



# WORKSHOP

Πώς μπορούμε να  
βελτιώσουμε τις εκβάσεις  
των ασθενών με ρευματοειδή  
αρθρίτιδα;

**Δημήτριος Τσερώνης**  
Ρευματολόγος, Επιστημονικός  
Συνεργάτης Π.Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ

**Θεόδωρος Δημητρούλας**  
Αν. Καθηγητής Ρευματολογίας ΑΠΘ, Γ' Παν.  
Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Ιπποκράτειο»,  
Θεσσαλονίκη

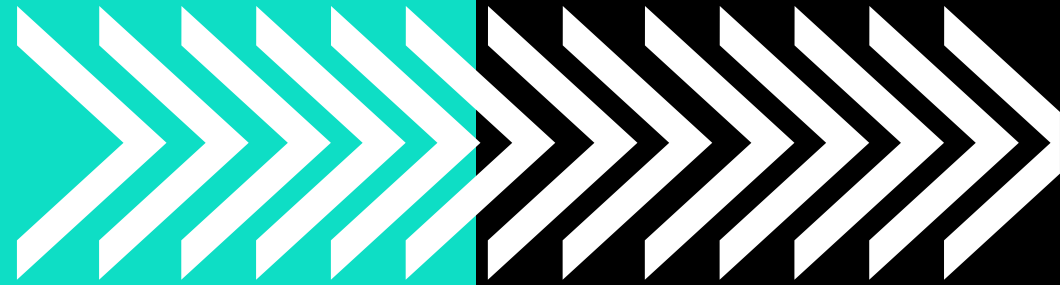
# Σύγκριση συμφερόντων

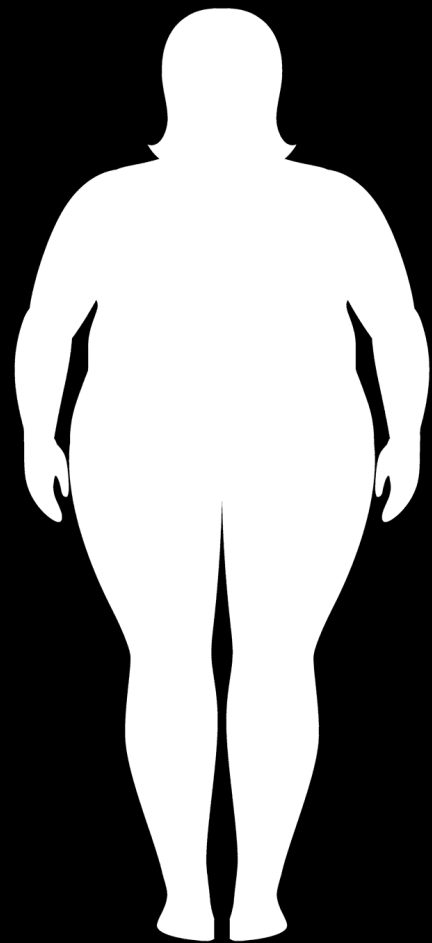
Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία AbbVie



# Κλινική περίπτωση #1

Δημήτριος Τσερώνης

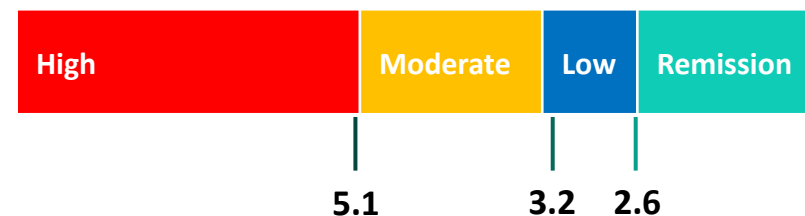




➤ **Μαρία 46 ετών** , τραπεζικό στέλεχος , παντρεμένη , μητέρα 2 παιδιών

- Πρόσφατη διάγνωση **PA (+)** ... Από 6μήνου (πρώιμη PA)

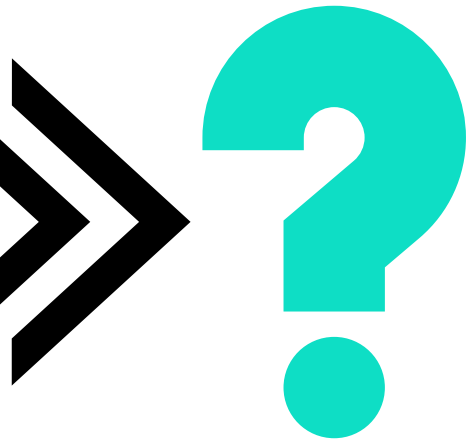
- 
- Κάπνισμα (-), Αλκοόλ : social drinker ,  
BMI 27 , δεν γυμνάζεται (καθιστική ζωή) , λοιπό ιστορικό : (-)
  - *MTX 15 mg/ week + prednisone ~ 2,5-5 mg /day*
  - **DAS28 : 4,47 MDA**



- ✓ **αρθραλγίες** : κυρίως χεριών και γονάτων από **2 ετίας με ΠΔ**
- ✓ **ε/ε : RF (++) , ACPA (+++) , ESR : 40 mm/Hg , CRP : X2** , λοιπά : κφ



**Ανεπαρκής ανταπόκριση σε μεθοτρεξάτη**



**Πώς επιλέγουμε τη σωστή θεραπεία  
για τον κατάλληλο ασθενή τη σωστή  
στιγμή;**

# EULAR vs ACR stance on the use of glucocorticoids

eular

EUROPEAN ALLIANCE  
OF ASSOCIATIONS  
FOR RHEUMATOLOGY



AMERICAN COLLEGE  
OF RHEUMATOLOGY  
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

## 2022 EULAR recommendations<sup>1</sup>

Short-term glucocorticoids **should be considered** when initiating or changing csDMARDs, in:

- different dose regimens and
- routes of administration

but should be **tapered and discontinued** as rapidly as clinically feasible.

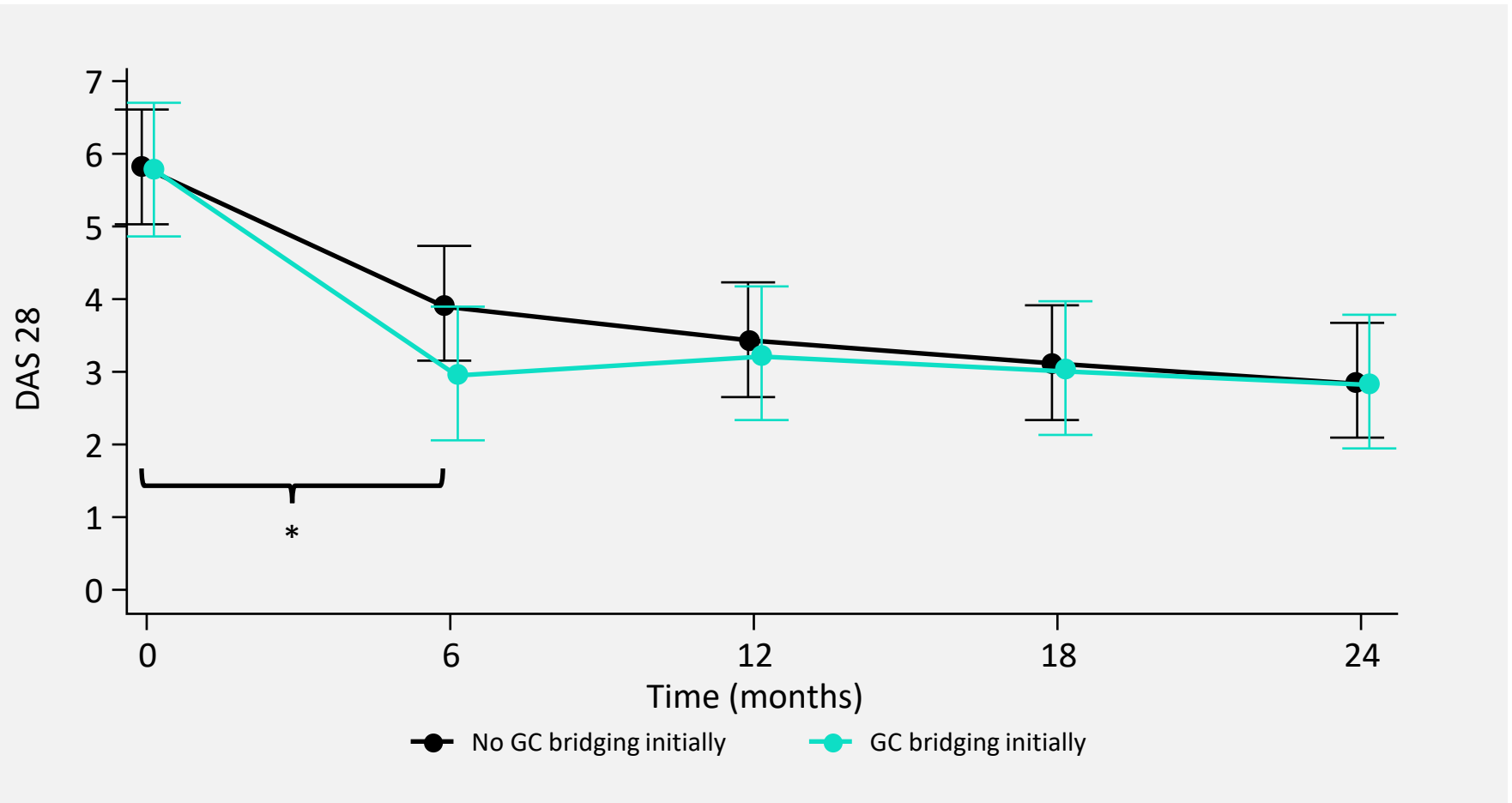
## 2021 ACR guidelines<sup>2</sup>

Initiation of a csDMARD **without** short-term (<3 months) glucocorticoids is **conditionally** recommended over initiation of a csDMARD with short-term glucocorticoids for **DMARD-naïve** patients with moderate-to-high disease activity

# Patients with bridging GC therapy vs non-bridging GC therapy had more rapid improvement in 6 months (similar late use)

Data from 3 clinical trials (n=625)

252 (40%) were randomized to GC bridging initially



# Περίπτωση #1



**Μαρία 46 ετών**, τραπεζικό στέλεχος,  
παντρεμένη, μητέρα 2 παιδιών

- Πρόσφατη διάγνωση **RA (+)** ...  
Από 6μήνου (πρώιμη RA)

• Κάπνισμα (-), Αλκοόλ : social drinker,  
BMI 27, δεν γυμνάζεται (καθιστική ζωή)  
λοιπό ιστορικό : (-)

- **MTX 15 mg/ week**
- **Prednisone ~ 2,5-5 mg /day**
- **DAS28 : 4,47 MDA**

- ✓ αρθραλγίες : κυρίως χεριών και γονάτων  
από 2 ετίας με ΠΔ
- ✓ ε/ε : **RF (++)**, **ACPA (+++)**, **ESR : 40 mm/Hg**,  
**CRP : X2**, λοιπά : κφ

**Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX**

-Ποιος είναι ο στόχος θεραπείας  
για αυτήν την ασθενή;

**η ύφεση**

-Ποιος είναι **ο δικός της** στόχος;





# Τι θέλουμε εμείς και τι η ασθενής μας;

- Ενεργότητα νόσου
- Αρθρώσεις
- ακτινολογική πρόοδος

- Έλεγχος του πόνου και κόπωσης, βελτίωση του ύπνου
- Βελτίωση της καθημερινότητας
- Ικανότητα εργασίας
- Ανεξαρτησία

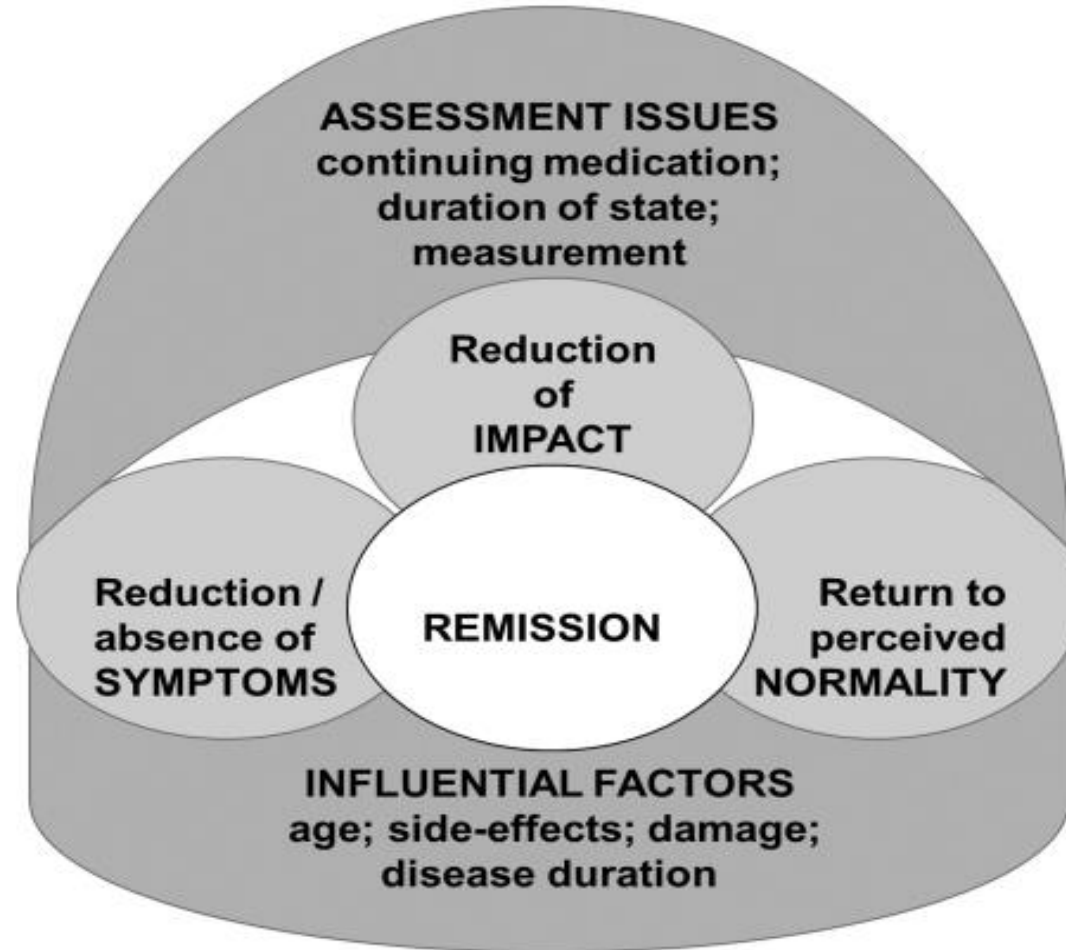


Is this important? **YES**

Different expectations can lead to patient anxiety, poor adherence to therapy, and treatment failure

# The patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: 'You've got limits, but you're back to being you again'

- n : 47 ασθενείς με RA
  - 66% γυναίκες
  - 9 έτη διάρκεια νόσου



- n : 274 ασθενείς με ΡΑ
  - 75% γυναίκες , 57 ετών
  - 12 έτη διάρκεια νόσου



- Υψηλότερη ιεράρχηση των ασθενών :
  - I. πόνος
  - II. κόπωση
  - III. Ανεξαρτησία
- Υπάρχει σύμπτωση απόψεων για την ύφεση γενικότερα ( μεταξύ γιατρών και ασθενών)

**Table 2** Concordance between two patient-derived remission definitions and the ACR/EULAR remission definition (count (percentage))

	Self-reported remission			ACR/EULAR remission		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
<b>ACR/EULAR remission</b>						
Yes	25 (51)	4 (6)	29 (24)			
No	24 (49)	66 (94)	90 (76)			
Total	49 (100)	70 (100)	119 (100)			
<b>RAPID3 remission</b>						
Yes	63 (61)	17 (10)	80 (30)	28 (97)	21 (24)	49 (42)
No	40 (39)	151 (90)	191 (70)	1 (3)	67 (76)	68 (58)
Total	103 (100)	168 (100)	271 (100)	29 (100)	88 (100)	117 (100)
<b>CDAI*</b>						
Yes	8 (40)	2 (7)	10 (21)	7 (54)	3 (9)	10 (21)
No	12 (60)	25 (93)	37 (79)	6 (46)	31 (91)	37 (79)
Total	20 (100)	27 (100)	47 (100)	13 (100)	34 (100)	47 (100)

