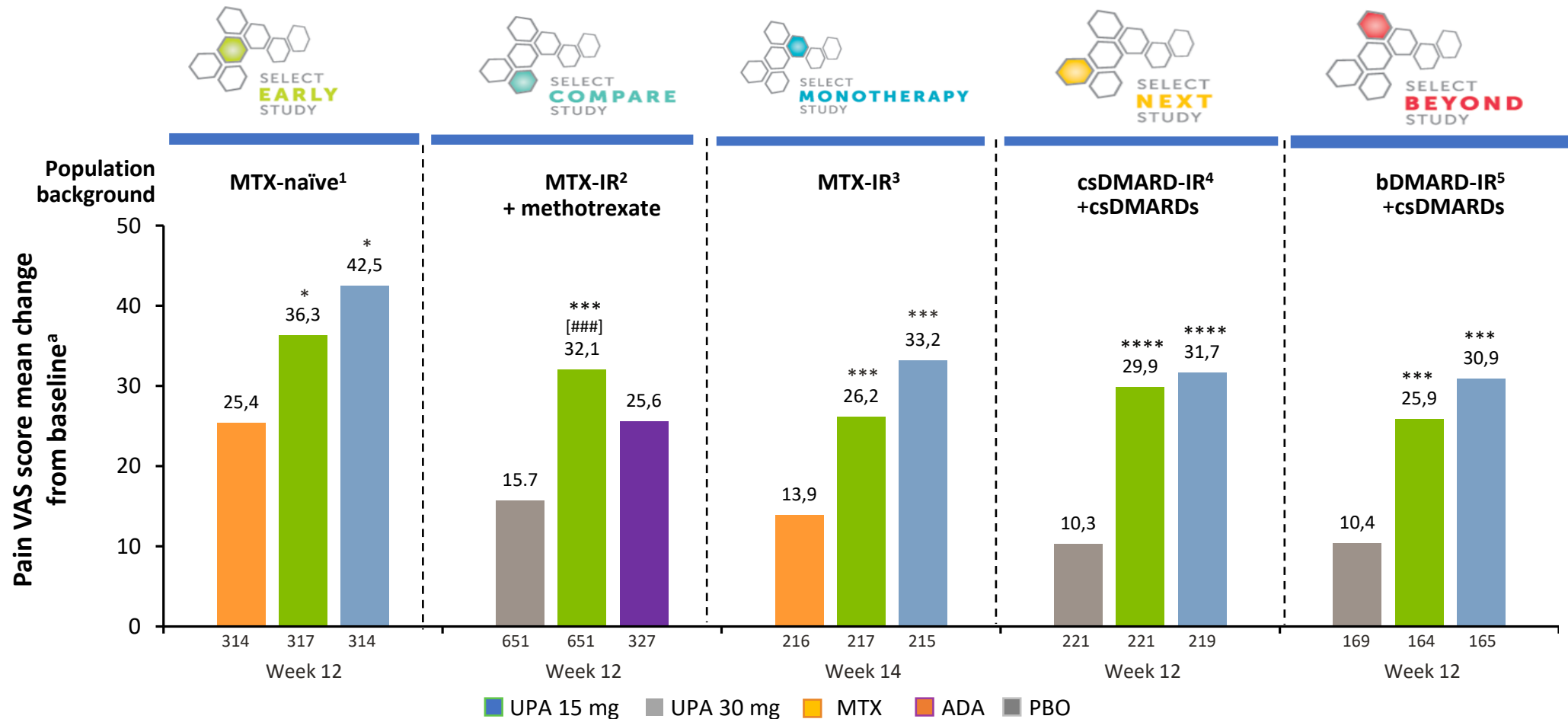
# Παρουσίαση περιστατικού

- Γυναίκα 48 ετών
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα από 4 ετίας, anti-CCP (+), κατάθλιψη, υποθυρεοειδισμός
- Δευτεροπαθής αστοχία σε infliximab, πρωτοπαθής αστοχία σε certolizumab
- DAS 28 4.64 , VAS pain 60/100 , ινομυαλγία σε έξαρση παρά την αγωγή με pregabalin και duloxetine



- Αλλαγή σε Jaki σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
- 3 μήνες αργότερα σε LDA (DAS 28 2,61) VAS pain 20/100 και βελτίωση στο χρόνιο πόνο-ινομυαλγία
- Χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα και διατήρηση της καλής ανταπόκρισης στους 12 μήνες συνεχόμενης θεραπείας

# UPA demonstrated significant and consistent improvements in **PAIN** over comparators across all patient populations, with or without MTX