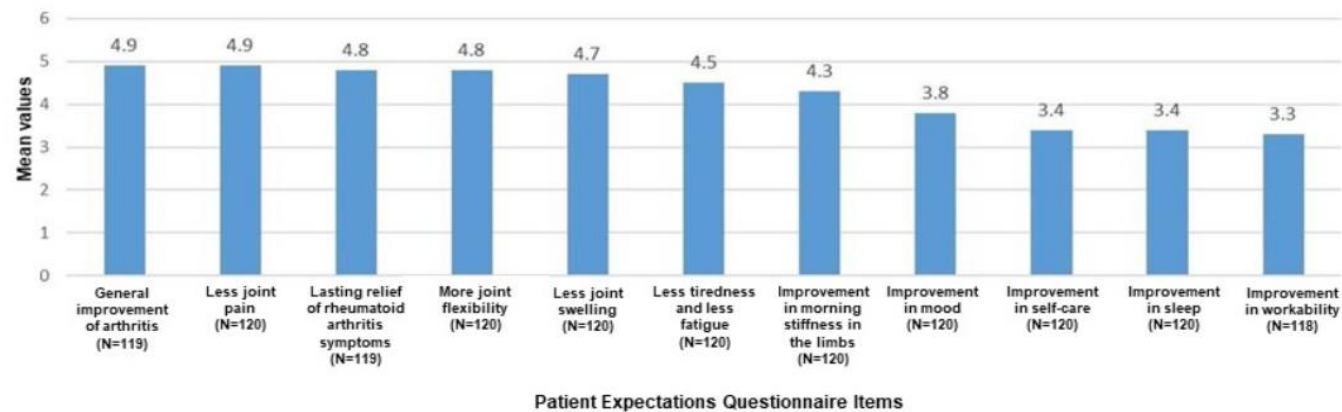
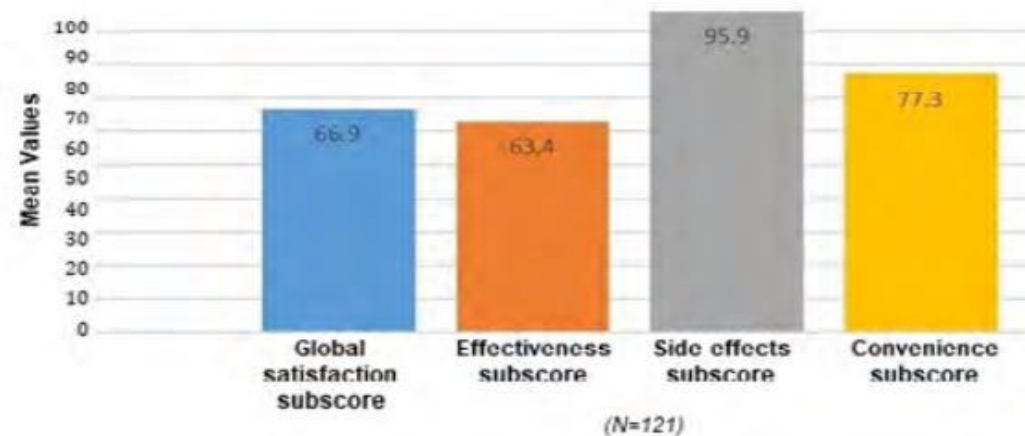
**Table 3** Most important domains by site

	Bristol	Vienna	Amsterdam	Paris	Copenhagen	USA
<b>Top 3</b>						
1	Pain	Pain	Pain	Pain	Pain	Pain
2	Fatigue	Independence	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
3	Independence	Stiffness	Independence	Independence	Swelling	Swelling
<b>Domains rated as essential (%)</b>						
1	Pain (67)	Independence (53)	Pain (57)	Pain (72)	Pain (51)	Pain (70)
2	Fatigue (66)	Phys func (51)	Phys func (46)	Mobility (72)	Phys func (49)	Fatigue (60)
3	Mobility (66)	Pain (47)	ADL (43)	Phys func (67)	Work (49)	Independence (58)
4	Independence (50)	Mobility (43)	Independence (41)	Family (56)	Mobility (46)	Swelling (56)
5	Phys func (50)	Mental (43)	Mobility (39)	Indep (56)	ADL (44)	Mobility (54)

# Οι προσδοκίες και η ικανοποίηση των ασθενών



- n : 121 ασθενείς με PA
  - 82,6% γυναίκες , 64,8ετών
  - 8,4 έτη διάρκεια νόσου
  - mean DAS28-ESR 4.5) ,(mean [SD] HAQ-DI1.1 [



- ↓ διεύρυνση βιολογικών παρόλο την ενεργο νόσο : **43,8% - Bdmard**
- ↓ ικανοποίηση των ασθενών για την θεραπεία που λαμβάνουν : **66,9 % ικανοποίηση**

# Περίπτωση #1



**Μαρία 46 ετών**, τραπεζικό στέλεχος, παντρεμένη, μητέρα 2 παιδιών

- Πρόσφατη διάγνωση **ΡΑ (+)** ...  
Από 6μήνου (πρώιμη ΡΑ)

• Κάπνισμα (-), Αλκοόλ : social drinker,  
BMI 27, δεν γυμνάζεται (καθιστική ζωή)  
λοιπό ιστορικό : (-)

• **MTX 15 mg/ week**  
• **Prednisone ~ 2,5-5 mg /day**  
• **DAS28 : 4,47 MDA**

✓ αρθραλγίες : κυρίως χεριών και γονάτων  
από 2 ετίας με ΠΔ

✓ ε/ε : **RF (++)**, **ACPA (+++)**, **ESR : 40 mm/Hg**,  
**CRP : X2**, λοιπά : κφ

**Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX**

Ποιος είναι ο στόχος θεραπείας σας για αυτήν την ασθενή;

A. Ύφεση



B. Μείωση σημείων και συμπτωμάτων

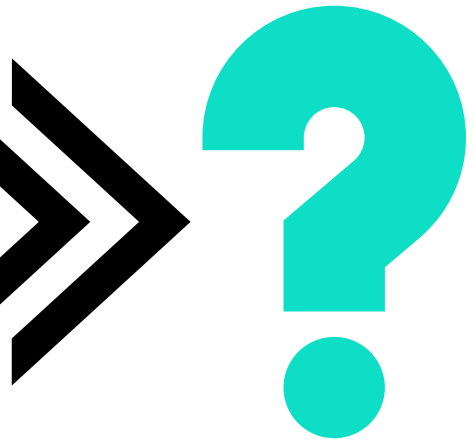


C. Βελτίωση της ποιότητας ζωής



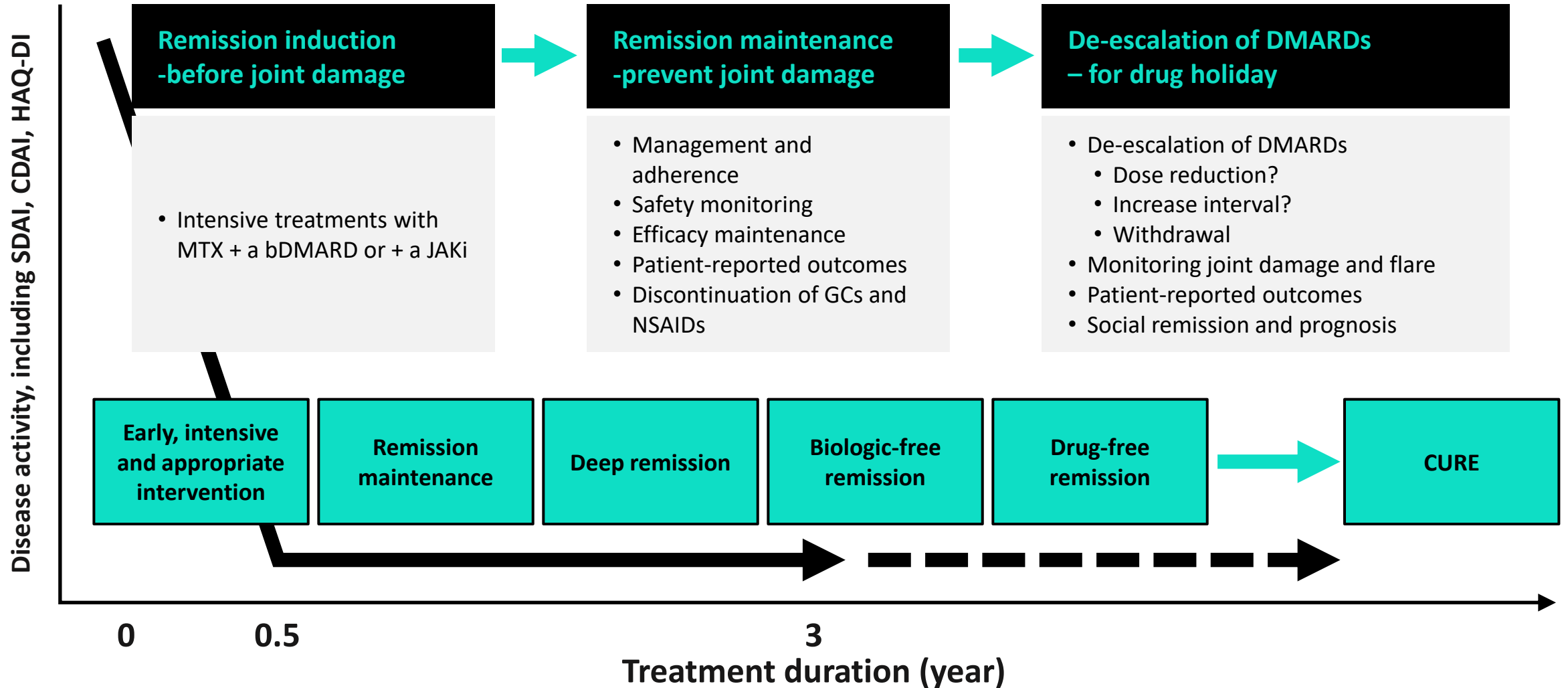
D. άλλο ?

**ο στόχος θεραπείας είναι πάντα σύνθετος**



**Τι είναι η Ύφεση; / Τι σημαίνει  
για εσάς Ύφεση;**

# Treatment strategy for remission





# Έχει σημασία ο χρόνος επίτευξης της ύφεσης ;

## 3 έτη μετά την διάγνωση

**Table 2** Three-year outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity (group 1) and sustained DAS28 remission (group 2) during the first year of follow-up

Outcome variable	Group 1 (n=107)	Group 2 (n=155)	p Value
mTSS	16.1±14.9	11.2±11.8	0.019
ΔmTSS from day 0*	10.8±6.5	6.5±8.9	0.006
ΔmTSS≥5†(%)	56.0	39.2	0.021
DAS28 remission (%)	27.4	81.0	<0.0001
SDAI remission (%)	13.8	56.0	<0.0001
ACR/EULAR remission‡ (%)	10.3	50.4	<0.0001
HAQ-DI	0.68±0.61	0.21±0.38	<0.0001
HAQ-DI <0.5 (%)	43.7%	80.6	<0.0001
Missed workdays§	157.3±226.2	30.9±75.9	0.001
Missed workdays=0¶ (%)	51.4	67.7	0.007

Data are mean±SD unless indicated.

\*Change in mTSS from day 0; †change in mTSS≥5 from day 0; ‡Boolean definition; §mean missed workdays since baseline; ¶percentage of patients without any missed workdays during follow-up.

ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS, van der Heijde modified total Sharp score; SDAI, Simplified Disease Activity Index.

## 5 έτη μετά την διάγνωση

**Table 4** Five-year outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity (group 1) and sustained DAS28 remission (group 2) during the first year of follow-up

Outcome variable	Group 1 (n=107)	Group 2 (n=155)	p Value
DAS28 remission (%)	39.2	80.7	<0.0001
SDAI remission (%)	24.0	59.6	<0.0001
ACR/EULAR remission* (%)	21.5	47.4	0.0003
HAQ-DI	0.58±0.59	0.21±0.38	<0.0001
HAQ-DI <0.5 (%)	51.6	80.7	<0.0001
Missed workdays†	272.2±338.9	45.2±90.2	0.0006
No missed workdays=0‡ (%)	46.7	62.6	0.011

Data are mean±SD unless indicated.

\*Boolean definition; †mean missed workdays since baseline; ‡percentage of patients without any missed workdays during follow-up.

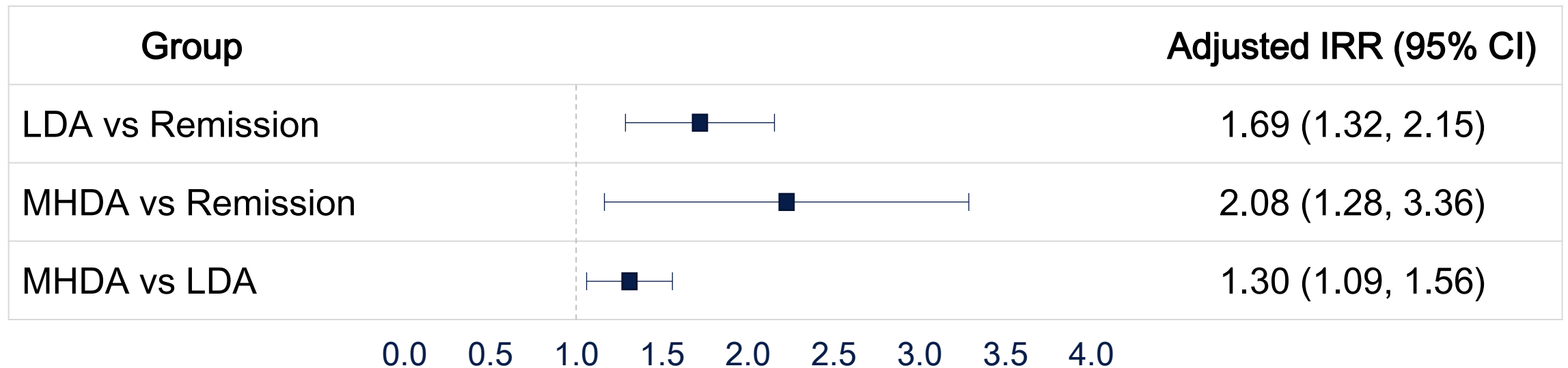
ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SDAI, Simplified Disease Activity Index.

Οι ασθενείς με πρώιμη ΡΑ που το πρώτο έτος από την διάγνωση που πετυχαίνουν και διατηρούν την ύφεση έχουν καλύτερη πορεία νόσου σε βάθος χρόνου



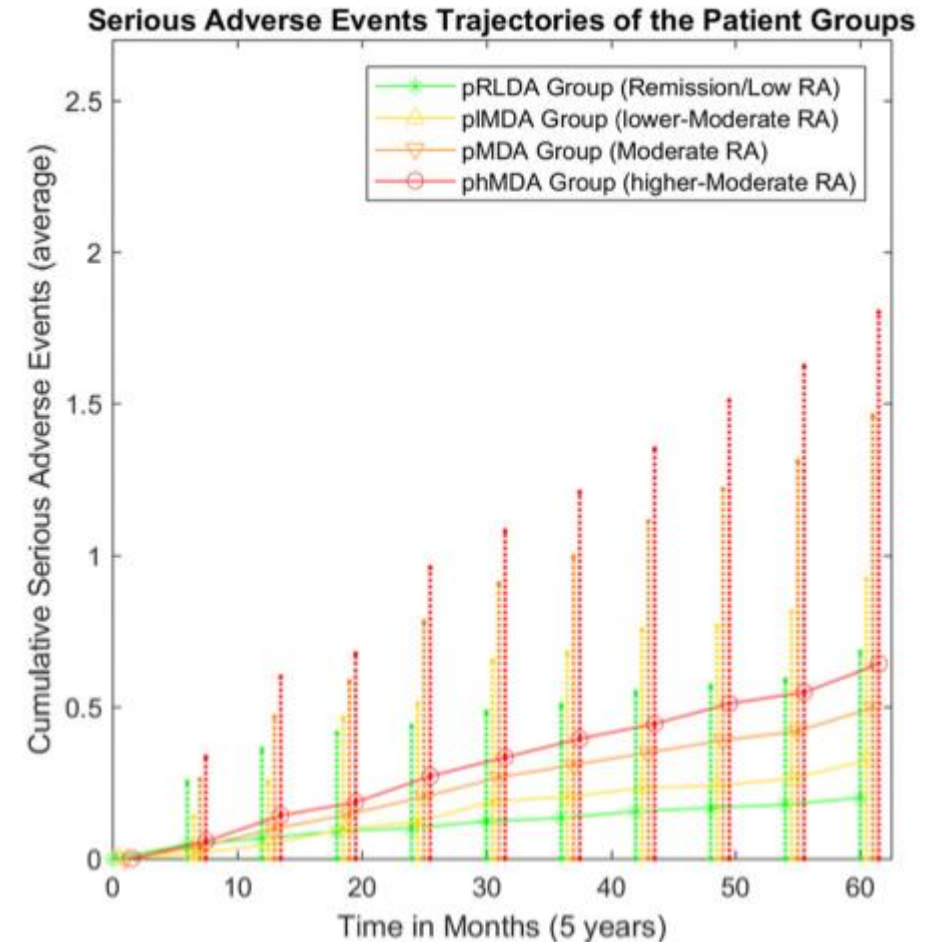
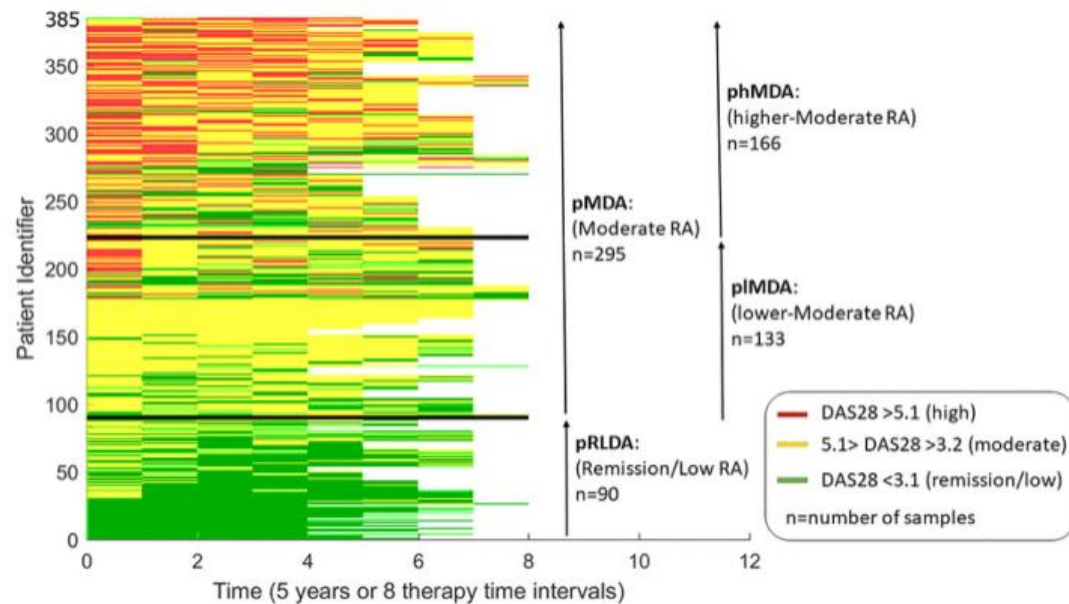
# Η ύφεση μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξεων

## Adjusted IRRs for risk of infection



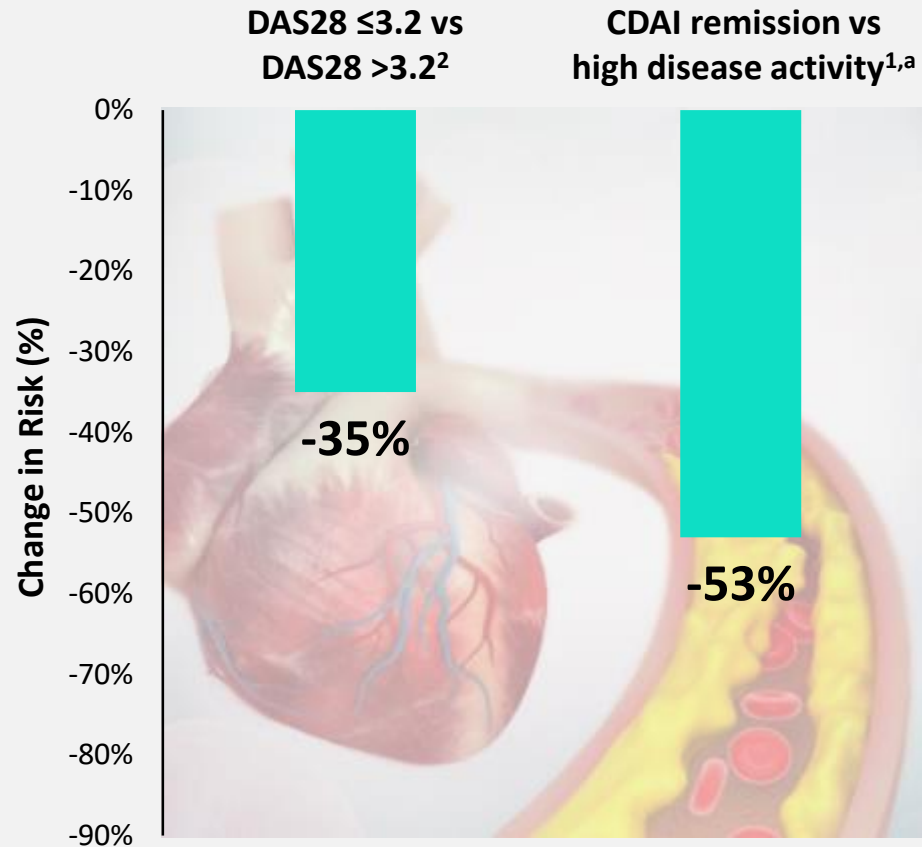
# Λιγότερες λοιμώξεις στους ασθενείς με σταθερά διατηρημένη την επίτευξη στόχου

- **HeRBT** : 385 ασθενείς με RA
  - 295 με υπολοιπόμενη ενεργότητα



# Remission in RA correlates with improved CV function

Risk of CVD  
with improved  
RA outcomes<sup>1,2</sup>



RA patients in remission compared to active disease had improvement in markers of CVD risk<sup>3</sup>

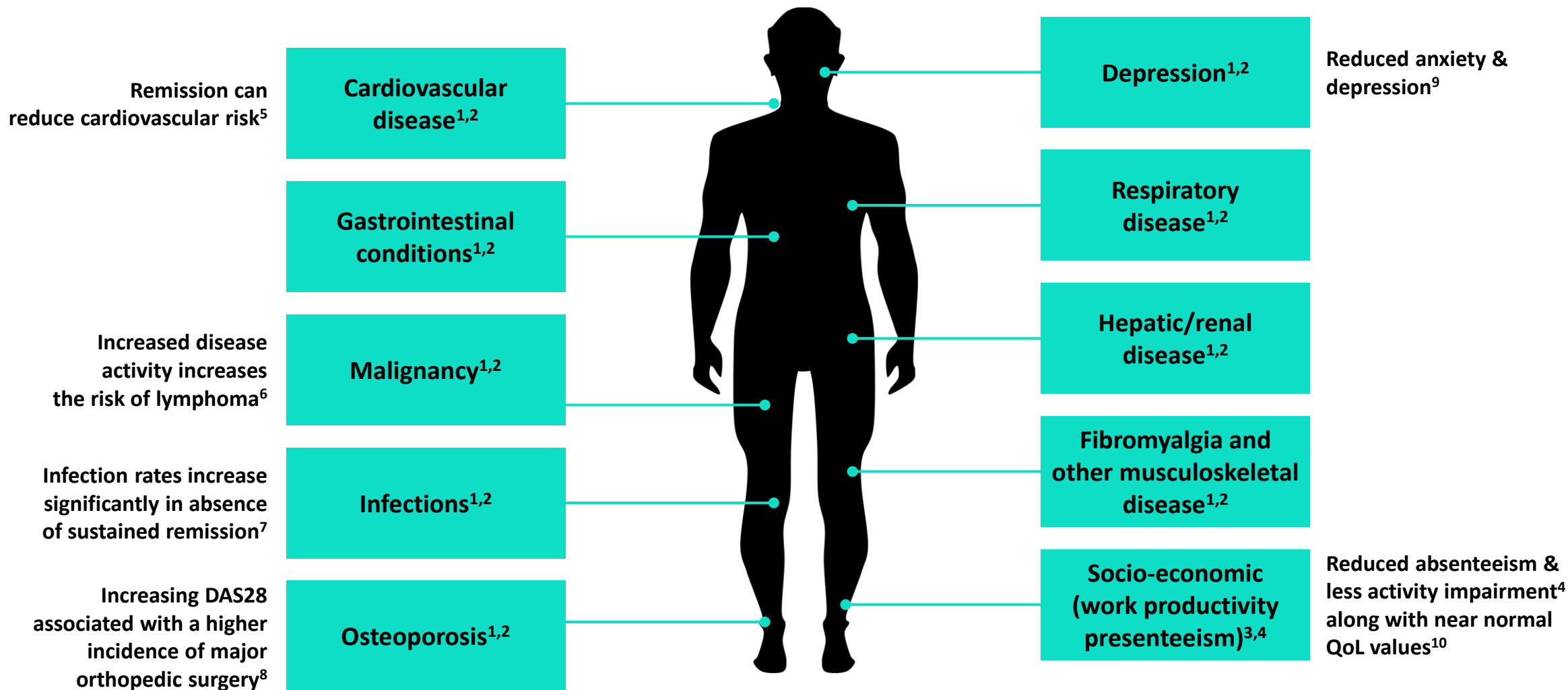
- Better endothelial function
- Less arterial stiffness
- Total cholesterol levels comparable to non-RA controls
- Lower BP (brachial & central)

<sup>a</sup>Remission is defined as CDAI ≤2.8, and high disease activity is defined as CDAI >22; remission does not mean drug-free remission or complete absence of disease activity; <sup>b</sup>Remission is defined as CDAI ≤2.8, and active disease defined as CDAI >2.8.

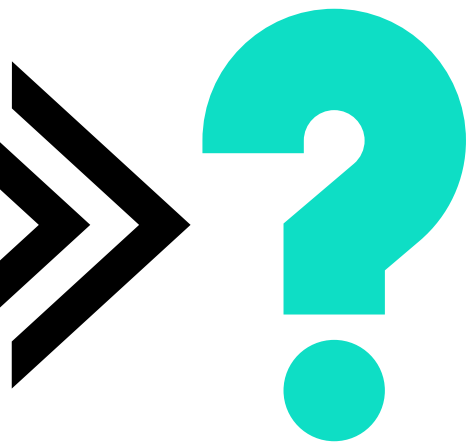
BP, blood pressure; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; RA, rheumatoid arthritis.

Adapted from:  
1. Solomon DH, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1449-55; 2. Arts EE, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:1693-9;  
3. Provan SA, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:812-7.

# Η επίτευξη κλινικής ύφεσης μειώνει την επιβάρυνση των ασθενών πέρα από τα συμπτώματα και τα σημεία της νόσου

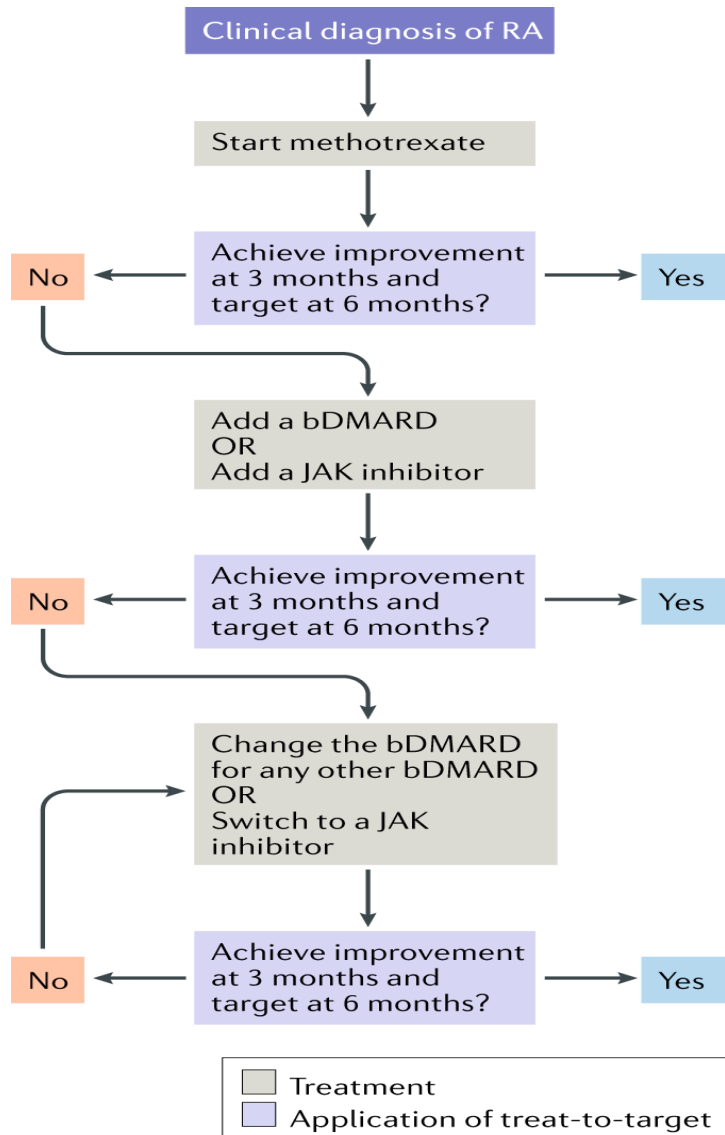


Adapted from:  
1. McInnes IB, et al. Ann Rheum Dis. 2015;74:694-702; 2. McInnes IB, et al. N Engl J Med. 2011;365:2205-19; 3. Sokka T, et al. Arthritis Res Ther. 2010;12:R42; 4. Kim D, et al. J Rheum. 2017;44:1112-7; 5. Solomon DH, et al. Arthritis Rheum. 2015;67:1449-55; 6. Baecklund, E, et al. Arthritis Rheum. 2006;54:692-701; 7. Accortt NA, et al. Arthritis Care Res. 2018;70:679-84; 8. Nikiphorou E, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75:2080-6; 9. Kekow J, et al. Rheumatology (Oxford) 2011;50:401-9; 10. Linde L, et al. J Rheum. 2010;37:285-90.



**Την «κυνηγάμε» όμως την  
ύφεση;**

# Treat-to-target in rheumatoid arthritis



## The road to remission...

Table 1 | Results from selected clinical trials that used a treat-to-target approach<sup>a</sup>

Trial	Target	Outcome for standard care group	Outcome for treat-to-target or tight control group
TICORA <sup>25</sup>	DAS-determined remission	16%	65%
CAMERA <sup>26</sup>	DAS-determined remission	37%	50%
FIN-RACo <sup>23</sup>	ACR preliminary remission criteria	NA	11–25%
SWEFOT <sup>27</sup>	EULAR good response criteria	NA	25–39% of methotrexate non-responders
BeSt <sup>28</sup>	HAQ-DI	NA	0.6
RACAT <sup>29</sup>	Improvement in DAS28	NA	0.21–0.23

«χαμηλά» ποσοστά επίτευξης στόχου

# Οι πραγματικές «αλλαγές» θεραπείας σε ενεργό νόσο– Real world data

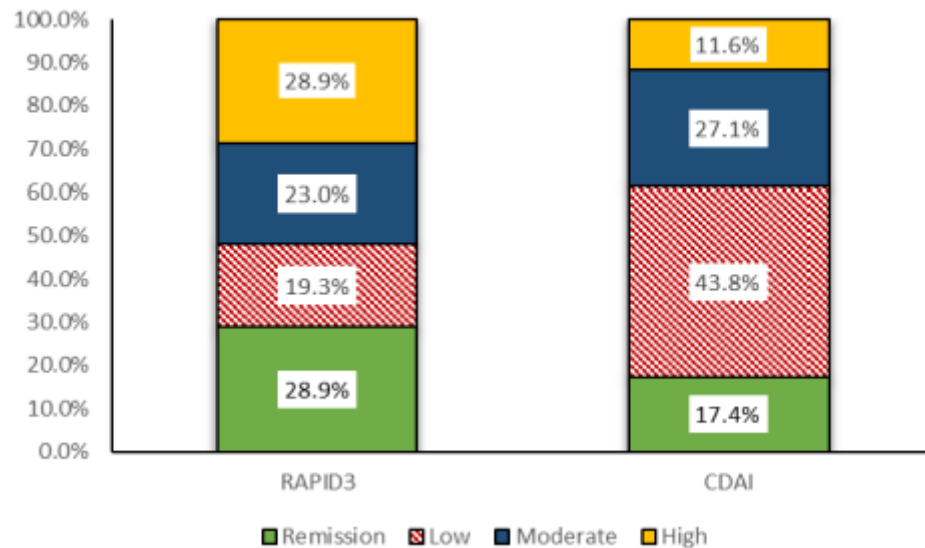
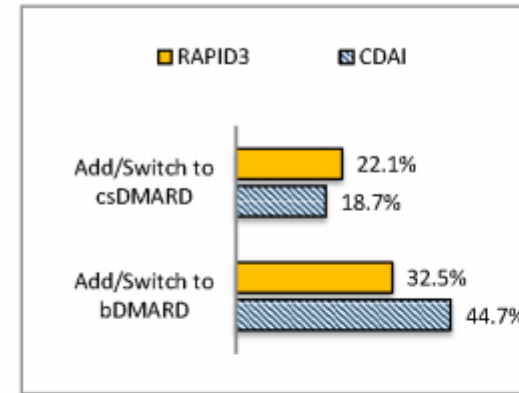


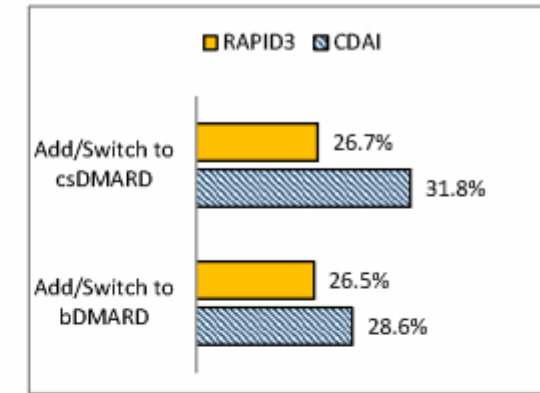
Figure 1 : Disease Activity Instruments Used and Disease Activity Categorization at Baseline (n=40,256 RAPID3 and n=17,430 CDAI patients)

**Συμπέρασμα : 1/3 δεν άλλαξε  
θεραπεία και ας μην πέτυχε  
τον θεραπευτικό στόχο**

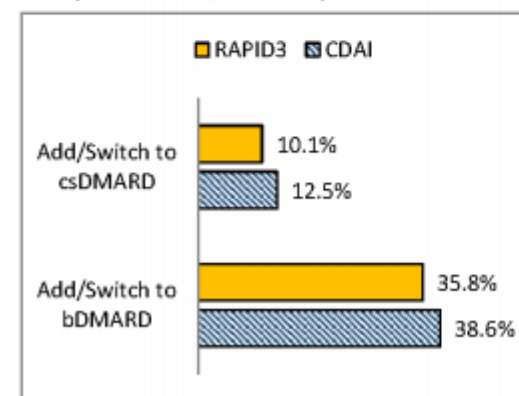
2a. Mono csDMARD  
(N<sub>RAPID3</sub>=852, N<sub>CDAI</sub>=342)



2b. Mono bDMARD  
(N<sub>RAPID3</sub>=604, N<sub>CDAI</sub>=217)



2c. Combo csDMARD  
(N<sub>RAPID3</sub>=218, N<sub>CDAI</sub>=88)



2d. Combo bDMARD  
(N<sub>RAPID3</sub>=662, N<sub>CDAI</sub>=257)