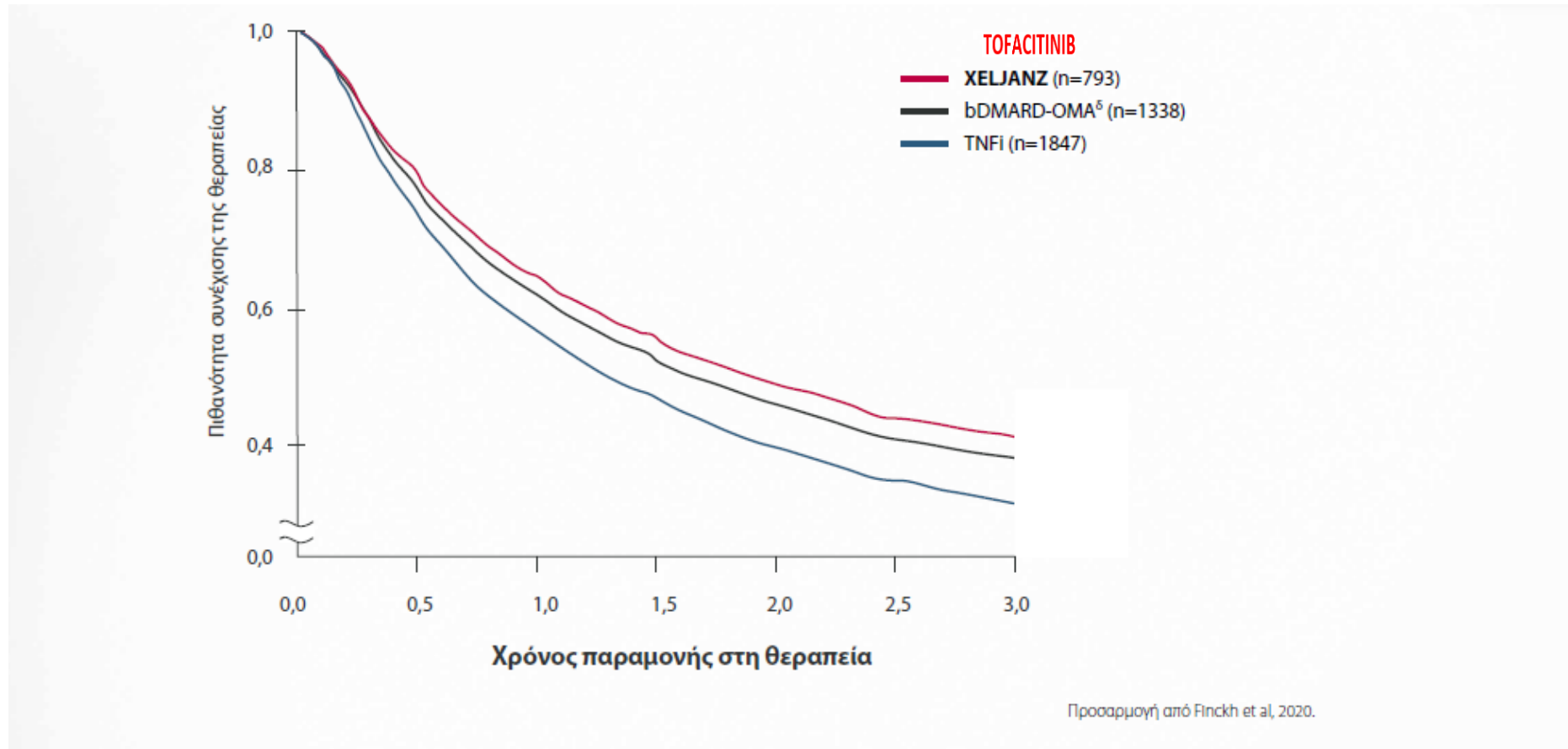


aLeast squares mean change from baseline (full analysis set); [comparisons adjusted for multiplicity]; \*p<0.05; \*\*\*p<0.001, UPA vs PBO/MTX; ###p<0.001, UPA vs ADA.

Mean improvement in pain at Week 12 was tested for superiority of UPA vs ADA in the SELECT-COMPARE trial.

1. Strand V et al. Ann Rheum Dis 2019;78(suppl 2):A372;
2. Fleischmann R et al. Arthritis Rheumatol 2019;71:1788–1800;
3. Smolen J et al. Lancet 2019;393:2303–2311 (supplementary information);
4. Burmester GR et al. Lancet 2018;391:2503–2512 (supplementary information);
5. Strand V et al. Arthritis Res Ther 2019;21:263.

# Comparative effectiveness of TNFis, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland



α Τα αποτελέσματα για το XELJANZ ήταν παρόμοια με εκείνα της ομάδας των bDMARD-OMAs.<sup>1</sup>

β Οι προσαρμοσμένες καμπύλες παραμονής στη θεραπεία αναπαριστούν γυναίκες, οροθετικές, μη καπνίστριες ασθενείς με μία προηγούμενη θεραπεία με bDMARD/tsDMARD, ηλικίας κατά μέσο όρο 57 ετών, με μέση διάρκεια νόσου τα 10,5 έτη, μέση αρχική βαθμολογία DAS28 3,7 και μέσο ΔΜΣ 26.

Οι καμπύλες υπολογίζονται χρησιμοποιώντας τις μέσες προβλεπόμενες εκτιμήσεις, οι οποίες λαμβάνονται από τα 75 συμπληρωμένα σύνολα δεδομένων μετά από πολλαπλό καταλογισμό.<sup>1</sup>

γ Σε αυτήν την ανάλυση, οι ασθενείς έλαβαν XELJANZ ≤5 mg BID (n=761) ή XELJANZ >5 έως ≤10 mg BID (n=27). Το XELJANZ 5 mg BID είναι η μόνη εγκεκριμένη δοσολογία για τη θεραπεία της PA.<sup>1,2</sup>

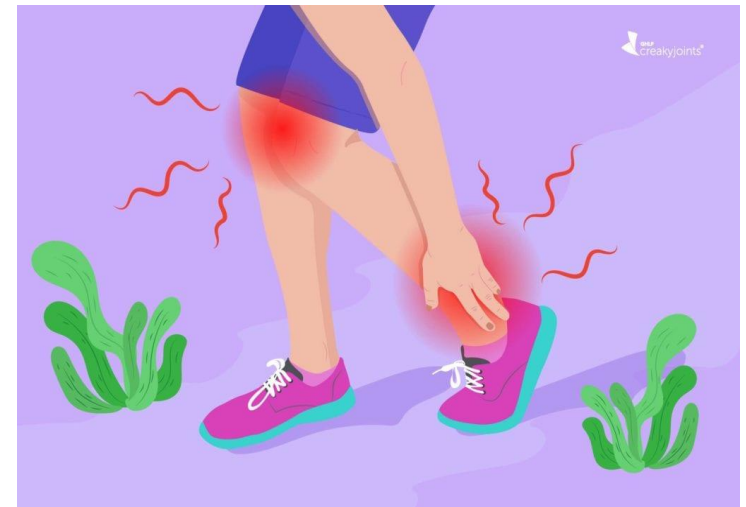
δΟι παράγοντες bDMARD-OMA ήταν abatacept και αντί-IL-6.<sup>1</sup>

bDMARD=βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, BID=δύο φορές ημερησίως, ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος, DAS28=Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, IL=ιντερλευκίνη, OMA=άλλος μηχανισμός δράσης, PA=ρευματοειδής αρθρίτιδα, SCQM=Διαχείριση

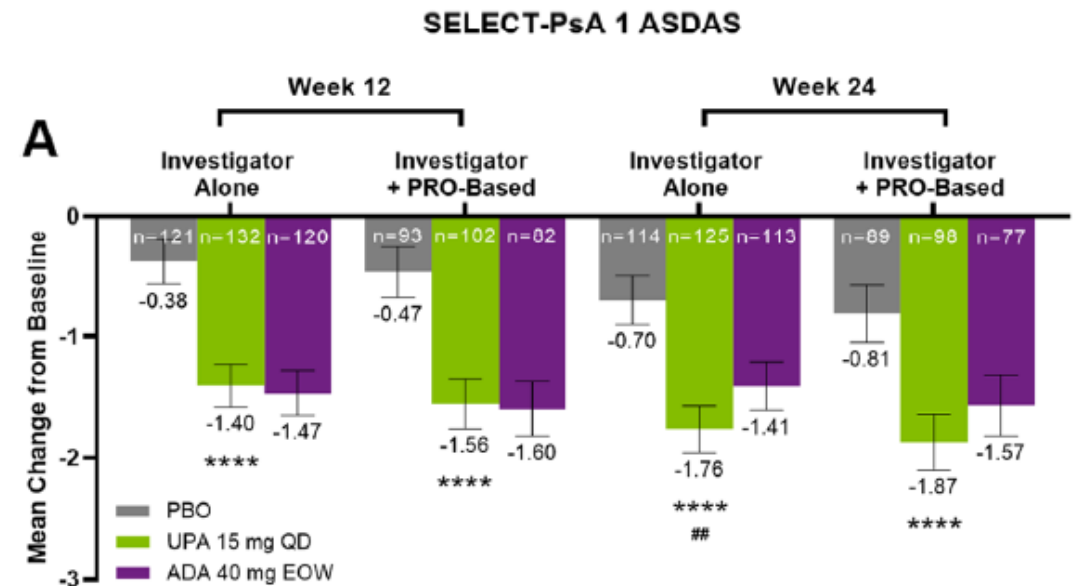
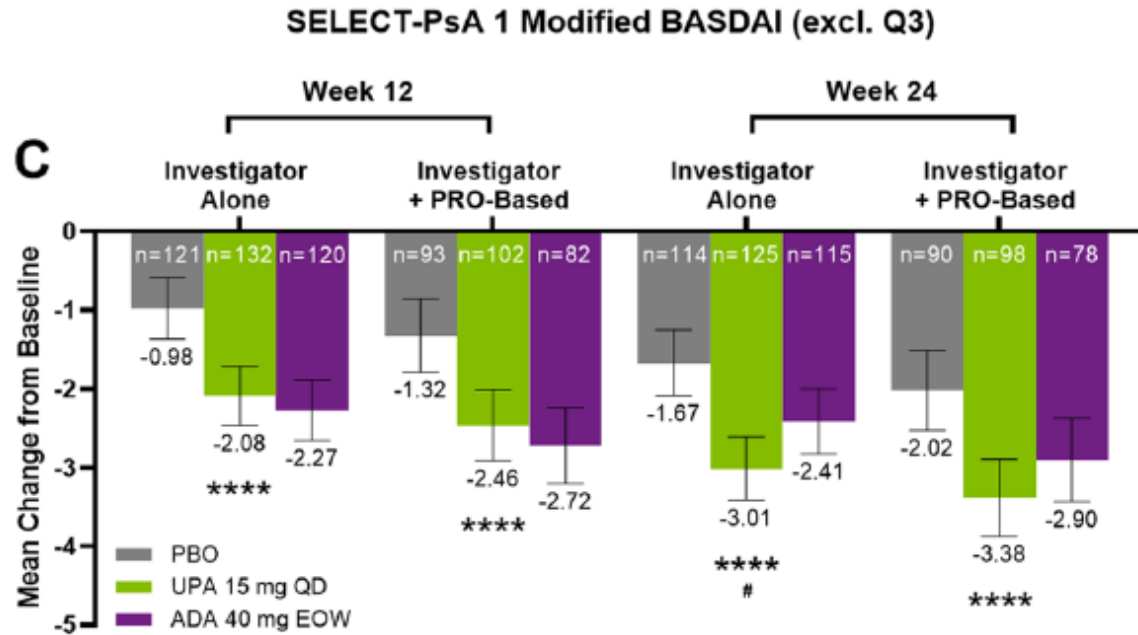
Κλινικής Ποιότητας στις ρευματικές νόσους της Ελβετίας, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης του όγκου, tsDMARD=στοχευμένο συνθετικό DMARD.