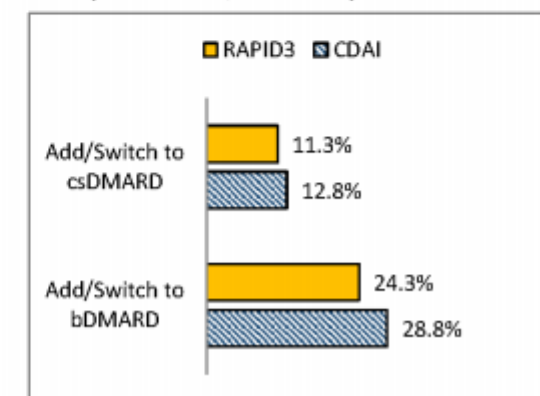
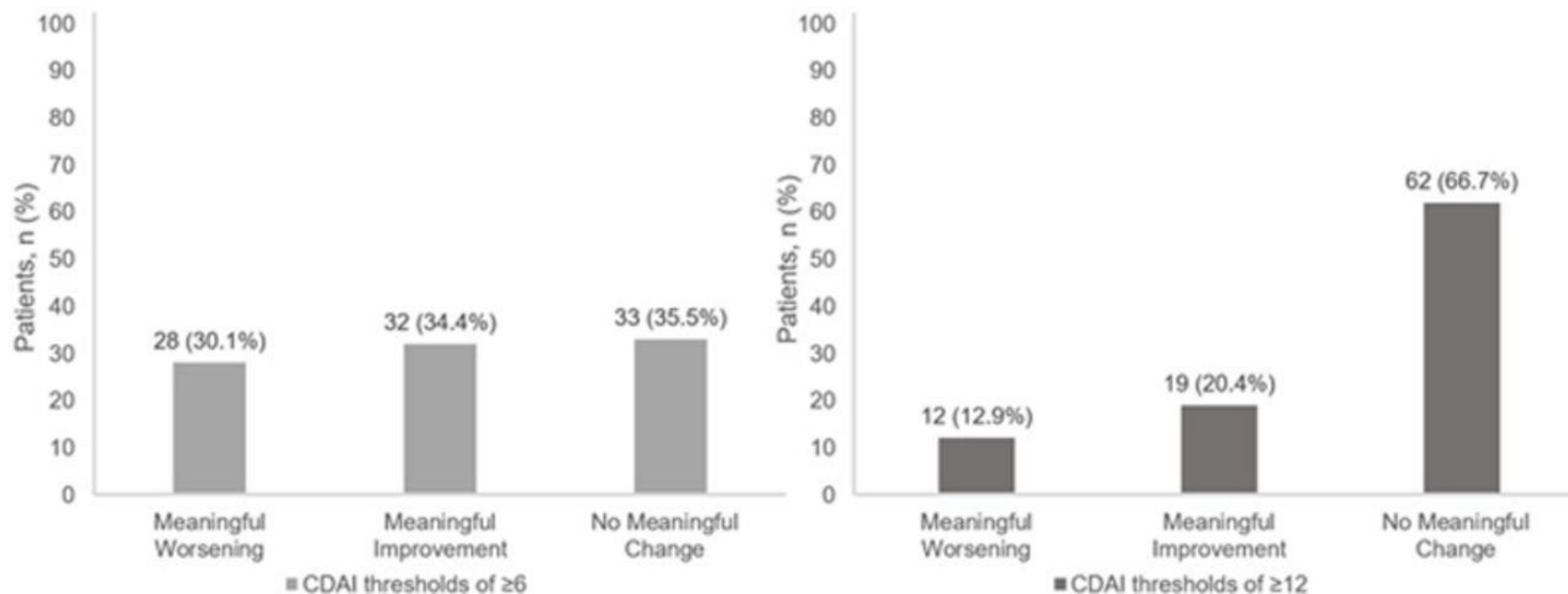


Figure 2a-2d : Treatment Changes through 1 year for Patients in Moderate/High Disease Activity at baseline (limited to patients who had a visit with a disease activity measurement occurring 7-12 months after the index visit ; n=3,249 RAPID3 and n=1,146 CDAI patients)

## Βελτίωση αλλά όχι LDA/REM... *To change or not to change ?*

- Οι «αλλαγές» :



93% των ασθενών που βελτιώθηκε αλλά δεν πέτυχε LDA/REM δεν άλλαξε θεραπεία στο έτος

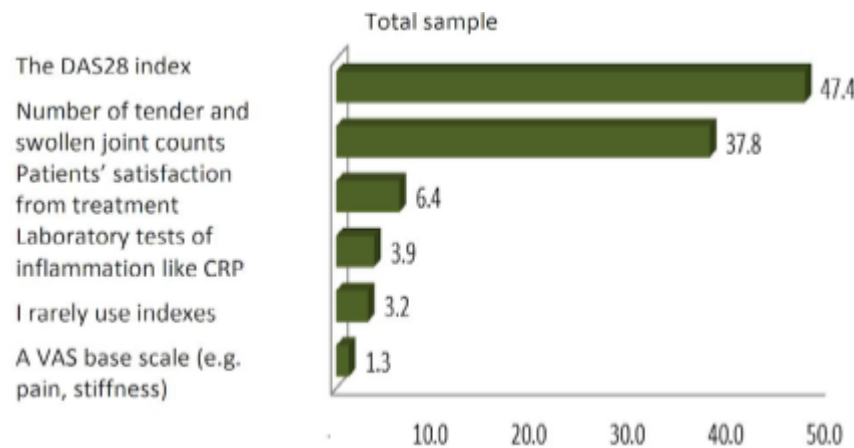


# Εφαρμόζουμε T2T στην κλινική μας πράξη;



- 160 ρευματολόγοι :

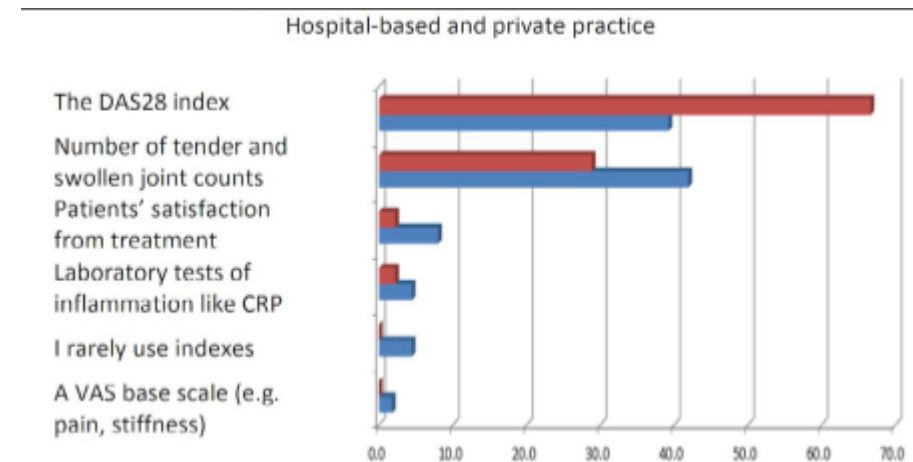
- *τι χρησιμοποιείτε για να αξιολογήσετε την πορεία των ασθενών σας ;*



Όλοι οι ρευματολόγοι

νοσοκομειακοί

ιδιώτες



# Περίπτωση #1



**Μαρία 46 ετών**, τραπεζικό στέλεχος, παντρεμένη, μητέρα 2 παιδιών

- Πρόσφατη διάγνωση **RA (+)** ...  
Από 6μήνου (πρώιμη RA)

• Κάπνισμα (-), Αλκοόλ : social drinker,  
BMI 27, δεν γυμνάζεται (καθιστική ζωή)  
λοιπό ιστορικό : (-)

• **MTX 15 mg/ week**  
• **Prednisone ~ 2,5-5 mg /day**  
• **DAS28 : 4,47 MDA**

- ✓ αρθραλγίες : κυρίως χεριών και γονάτων από 2 ετίας με ΠΔ
- ✓ ε/ε : **RF (++)**, **ACPA (+++)**, **ESR : 40 mm/Hg**, **CRP : X2**, λοιπά : κφ

**Ανεπαρκής ανταπόκριση σε MTX**

## Δίλημμα:

Πώς θα αναθεωρούσατε τη στρατηγική θεραπείας για αυτόν τον ασθενή;

- A. Προσθήκη TNFi & συνέχιση MTX
- B. Προσθήκη JAKi & συνέχιση MTX
- C. Προσθήκη IL-6i & συνέχιση MTX
- D. Υποδόρια MTX

# Γιατί δεν πρέπει να μείνουμε μόνο στην MTX ?

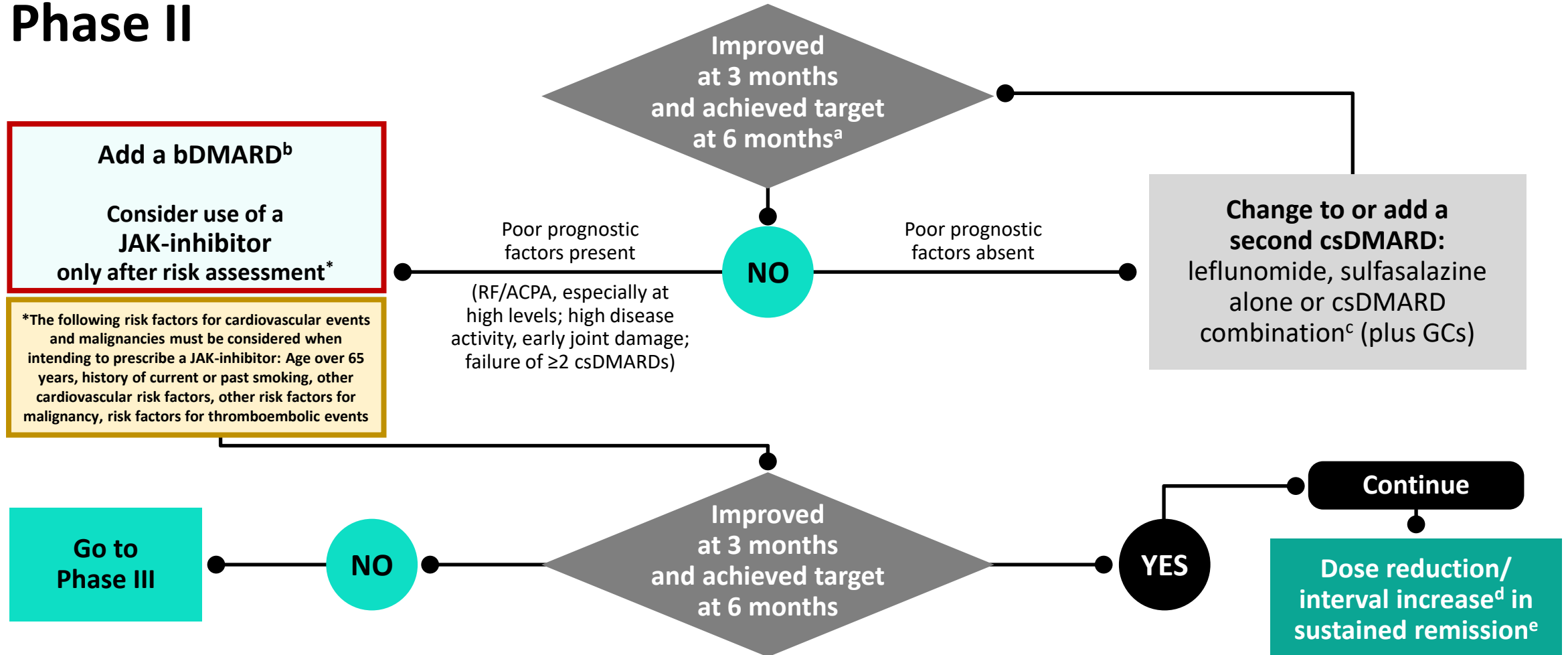
			RF positive	
			No	Yes
CRP mg/L	>40	n	5	24
		Probability SRP (95% CI)	26 (9, 56)	61 (42, 78)
		mTSS, mean (SD) / median {min, max}	10.6 (22.3) / 1.0 (0, 51)	9.0 (12.0) / 3.6 (-2, 41)
	10-40	n	3	15
		Probability SRP (95% CI)	12 (3, 37)	38 (18, 62)
		mTSS, mean (SD) / median {min, max}	0.5 (1.2) / 0.0 (-1, 2)	3.1 (5.4) / 2.0 (-6, 13)
<10	n	24	23	
	Probability SRP (95% CI)	10 (3, 25)	33 (18, 53)	
	mTSS, mean (SD) / median {min, max}	0.7 (4.3) / 0.0 (-3, 20)	3.7 (8.5) / 1.0 (-5, 38)	

Probability of SRP ranges: ■ 0-20% ■ 21-30% ■ 31-40% ■ 41-100%

Αυξημένη πιθανότητα διαβρώσεων σε ασθενείς με MDA και ↑TKE, ↑CRP, RF(+) και ↑↑ RF

# 2022 EULAR recommendations for RA

## Phase II



<sup>a</sup>The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions, or if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (<50% of disease activity) is seen after 3 months; <sup>b</sup>Consider contraindications and risks; <sup>c</sup>The most frequently used combination comprises MTX, sulfasalazine and hydroxychloroquine; <sup>d</sup>Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD, but before all this GCs must have been discontinued; <sup>e</sup>Sustained remission:  $\geq 6$  months ACR/EULAR index based or Boolean remission.  
ACPA, anti-citrullinated protein antibodies; ACR, American College of Rheumatology; bDMARD, biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GCs, glucocorticoids; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug.

# Οι θεραπευτικές επιλογές μας

- Methotrexate (MTX)
- Leflunomide (LEF)
- hydroxychloroquine(HCQ)

## csDMARDs



## tsDMARDs

Αναστολείς  
JAK

Tofacitinib  
Baricitinib  
Upadacitinib  
Filgotinib

## bDMARDs

Anti-TNF	Anti-CD-20	Anti-IL-6	Αναστολέας συνδιέγερσης
(bs)Adalimumab Certolizumab pegol (bs)Etanercept Golimumab (bs)Infliximab	(bs)Rituximab	Tocilizumab	Abatacept*

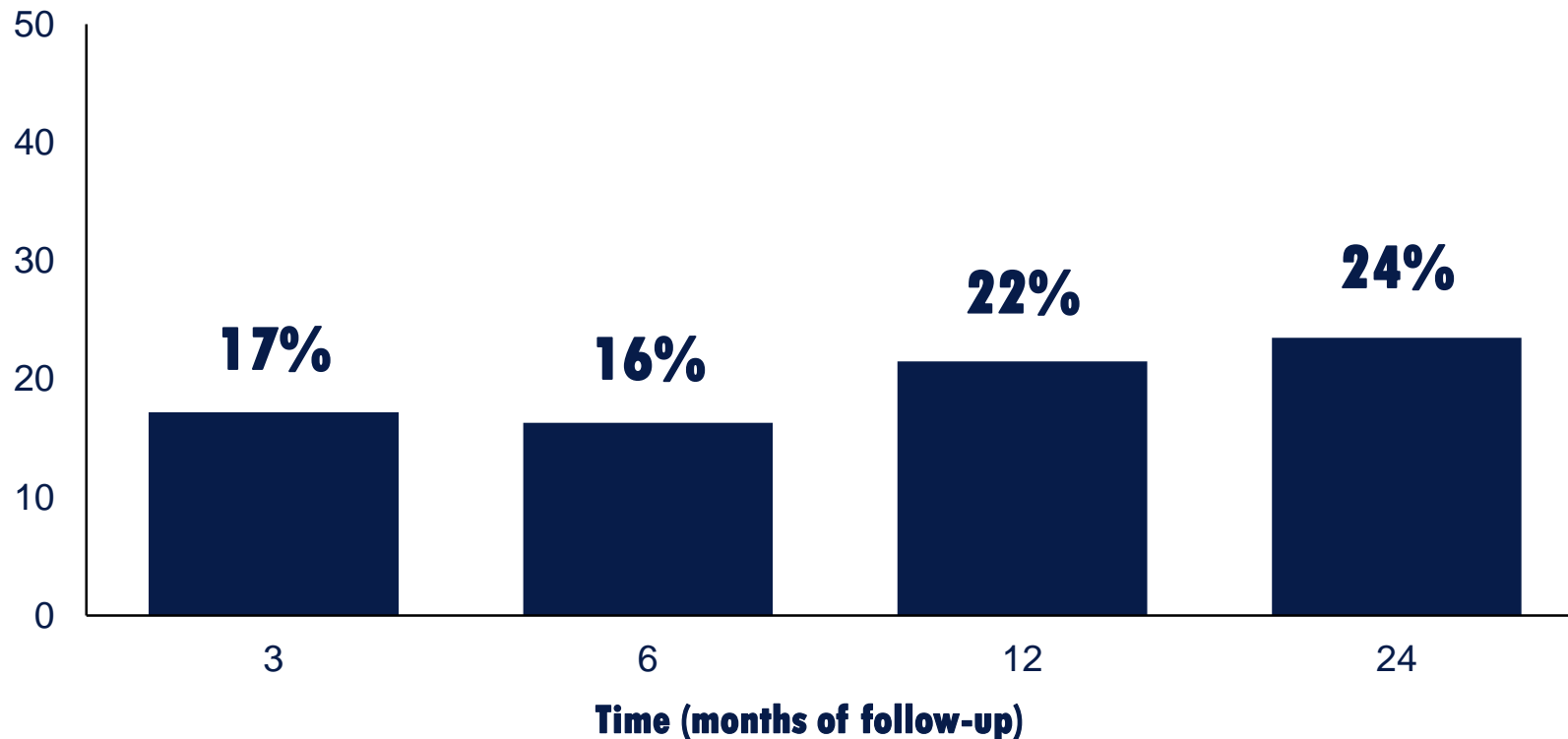
# Efficacy of bDMARDs in MTX-IR patients

Biologic DMARDs	Molecular Target	Selected Adverse Events	ACR70 Response Rates in MTX-IR (at 6 months)
<b>Etanercept</b> (50 mg/wk, SC)	TNF	Infections, reactivation of tuberculosis, psoriasiform skin changes, exacerbation of demyelinating diseases, drug-induced lupus, non-melanoma skin cancer, injection-site or infusion reactions	<b>20%</b>
<b>Infliximab</b> (3-10 mg/kg every 8 wk, IV)	TNF		
<b>Adalimumab</b> (40 mg every 2 wk, SC)	TNF		
<b>Golimumab</b> (50 mg/mo, SC)	TNF		
<b>Certolizumab pegol</b> (200 mg every 2 wk, SC)	TNF		
<b>Tocilizumab</b> (162 mg/wk, SC)	IL-6 receptor	Infections, reactivation of tuberculosis, bowel perforation, hypersensitivity reactions, neutropenia, injection-site reactions, hyperlipidaemia	<b>22%</b>
<b>Sarilumab</b> (150-200 mg every 2 wk, SC)	IL-6 receptor		
<b>Rituximab</b> (1000 mg every 6 mo, IV)	CD20 (B cell)	Hypersensitivity reactions, reactivation of hepatitis B, leukocytopenia	<b>22%</b>
<b>Abatacept</b> (125 mg/wk, SC)	CD80/86 (co-stimulation)	Infections, reactivation of tuberculosis, leukocytopenia, injection-site reactions	<b>22%</b>

Note: Remission rates (DAS28(CRP)<2.6) not available for all bDMARDs, therefore we show ACR70 rates correspond well with a state of low disease activity (including remission) and are used as surrogates of low disease activity states.  
 ACR70, American College of Rheumatology 70% improvement criteria; bDMARDs, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs; CD, cluster of differentiation; DAS28-CRP, 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; IR, inadequate response; IV, intravenous; mo, month; MTX, methotrexate; SC, subcutaneous; TNF, tumour necrosis factor; wk, week.