# Παρουσίαση περιστατικού

- Άνδρας 34 ετών, οικογενειακό ιστορικό (πατέρας) με ελκώδη κολίτιδα
- ΑΣ από 6 ετίας με συνοδό περιφερική προσβολή (αρθρίτιδα γονάτων και ενθεσοπάθεια αχιλ. τενόντων)
- Πρωτοπαθής αστοχία σε adalimumab, σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε infliximab και πρωτοπαθής αστοχία σε golimumab
- Έναρξη Jaki
- Ένα έτος αργότερα σε LDA και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες



# Upadacitinib in Axial PsA



Baraliakos et al. Arthritis Research & Therapy (2023) 25:56

\*\*\*\*P < 0.0001, \*\*\*P < 0.001, \*P < 0.05 upadacitinib 15 mg versus placebo; #P < 0.05, upadacitinib 15 mg versus adalimumab; nominal P values are shown and were not multiplicity controlled. BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;

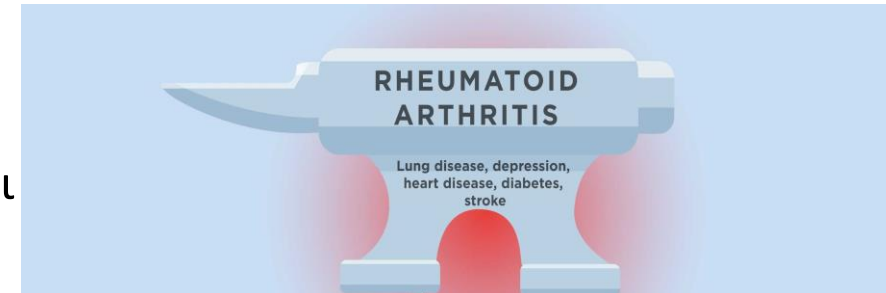
\*\*\*\*P < 0.0001, \*\*\*P < 0.001, \*\*P < 0.01, upadacitinib 15 mg versus placebo; ##P < 0.01, upadacitinib 15 mg versus adalimumab; nominal P values are shown and were not multiplicity controlled. ADA, adalimumab; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; CI, confidence interval; EOW, every other week; ID, inactive disease; IR, inadequate response; LDA, low disease activity; PBO, placebo; PRO, patient-reported outcome; PsA, psoriatic arthritis; QD, once daily; UPA, upadacitinib

# Πλεονεκτούν τα νεότερα φάρμακα στην αντιμετώπιση των δύσκολα θεραπευόμενων ασθενών;

## Case presentation

- Άνδρας 68 ετών καπνιστής 15 p/γ με ατομικό αναμνηστικό:
- ΣΝ, ΣΔ τύπου II υπό δισκία , δυσλιπιδαιμίας , Α.Υ και εκκολπώματος παχέος εντέρου ( εκκολπώματα σε κολονοσκόπηση και ένα επεισόδιο εκκολπωματίτιδας ) διαγιγνώσκειται προ εξαμήνου με **Οροαρνητική Ρευματοειδή Αρθρίτιδα**
- Στο διάστημα του τελευταίου εξαμήνου δοκιμάζει δύο cDMARDs
- MTX 15 mg/week (SC) , D/C : ναυτία και τριχόπτωσης
- Leflunomide 20 mg , D/C : αύξηση ΑΠ
- Στην τελευταία εκτίμηση HDA με DAS28(ESR): 5.4

Έναρξη βιολογικού ως μονοθεραπεία



1. ETN
2. ABT
3. TCZ
4. ADA
5. RITUX
6. JAKi



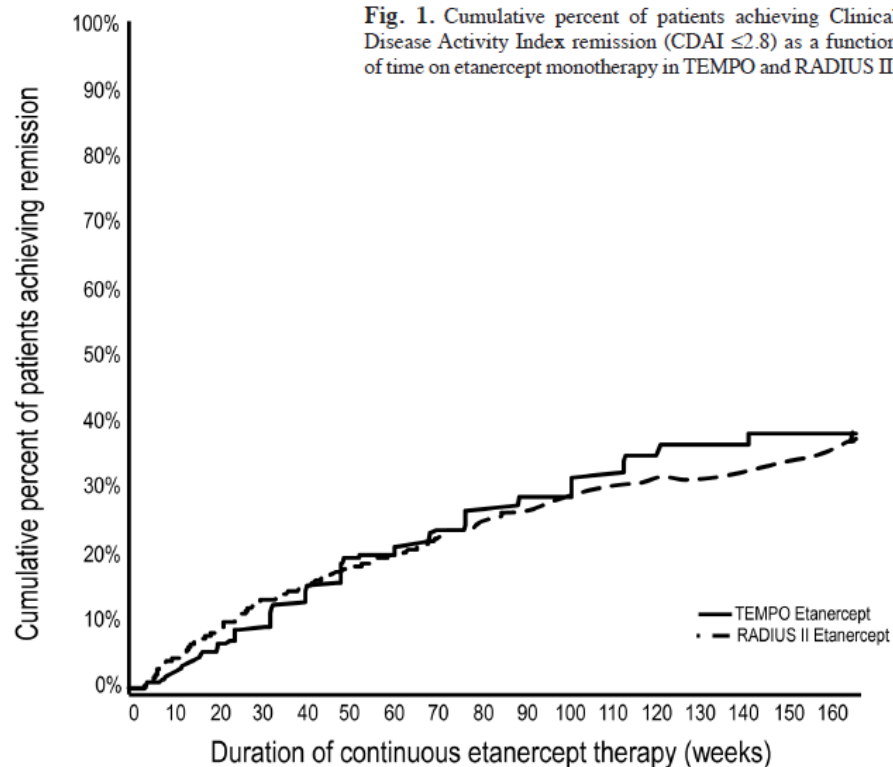
# Case presentation

- Γίνεται επιλογή για έναρξη ETN- biosimilar (monotherapy)
- Σημαντική βελτίωση στους 3 μήνες με DAS28 (ESR) : 4 (MDA)
- Στους 6 μήνες παιρεταίρω βελτίωση με DAS28(ESR): 3.1 (LDA)
- Στους 12 μήνες διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος



# ETN monotherapy

## Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: clinical practice and clinical trial experience



### Comparative effectiveness of first-line biological monotherapy use in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of the RECORD-linkage On Rheumatic Diseases

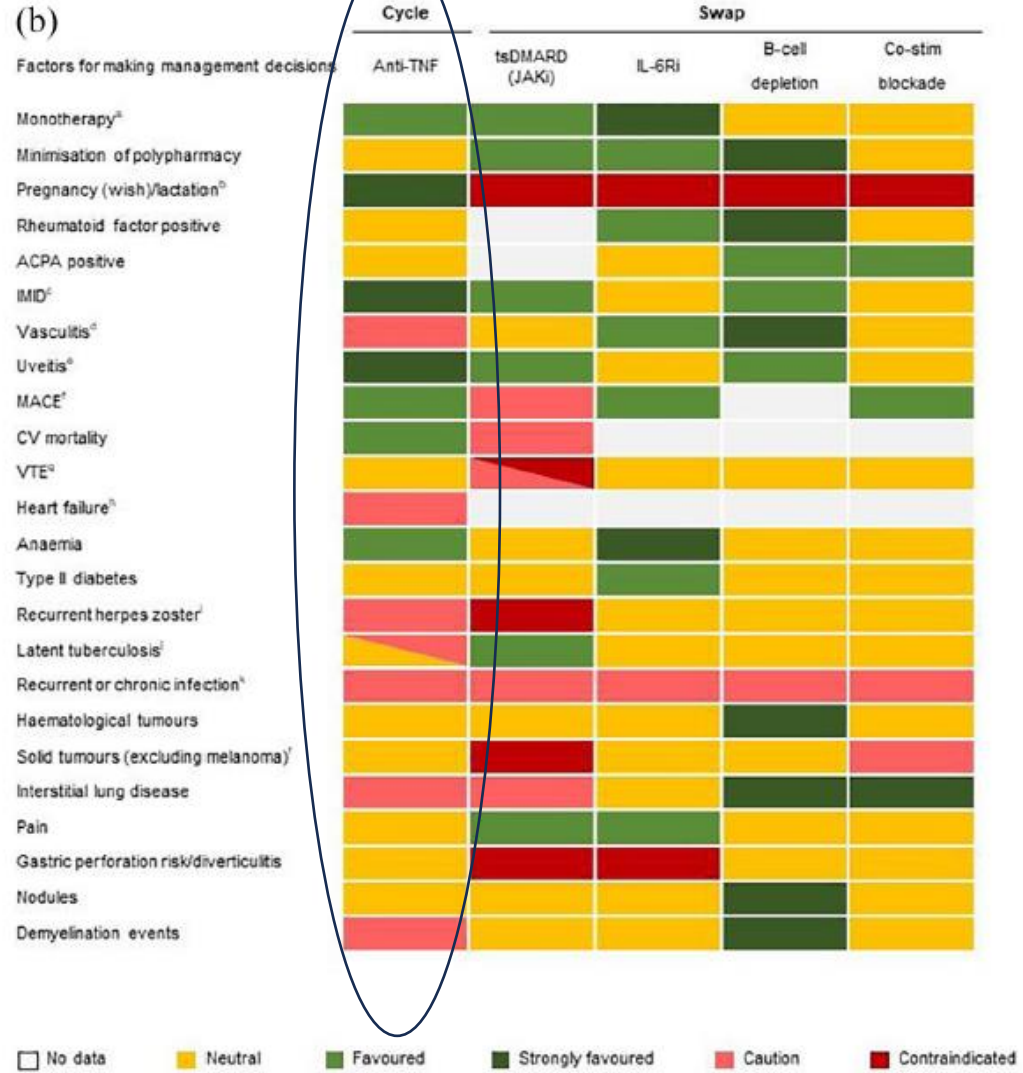
Among monotherapies, considering etanercept as reference, adalimumab (1.28, 95% CI 1.03 to 1.59) and infliximab (2.41, 95% CI 1.85 to 3.15) had higher risk of failure

Silvagni E, et al. *BMJ Open* 2018

**Table II.** Remission and time to remission in patients treated with etanercept with or without methotrexate.

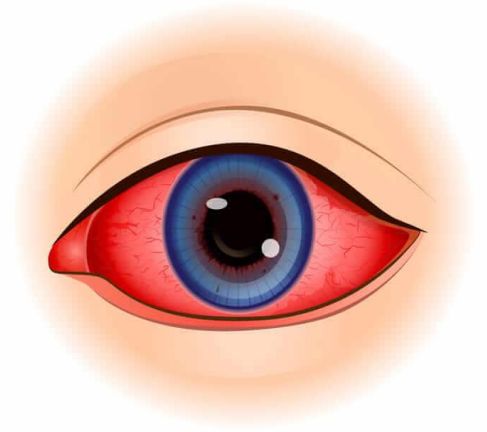
Clinical and Experimental Rheumatology 2013;