# Most RA patients do not achieve remission

## Pooled remission rates DAS28 <2.6



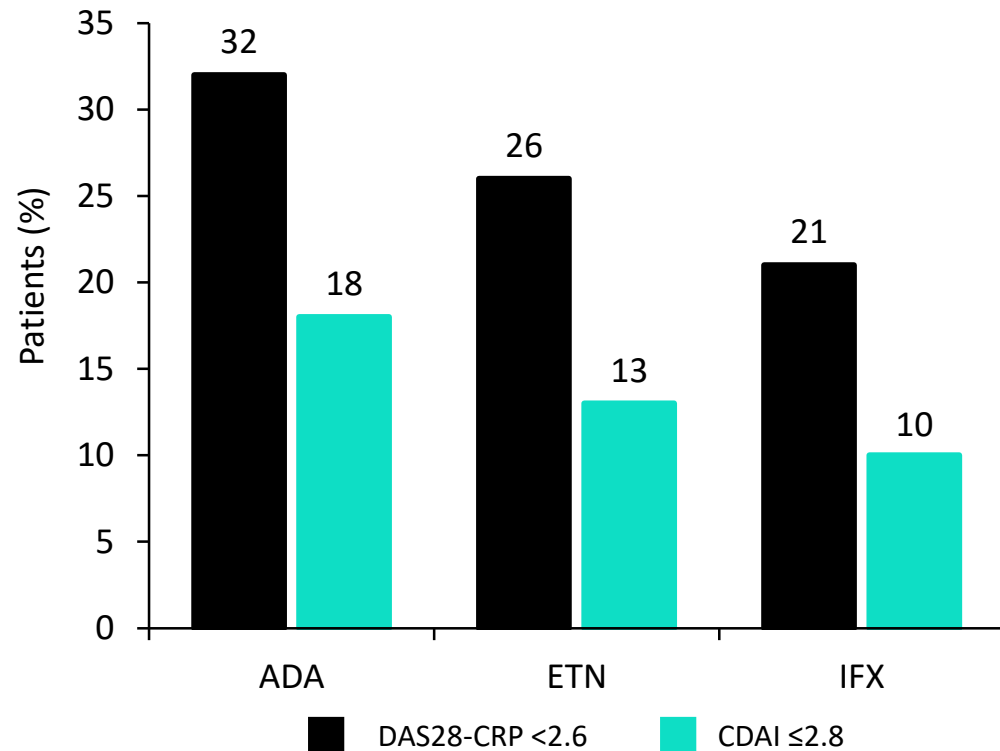
**Systematic review  
and meta-analysis of  
real-world studies\*:  
31 studies  
82,450 patients with RA.**

**DAS28 <2.6 is  
the most frequently  
used criterion.**

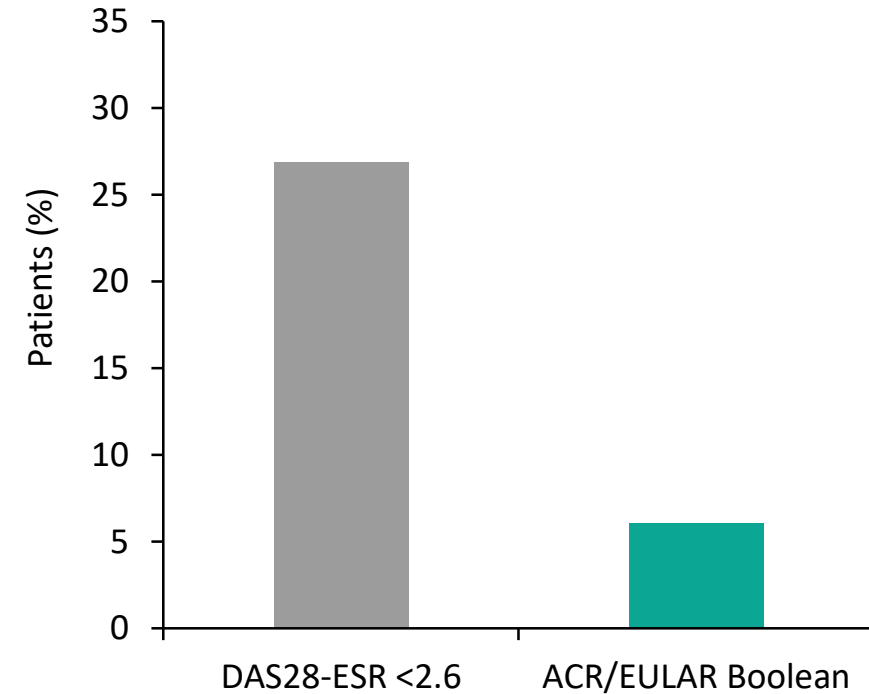
\*Studies that met the following criteria were included: 1) Conducted in adult patients ( $\geq 18$  years) with a diagnosis of RA according to the American College of Rheumatology (ACR) RA classification criteria; 2) Reported remission rates according to different sets of indexes; 3) Prospective cohort studies or consecutive cross-sectional studies. Consecutive cross-sectional studies were defined as an observational study with consecutive patients and reported remission rate of the whole cohort each year. Cross-sectional studies were included in systematic review but not in meta-analysis; 4) Carried out longitudinally and followed up patients for at least 3 months. DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; RA, rheumatoid arthritis.

# Remission rates in the DANBIO and DREAM registries

Remission rates at 6 months  
DANBIO (Denmark) registry<sup>1</sup>



Remission rates at 6 months  
DREAM (Netherlands) registry<sup>2</sup>

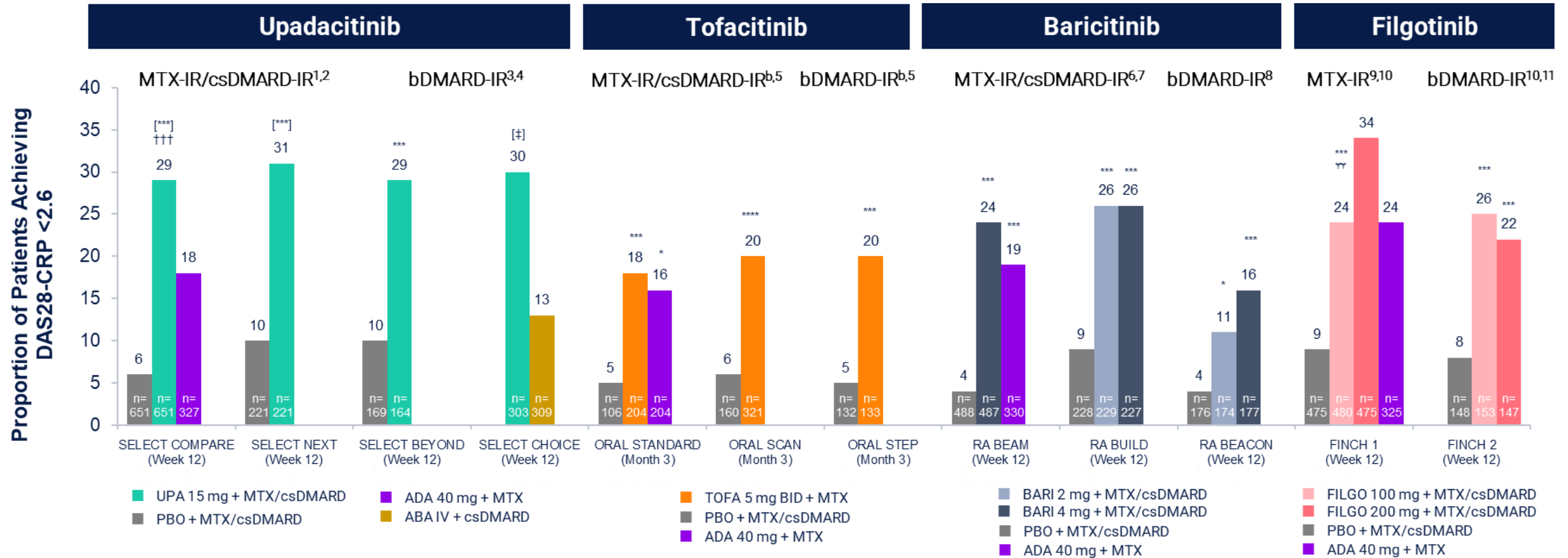


Remission rates in patients with RA treated with a TNF inhibitor (at 6 months)



# JAK inhibitors in MTX-IR/csDMARD-IR and bDMARD-IR patients with RA: DAS28-CRP remission (<2.6)(NRI)

The JAK inhibitor efficacy data are taken from clinical studies and are presented side-by-side for illustrative purposes only. There are no direct head-to-head studies evaluating the efficacy of JAK inhibitors.



\*p<0.05 vs PBO, \*\*p<0.01 vs PBO, \*\*\*p<0.001 vs PBO, †p<0.05 vs ADA, ††p<0.01 vs ADA, †††p<0.001 vs ADA, ‡p<0.001 vs ABA, ††p<0.05 for noninferiority vs ADA, †††p<0.01 for noninferiority vs ADA, ††††p<0.001 for noninferiority vs ADA. [#] = comparisons adjusted for multiplicity

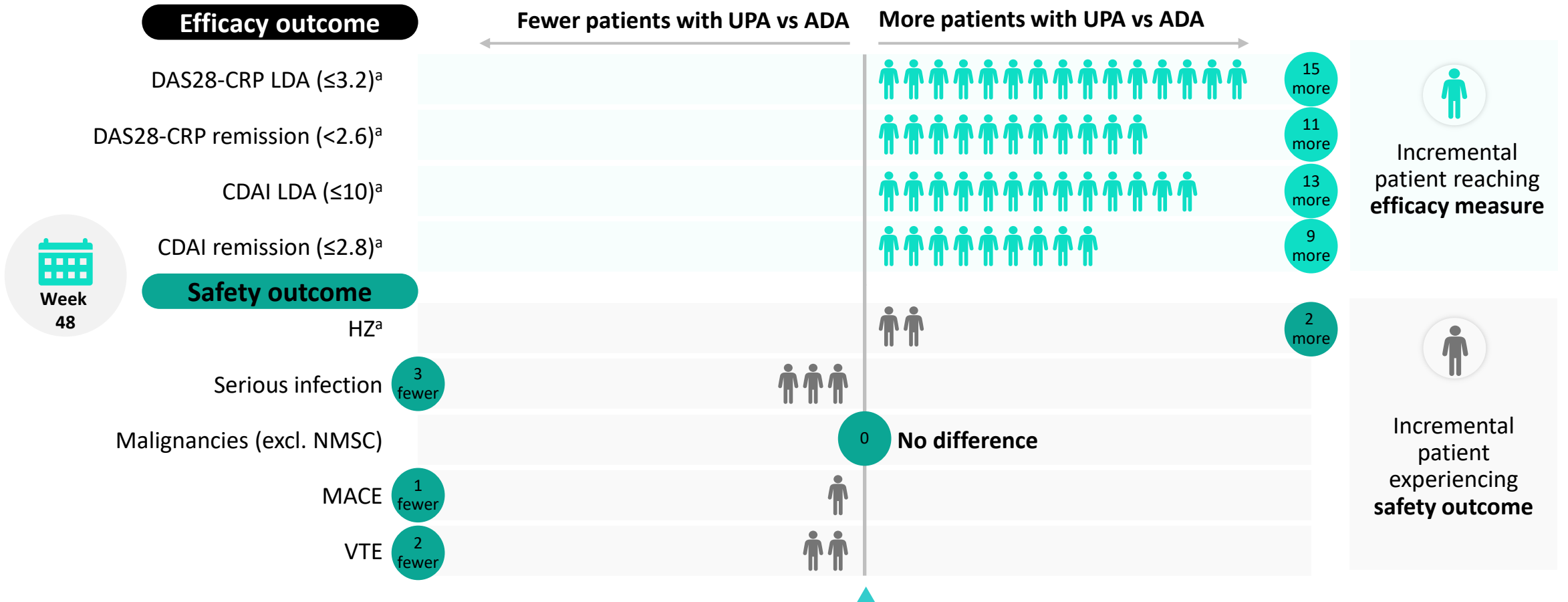
aAll analyses were carried out using NRI with the exception of TOFA and BARI studies, which used LOCF and logistic regression, respectively. bTOFA 10 mg data not shown

ABA, abatacept; ADA, adalimumab; BARI, baricitinib; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BID, twice daily; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28-CRP, Disease Activity Score with 28-joint count (C-reactive protein); FILGO, filgotinib; IR, inadequate response; IV, intravenous; LOCF, last observation carried forward; MTX, methotrexate; NRI, nonresponder imputation; PBO, placebo; TOFA, tofacitinib; UPA, upadacitinib

Adapted from:  
 1. Fleischmann RM, et al. Arthritis Rheum 2019;71:1788–800; 2. Burmester GR, et al. Lancet 2018;391:2503–12; 3. Genovese MC, et al. Lancet 2018;391:2513–24; 4. Rubbert-Roth A, et al. N Engl J Med 2020;383:1511–21; 5. Smolen JS, et al. Arthritis Res 2017;69:728–34; 6. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652–62; 7. Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:88–95; 8. Genovese MC, et al. N Engl J Med 2016;374:1243–52; 9. Combe B, et al. Ann Rheum Dis 2021 Jul;80(7):848-858; 10. Filgotinib EU Summary of Product Characteristics 2020; 11. Genovese MC, et al. JAMA 2019;315–25

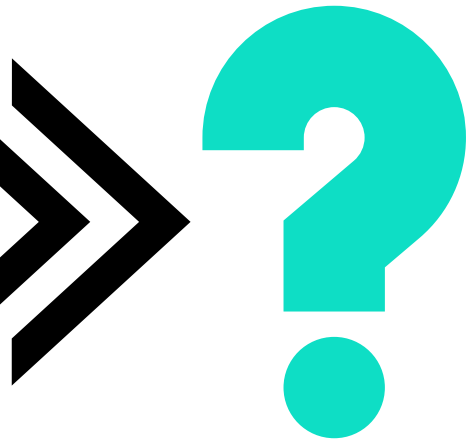
# Putting clinical profile of JAKi vs TNFi into clinical context

Based on the NNT and NNH from a post-hoc analysis of SELECT-COMPARE at 48 weeks: Among a hypothetical cohort of 100 MTX-IR patients with RA, treatment with UPA + MTX instead of ADA + MTX is expected to lead to



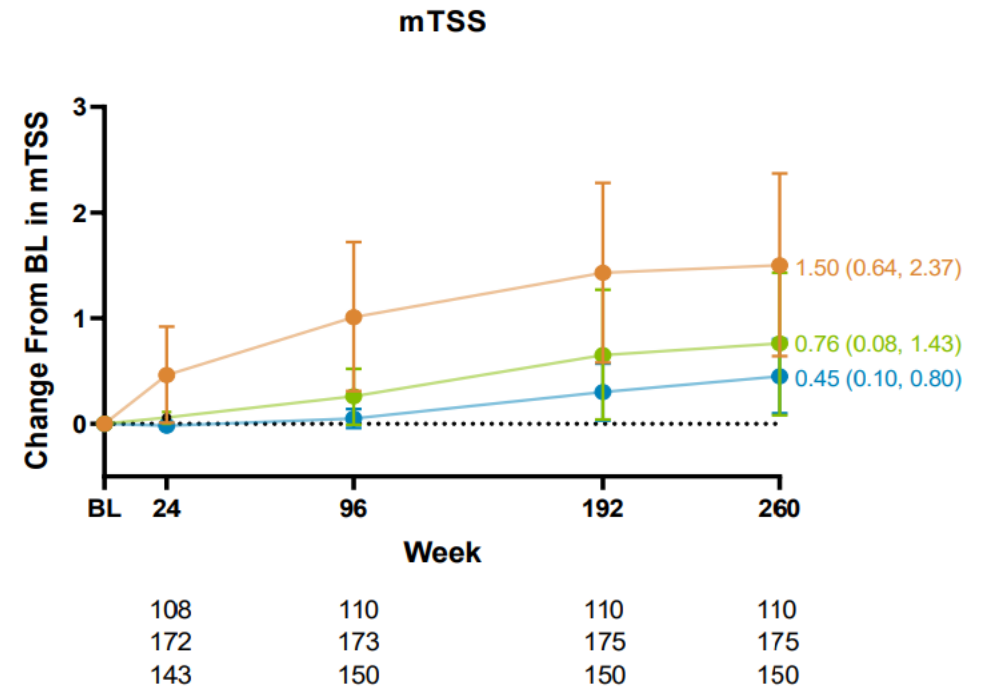
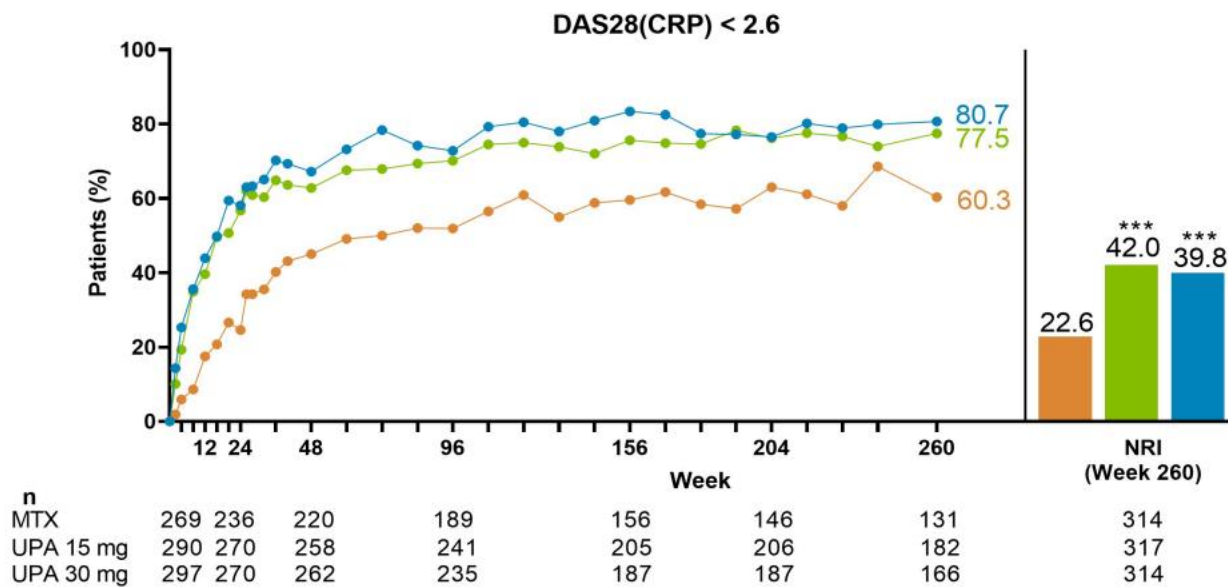
Incremental number of patients achieving efficacy and safety outcomes were based on the NNT and NNH point estimates, respectively, for treatment with UPA instead of ADA. <sup>a</sup>Statistically significant difference for UPA vs ADA  
 ADA, adalimumab; CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28, 28-joint Disease Activity Score; HZ, herpes zoster; IR, inadequate response; LDA, low disease activity; MACE, major adverse cardiovascular event; MTX, methotrexate; NNT, number needed to treat; NMSC, non-melanoma skin cancer; NNH, number needed to harm; UPA, upadacitinib; VTE, venous thromboembolism.