(b)



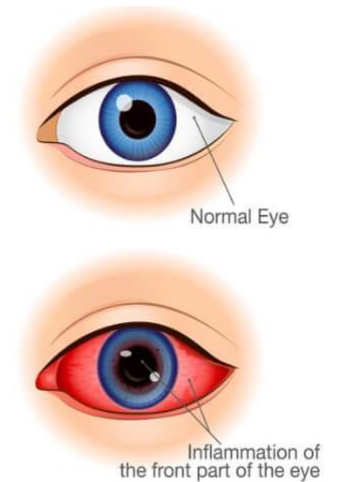
## Case presentation

- Άνδρας με ιστορικό Αξονικής Σπονδυλοαρθροπάθειας απο 2 ετίας , HLA B27(+) και δερματική ψωρίαση {BSA (έναρξης) : 5%} βρίσκεται σε χαμηλή ενεργότητα νόσου ASDAS: 1.8 υπό αγωγή με IL-17 inhibitor που ήταν και ο πρώτος βιολογικός που χρησιμοποιήθηκε.
- Παρουσιάζει το τελευταίο εξάμηνο πολλαπλές υποτροπές πρόσθιας ραγοειδίτιδας στον (ΔΕ) οφθαλμό που δεν ανταποκρίθηκαν την τοπική θεραπεία ούτε και στην προσθήκη (SC) Methotrexate 20 mg/week που έλαβε για 3 μήνες
- Γίνεται **switch του IL-17 inhibitor σε biosimilar ADA** + (SC) Methotrexate 20 mg/week



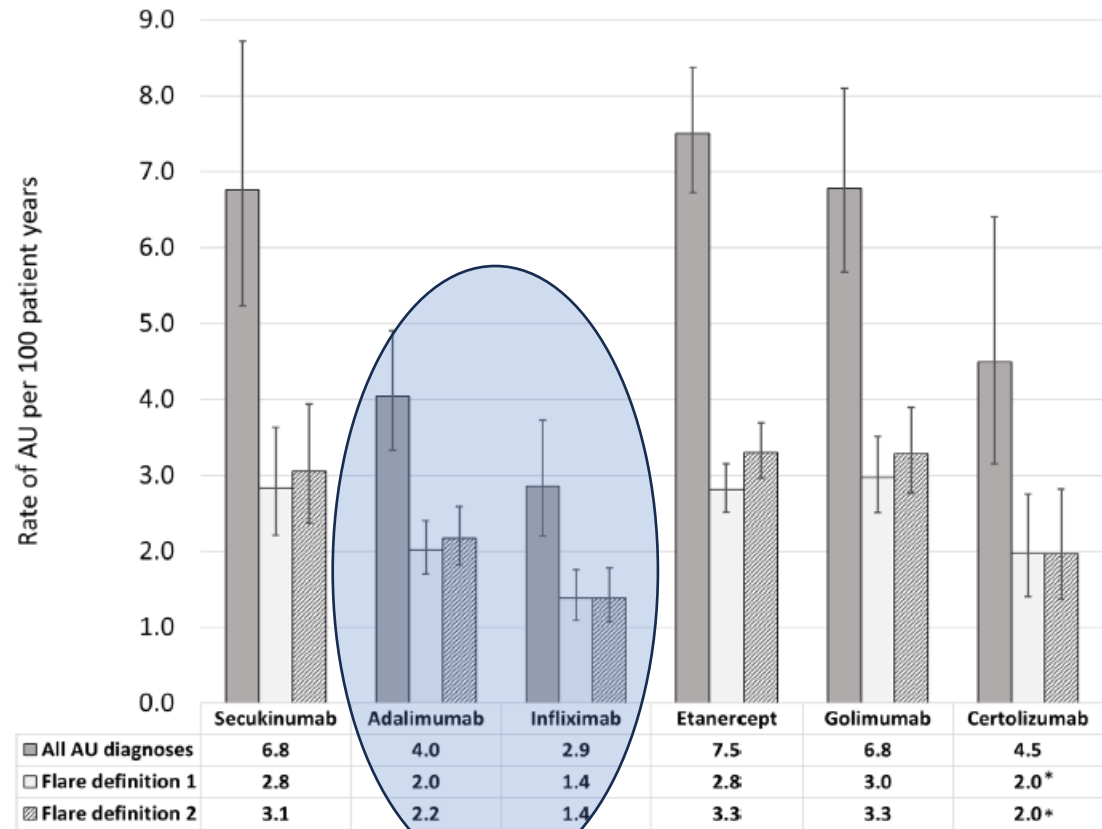
# Case presentation

- Ο ασθενής παρουσιάζει μόνον ένα επεισόδιο πρόσθιας ραγοειδίτιδας αμέσως μετά την έναρξη το biosimilar-ADA που αντιμετωπίζεται με τοπική θεραπεία και μετά **δεν εμφανίζει πλέον άλλα επεισόδια** ενώ συνεχίζει με καθαρό δέρμα από την ψωρίαση και χαμηλή ενεργότητα νόσου με ASDAS: 1.9
- Αυτή η χαμηλή ενεργότητα νόσου , το καθαρό δέρμα και η ύφεση από τον οφθαλμό διατηρούνται στην εκτίμηση 12 μήνες μετά την έναρξη του biosimilar-ADA