Conaghan P, et al. Rheumatol Ther. 2021;9(1):191-206.  
 This is based on one clinical trial, SELECT-COMPARE. Clinical trials are conducted under rigorous protocols that may not accurately capture real-world practices and may not be generalizable to other populations



**What if...**

# 5 έτη Μονοθεραπείας με Uradacitinib σε πρωτοθεραπευόμενους

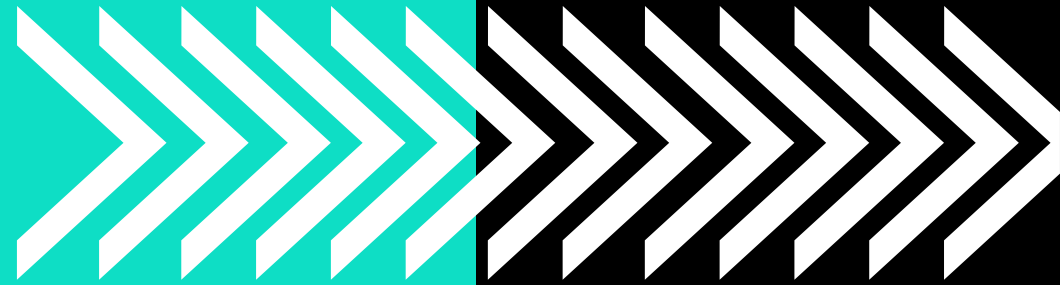


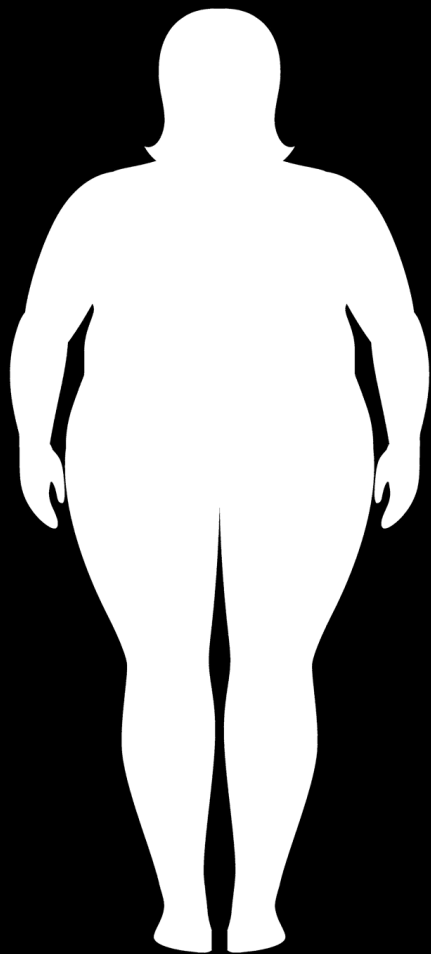
Patients in the UPA 30 mg treatment group were switched to UPA 15 mg treatment per protocol amendment, with the earliest switch occurring at the week 108 visit.

Patients were required to have X-ray images at both week 192 and week 260 for inclusion in these analyses.

# Κλινική περίπτωση #2

Θεόδωρος Δημητρούλας



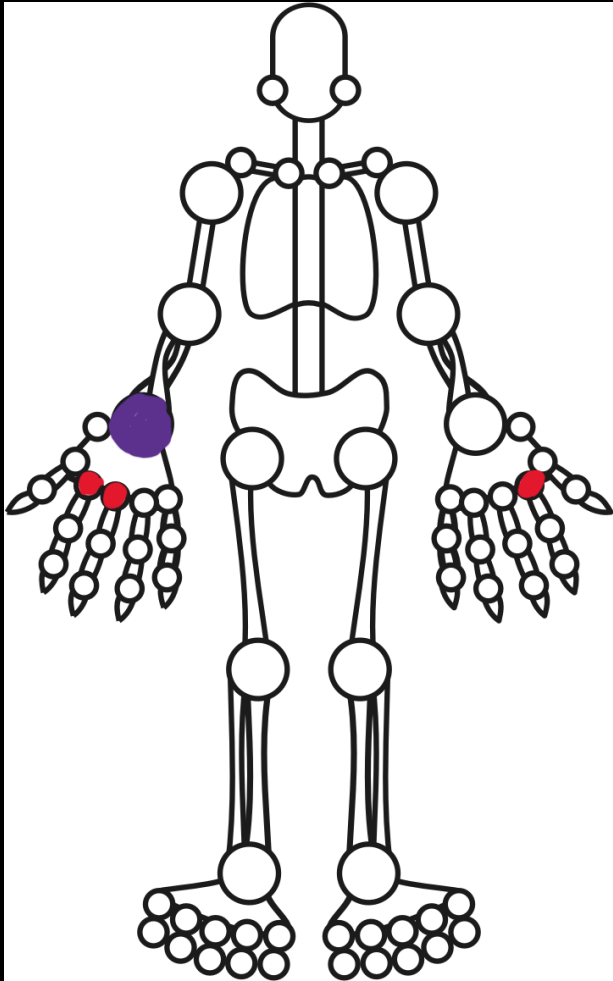


Γυναίκα 57 ετών  
Οροθετική RA (RF, antiCCP positive) από 8 ετίας  
Οικιακά

Μεταβολικό Σύνδρομο (  $36\text{kg}/\text{m}^2$  BMI, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ2, αρτηριακή υπέρταση)  
Καπνίστρια: 7 pack/year  
Σπονδυλόλυση –Σπονδυλοδεσία O3-I4

RTX 3 κύκλοι θεραπείας  
Prezolon 5mg/day  
MTX 20mg/week  
Ατορβαστατίνη/εζετιμιμπη 40/10mg/d,  
Ινσουλινοθεραπεία  
Ιρβεσαρτάνη 75mg/d

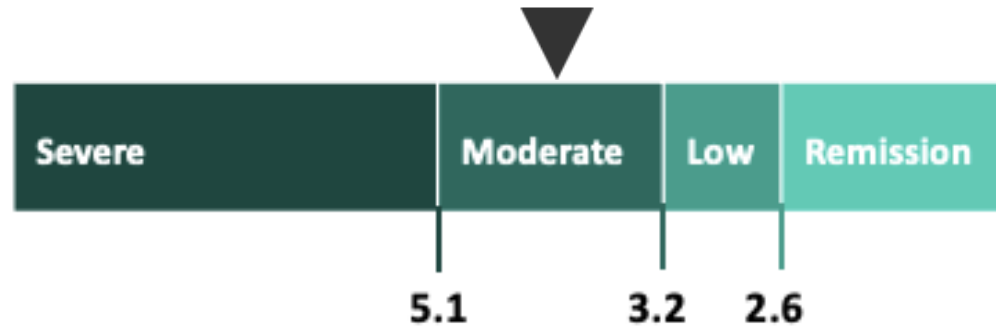
Ιστορικό θεραπειών  
**Infliximab 3mg/kg** κάθε 8w και ανάγκη εντατικοποίησης σχήματος κάθε 6w  
3 έτη διακοπή λόγω δευτερογενούς αστοχίας  
**Certolizumab pegol 400mg/m**  
2 έτη διακοπή λόγω δευτερογενούς αστοχίας



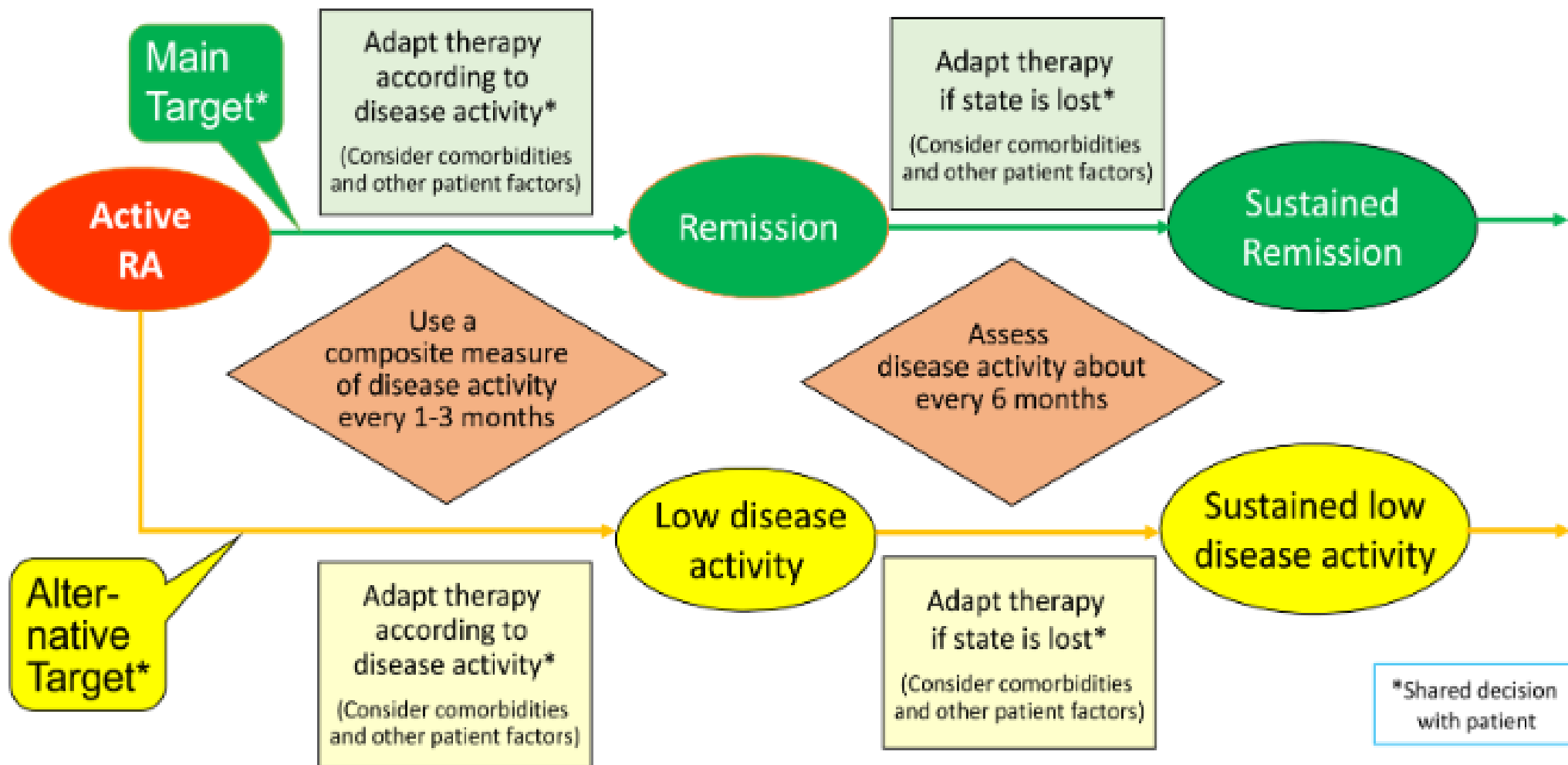
TJC:4 SJC:2 πρωινή δυσκαμψία: 60-90 min

TKE:45mm/h CRP:1,4 (<0,5) mg/dl

DAS-28: 3,9 HAQ-DI:1.63 VAS:50



**Ανεπαρκής ανταπόκριση σε bMARDs**





# Περίπτωση #1



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος	172	Επάγγελμα	Οικιακά
Βάρος	92	Lifestyle	
BMI	36		

## Συννοσηρότητες

### Ενεργότητα νόσου

Σ

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό  
MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

Ποιος είναι ο στόχος θεραπείας σας για αυτήν την ασθενή;

A. Ύφεση

B. Χαμηλή ενεργότητα

C. Βελτίωση της ποιότητας ζωής

D. Όλα τα παραπάνω

# Περίπτωση #1



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος	172cm	Επάγγελμα	οικιακά
Βάρος	92 kgr	Lifestyle	
BMI	36		

## Συννοσηρότητα **Ενεργότητα νόσου**

**Σ**

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

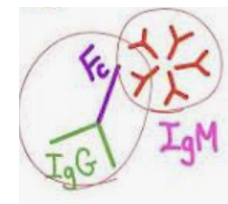
Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό  
MTX και bDMARDs  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

## Πόσο εφικτός είναι ο στόχος;

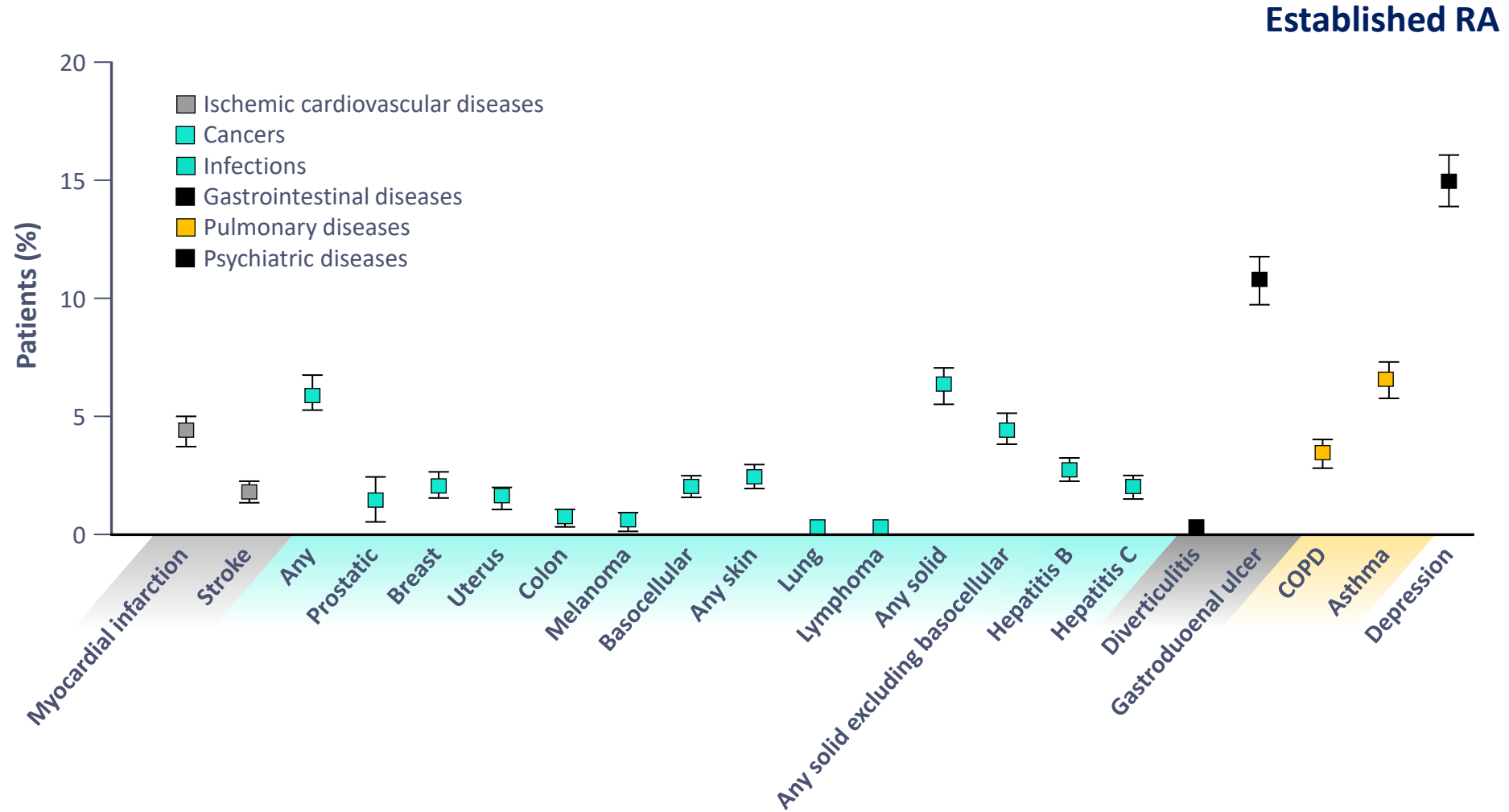
Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες νόσου

Πολλαπλές συννοσηρότητες

Πολλαπλές αποτυχίες σε bDMARDs

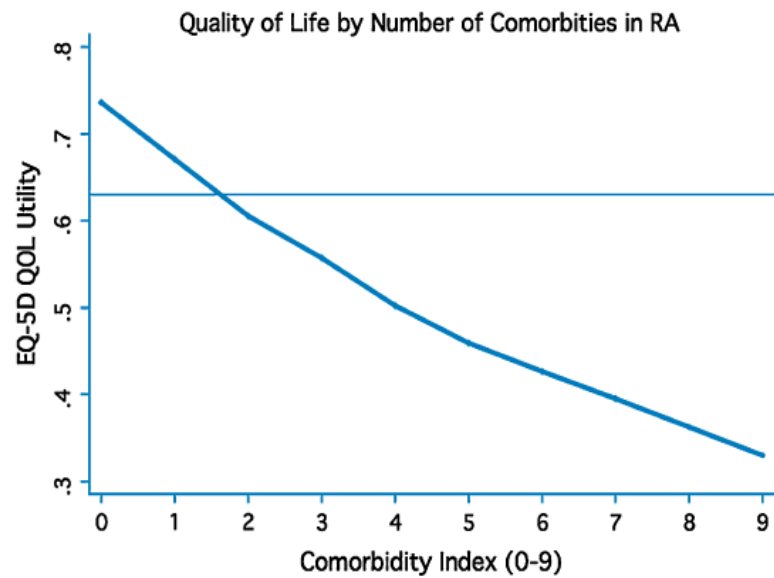


# RA is associated with many Comorbidities

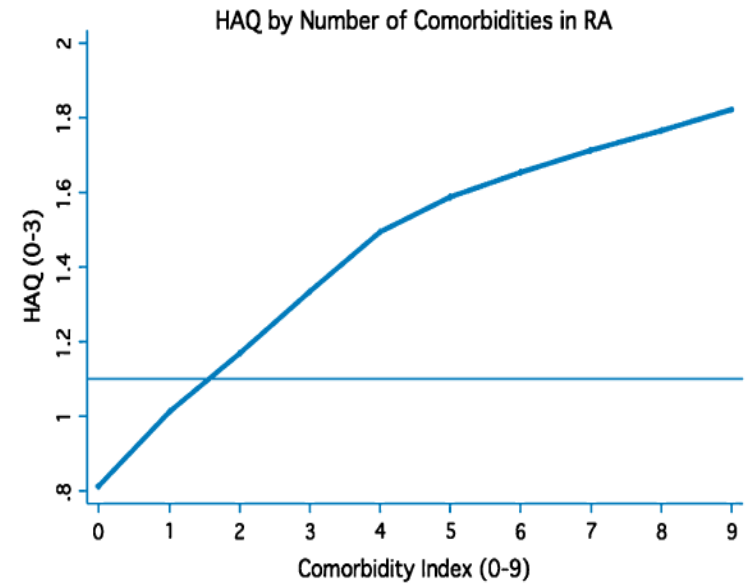


N = 3,920 patients in the Comorbidities in Rheumatoid Arthritis (COMORA) Study.  
 Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2014; 73(1):62-8.

# Effect of comorbidities on treatment outcome in RA

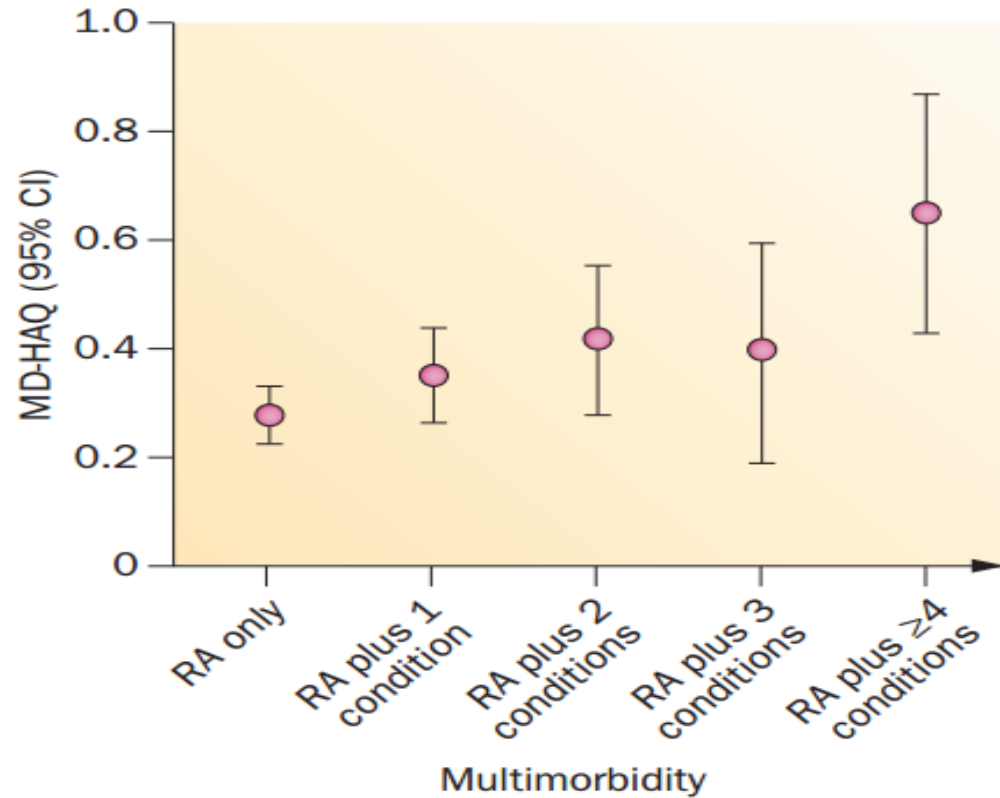


**Figure 1.** Summary relationship between number of comorbidities and quality of life (QOL) using EuroQol-5D (EQ-5D) and the Michaud/Wolfe comorbidity index from a random observation in 20,416 RA patients from the US National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB). The lower, flat line corresponds to average group EQ-5D of 0.63.

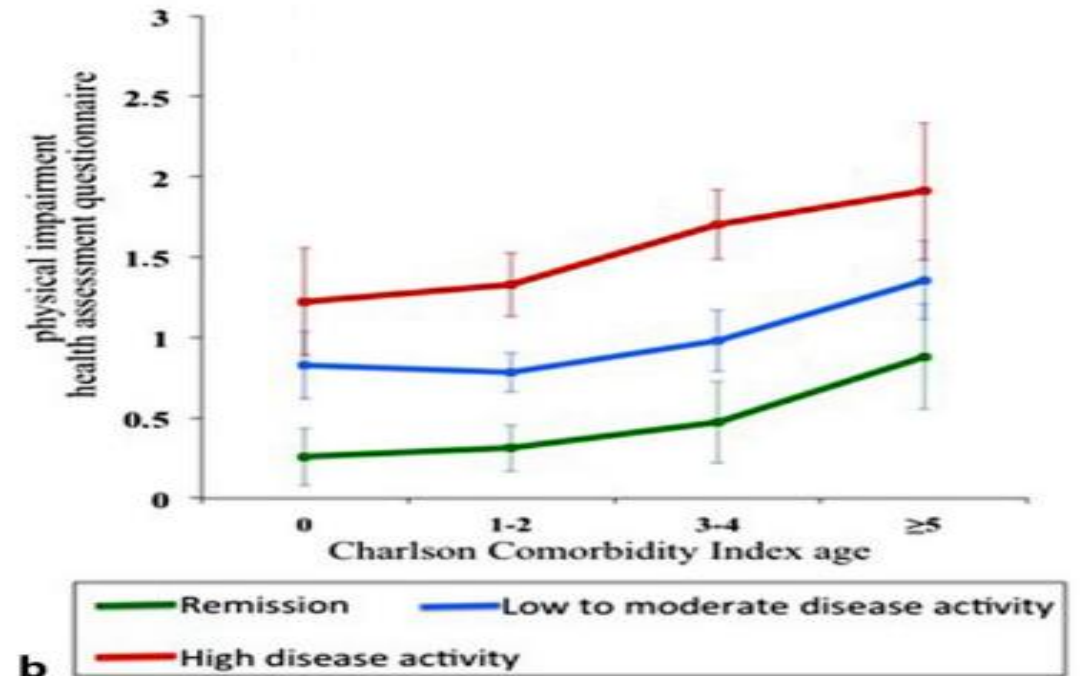


**Figure 2.** Summary of the relationship between number of comorbidities and functional disability using the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the Michaud/Wolfe comorbidity index from a random observation in 20,416 RA patients from the US National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB). The lower, flat line corresponds to the average group HAQ of 1.10.

# Comorbidities and functional status in RA patients with same levels of disease activity



Radner H et al *Nature Rev Rheum* 10: 252-256 (2014)



Radner H *Wien Klin Wochenschr* 128:786-790 (2016)

# Περίπτωση #2



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος 172cm      Επάγγελμα

Βάρος 92kg      Lifestyle

BMI 36

## Συννοσηρότητα **Ενεργότητα νόσου**

**Σ**

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό  
MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

Ποιοι παράγοντες είναι οι πιο σημαντικοί για την επιλογή θεραπείας σε αυτήν την ασθενή;

- A. Επιλογή της θεραπείας με βάση τα χαρακτηριστικά της ασθενούς
- B. Η προτίμηση της ασθενούς
- C. Ηλικία και συννοσηρότητες
- D. Όλα τα παραπάνω



# The effect of obesity in treatment decisions

Drug category	RA	PsA	AxSpA
Abatacept	Green	Green with checkered pattern	White
JAK inhibitors	Yellow	Yellow	Yellow
IL-17 inhibitors	White	Green	Yellow
IL-23 inhibitors	White	Green	White
IL-6R inhibitors	Green	White	White
Rituximab	Yellow	White	White
TNF inhibitors	Red	Red	Red

# Περίπτωση #2



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος 172cm

Επάγγελμα Οικιακά

Βάρος 92kg

Lifestyle

BMI 46

## Συννοσηρότητα

## Ενεργότητα νόσου

Σ

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο

- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

## Δίλημμα:

Πώς θα αναθεωρούσατε τη στρατηγική θεραπείας για αυτόν τον ασθενή;

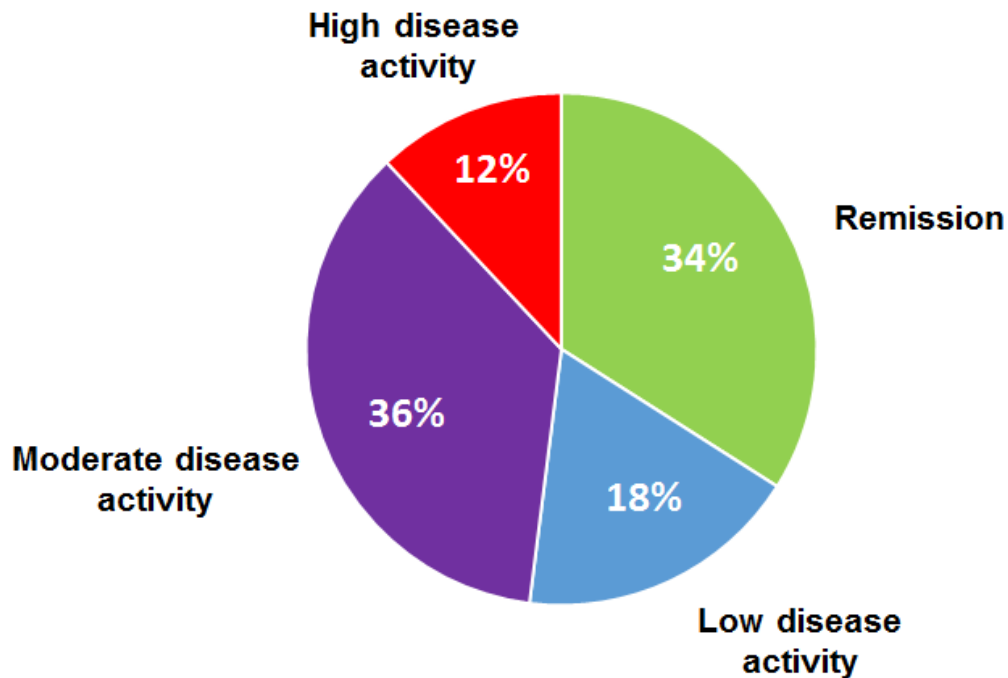
- A. Αλλαγή ανοσοκατασταλτικών
- B. Αντιμετώπιση συννοσηροτήτων
- C. Απώλεια βάρους
- D. Σύσταση για άσκηση



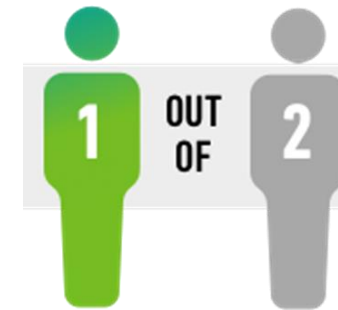
# Significant percentage of patients with established disease (~ 40%) do not achieve Remission/LDA



Disease activity at the First evaluation of the whole RA cohort



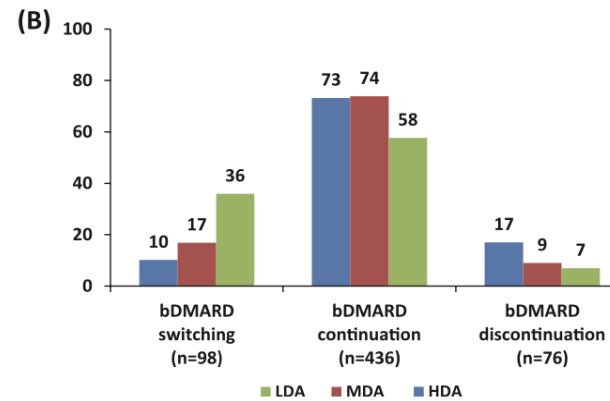
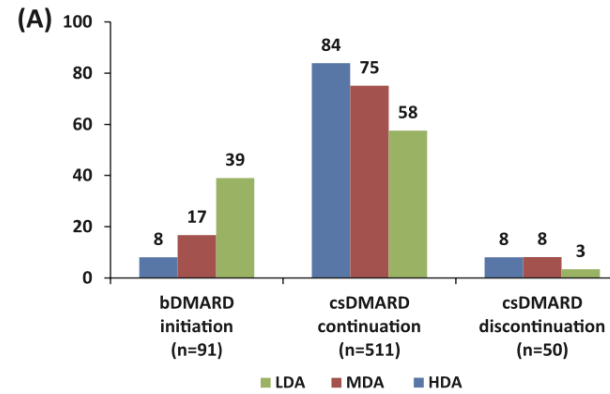
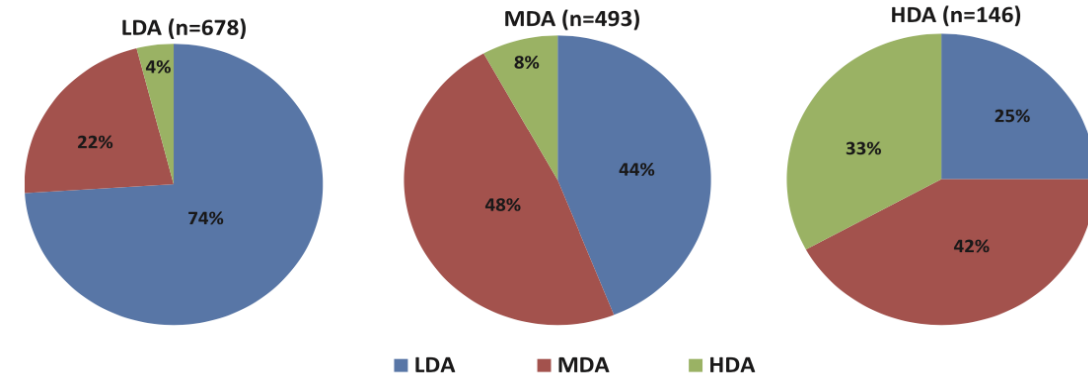
Rheums are planning to switch to a different therapy only in



uncontrolled RA patients

*Patients with sub optimally controlled RA in Greece have low treatment satisfaction and poor self-reported outcomes, albeit high self-reported treatment adherence. Similarly to the global SENSE study results, the need for patient-centric treatment approaches in order to improve dis-ease outcomes is emphasized.*

# Treatment patterns and achievement of T-2-T in RA in Greece



Variable	Univariate analysis				Multivariate analysis				
	n	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
Sex, male	493	2.15	1.32	3.51	0.002	<b>2.13</b>	1.30	3.99	<b>0.004</b>
Age	493	0.99	0.98	1.01	0.98	1.002	0.98	1.02	0.81
Working status, <67 years	444	1.59	1.02	2.48	0.041				
bDMARD use									
1st line versus no bDMARD	493	0.86	0.55	1.34	0.50				
≥2nd line versus no bDMARD		0.60	0.38	0.93	0.22				
HAQ score at first evaluation	433	0.7	0.49	1.001	0.051				
Co-morbidity index, RDCI	493	0.87	0.75	1.009	0.065	<b>0.81</b>	0.68	0.97	<b>0.024</b>
History of serious infection	493	0.49	0.27	0.89	0.018				
“Lower” versus “Higher” MDA status	493	2.03	1.40	2.95	<0.001	<b>1.93</b>	1.27	2.94	<b>0.002</b>

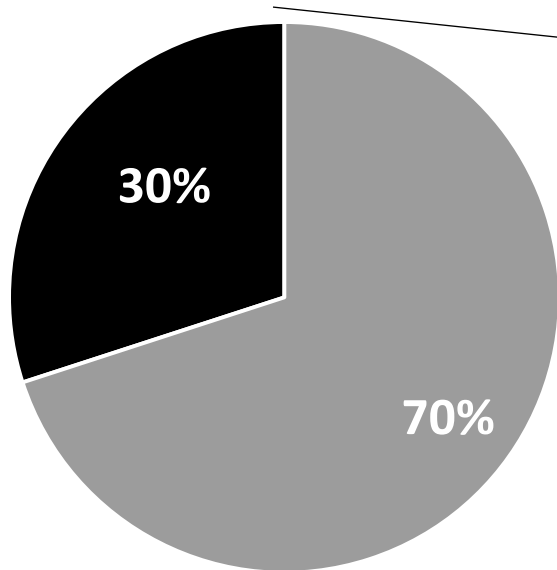
Number of patients included in the final model=407. Variables with statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between groups by multivariate analysis are shown in bold. “Higher” moderate disease activity (MDA) status=DAS28ESR, 4.2-5.1; “Lower” MDA status=DAS28ESR: 3.2-4.1. bDMARD, biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CI, confidence interval; DAS28, Disease Activity Score using 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ, Health Assessment Questionnaire; OR, odds ratio; RDCI, Rheumatic Disease Comorbidity Index.