	Anti-TNF	Etanercept	Anti-IL-17	Anti-IL-23	JAKi
Arthritis	Green	Green	Green	Green	Green
Axial	Green	Green	Green	Yellow	Orange
Skin	Green	Yellow	Dark Green	Dark Green	Yellow
Enthesitis	Green	Green	Green	Green	Green
Dactylitis	Green	Green	Green	Green	Green
Nail disease	Green	Green	Green	Green	Green
*Eye	Green			Orange	Orange
**Bowel	Green			Green	Green

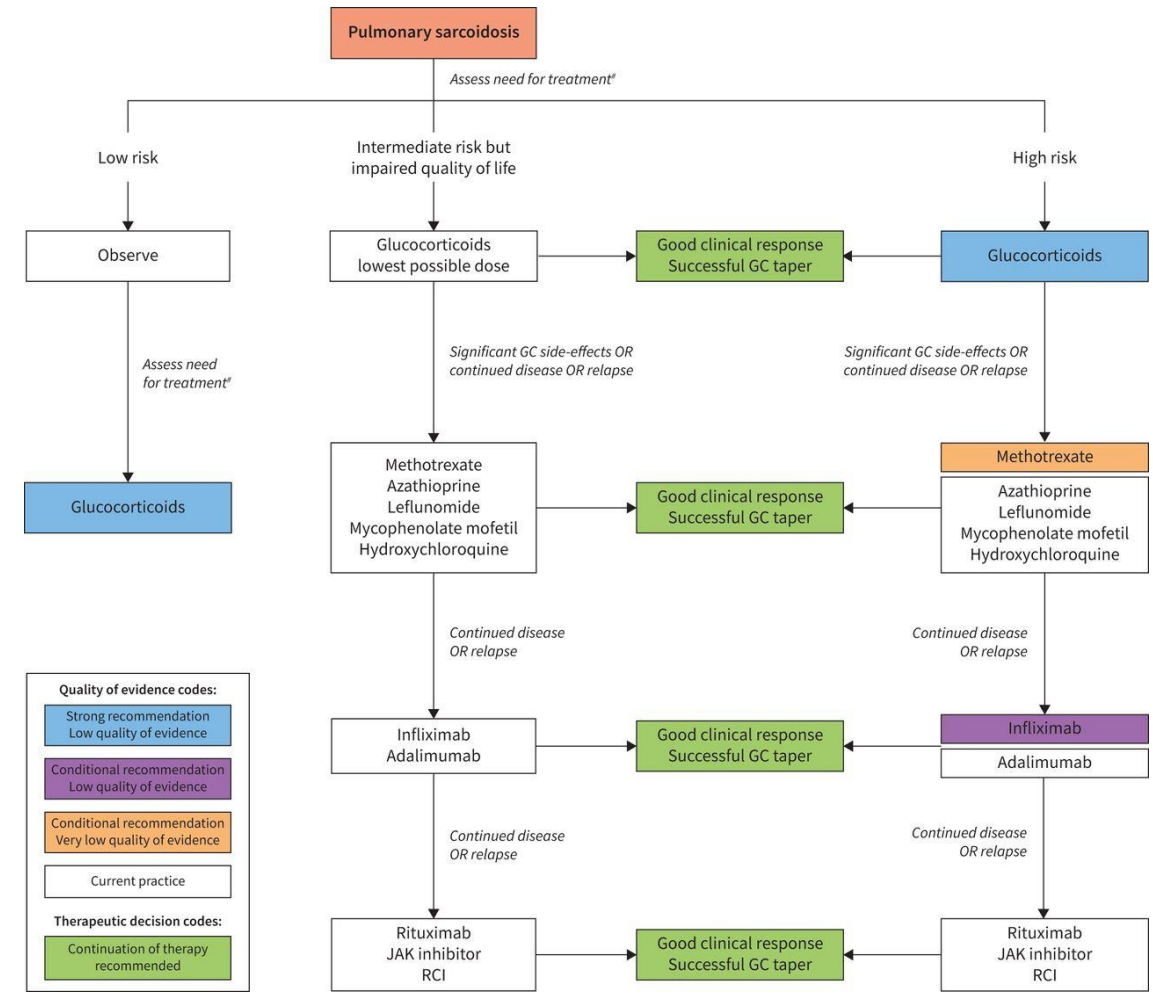
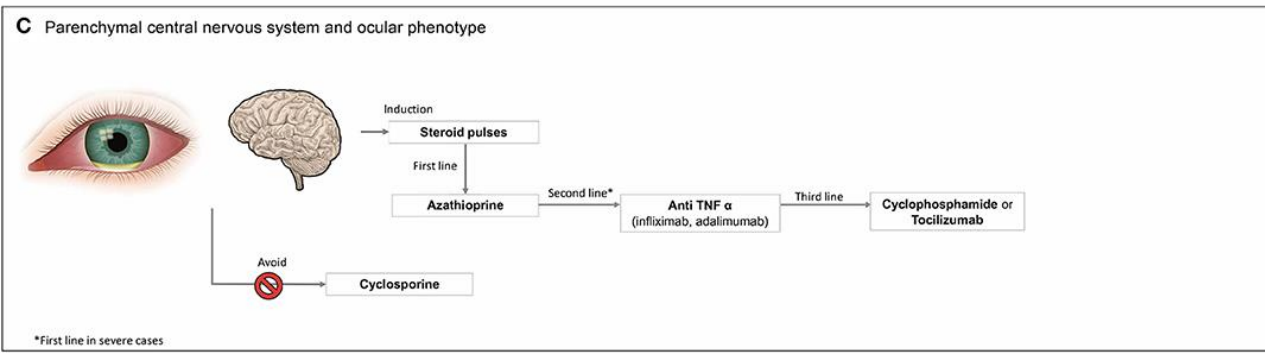
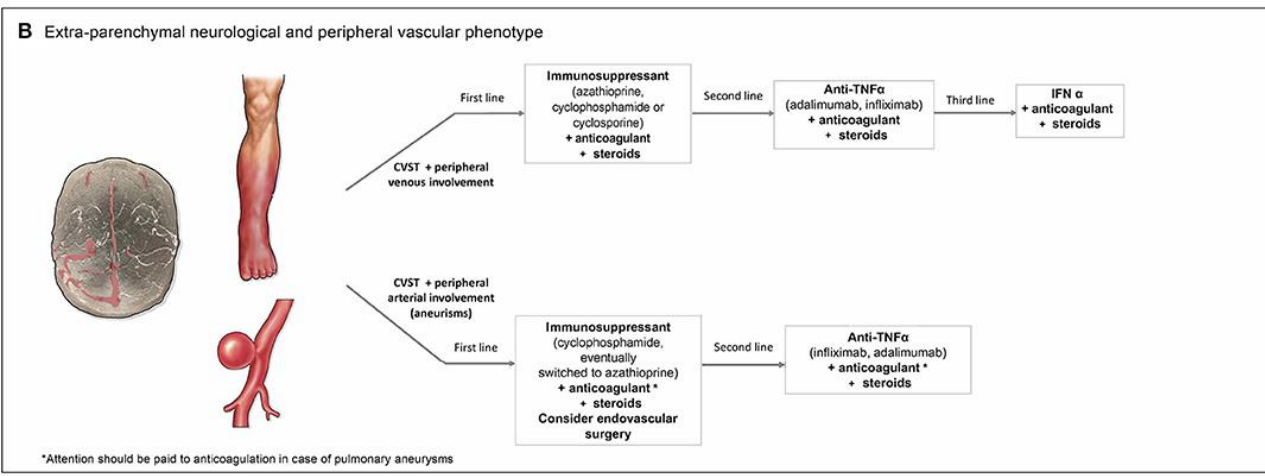
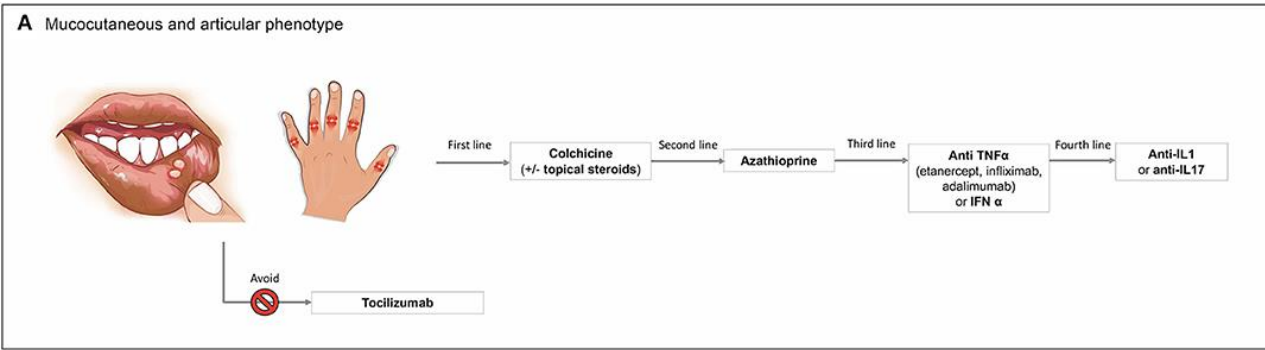
**Figure 1.** Efficacy of the various treatment modalities in various aspects of PsA. Green: efficacy, dark green: category is superior compared to the others, white: inefficacy or contraindication, orange: trials are underway, yellow: limited efficacy or use with caution. \*Marketed for uveitis: only adalimumab; \*\*Marketed for Crohn’s disease: adalimumab, infliximab, certolizumab, ustekinumab. Marketed for ulcerative colitis: adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab, tofacitinib. VTE: venous thromboembolism; PE: pulmonary emboli; JAKi: JAK inhibitors.



**Figure 1** Rate of anterior uveitis (AU) per 100 patient-years during treatment. Error bars indicate 95% CI. \*Rate based on <10 events, see online supplemental table S3. Flare definition 1: all registered visits with an AU-diagnosis separated by a gap of at least 90 days without any AU-diagnosis; flare definition 2: all registered visits with an AU-diagnosis occurring at least 60 days after a previous registration (irrespective of any visits in-between).

► In patients with spondyloarthritis, monoclonal TNF-inhibitors may offer better protection against recurrent flares of anterior uveitis, compared with secukinumab and etanercept.





European Respiratory Journal 2021



# Key messages

- Biologics have revolutionized the way we treat IMID
- All available therapeutic options are valuable
- TNF inhibitors were the first biologics used both in randomized controlled trials and in clinical practice.
- TNF inhibitors are effective and safe and represent a valid option for many IMID
- But new drugs are also very important giving us the opportunity for more innovative and successful treatment approaches