# Many patients do not reach their potential to achieve treatment target due to clinical inertia

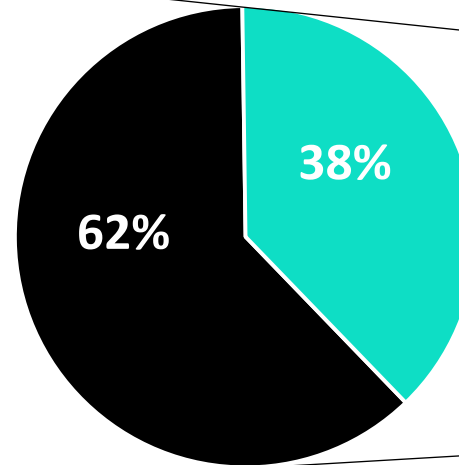


Despite high disease activity, many patients are not offered a treatment change or decline a treatment change

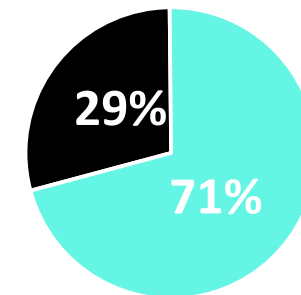
All surveyed participants (N=249)



Participants with high disease activity (n=175)



Participants offered a treatment change (n=66)



■ LDA/MDA/near remission ■ High disease activity

■ Not offered a treatment change  
■ Offered a treatment change

■ Declined a treatment change  
■ Accepted a treatment change

# Περίπτωση #1



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος	172cm	Επάγγελμα	Οικιακά
Βάρος	92kgr	Lifestyle	
BMI	46		

## Συννοσηρότητα **Ενεργότητα νόσου**

**Σ**

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

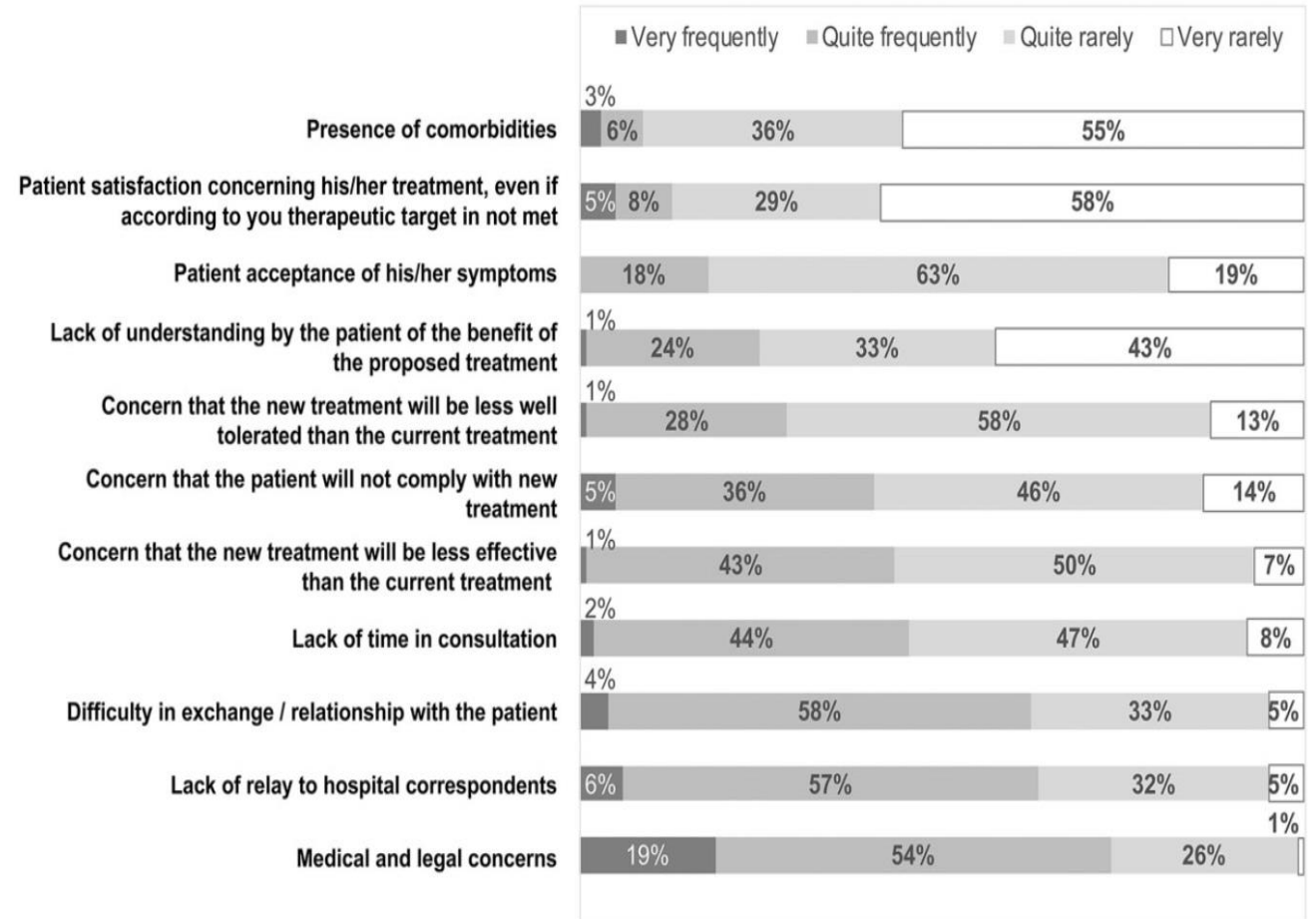
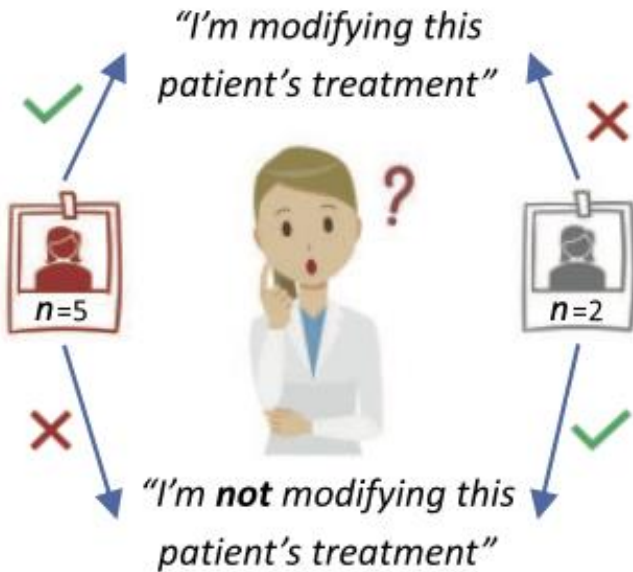
## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για την κλινική αδράνεια;

- A. Ο δισταγμός του γιατρού να αλλάξει θεραπεία
- B. Ο δισταγμός του ασθενούς να αλλάξει θεραπεία
- C. Μειωμένος χρόνος κατά την επίσκεψη
- D. Όλα τα παραπάνω

# Clinical inertia in rheumatic diseases



# Περίπτωση #1



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος	172cm	Επάγγελμα	Οικιακά
Βάρος	92kgr	Lifestyle	
BMI	46		

## Συννοσηρότητα **Ενεργότητα νόσου**

**Σ**

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

Ποια θα ήταν η θεραπευτική σας επιλογή σε αυτή την ασθενή ;

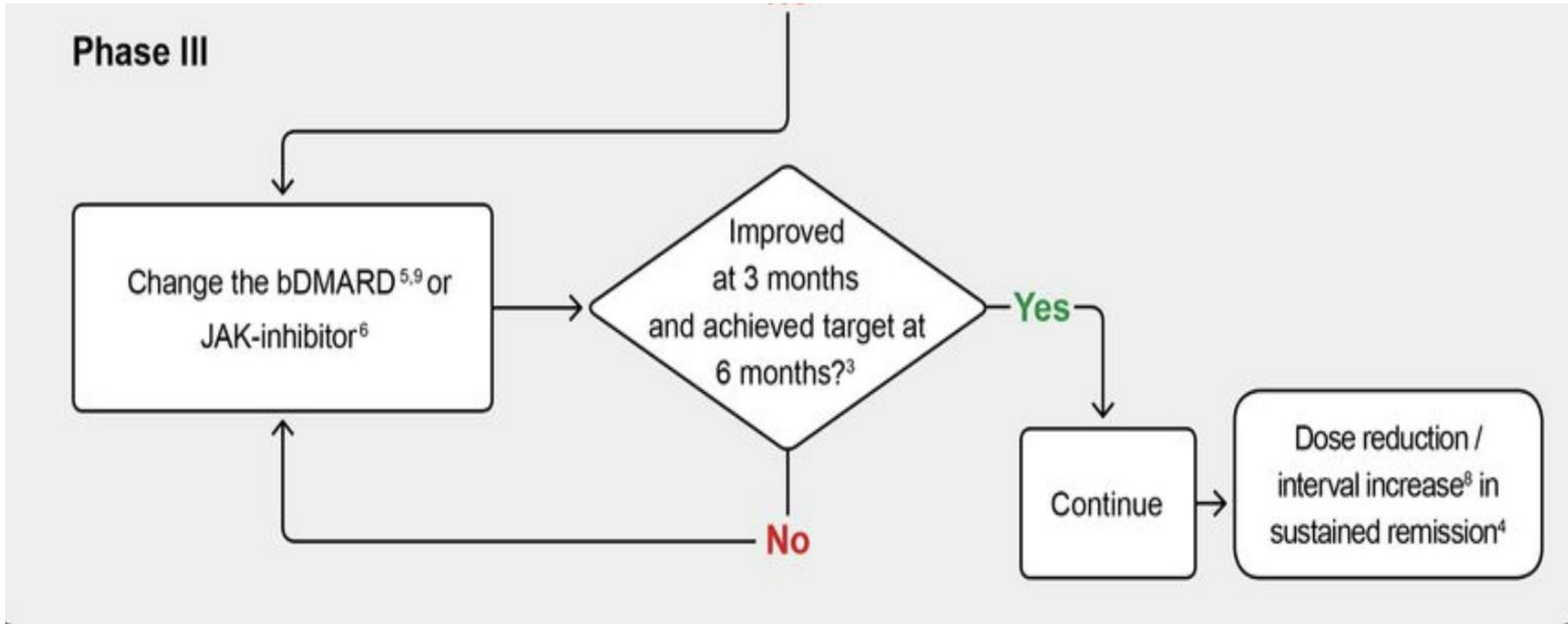
A. Παραμονή στην ίδια αγωγή

B. Αλλαγή σε CTL4 Ag

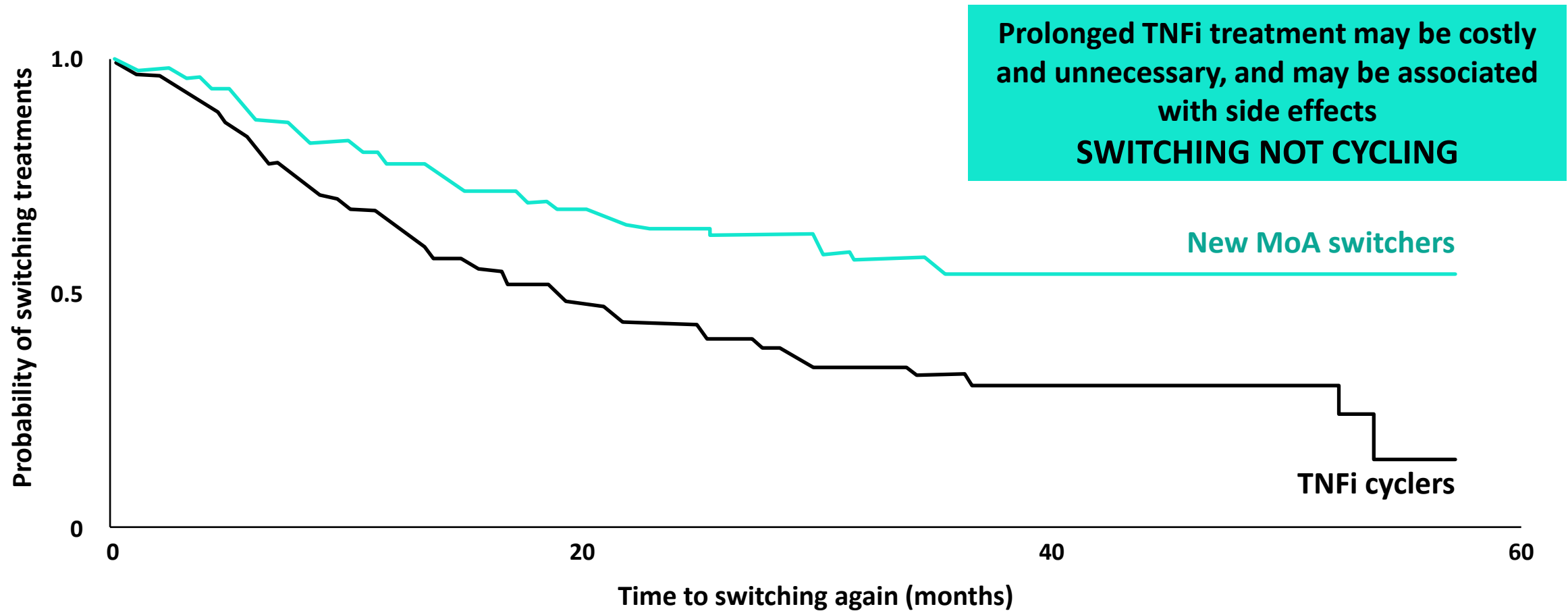
C. Αλλαγή σε IL-6 inhibitor

D. Αλλαγή σε JAKi

# EULAR Recommendations for the management of RA – 2022 update

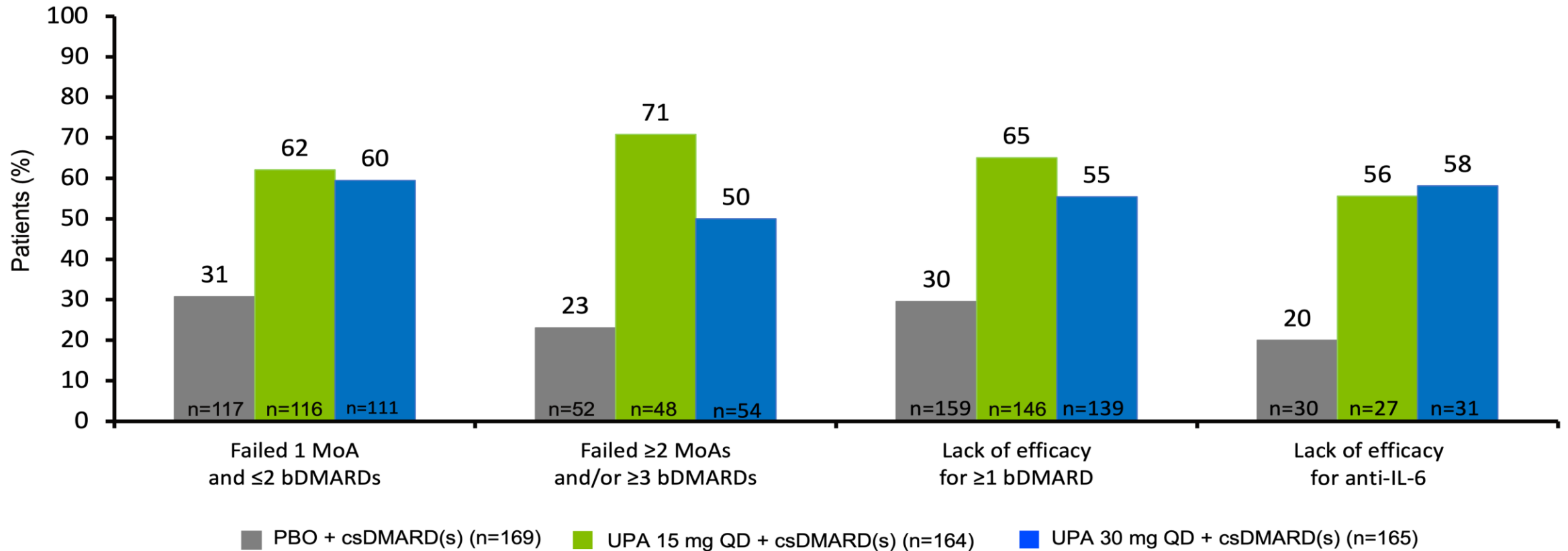


# Primary non-responders may benefit from an alternative MoA rather than TNFi cycling





# Efficacy of UPA in bDMARD-IR RA patients

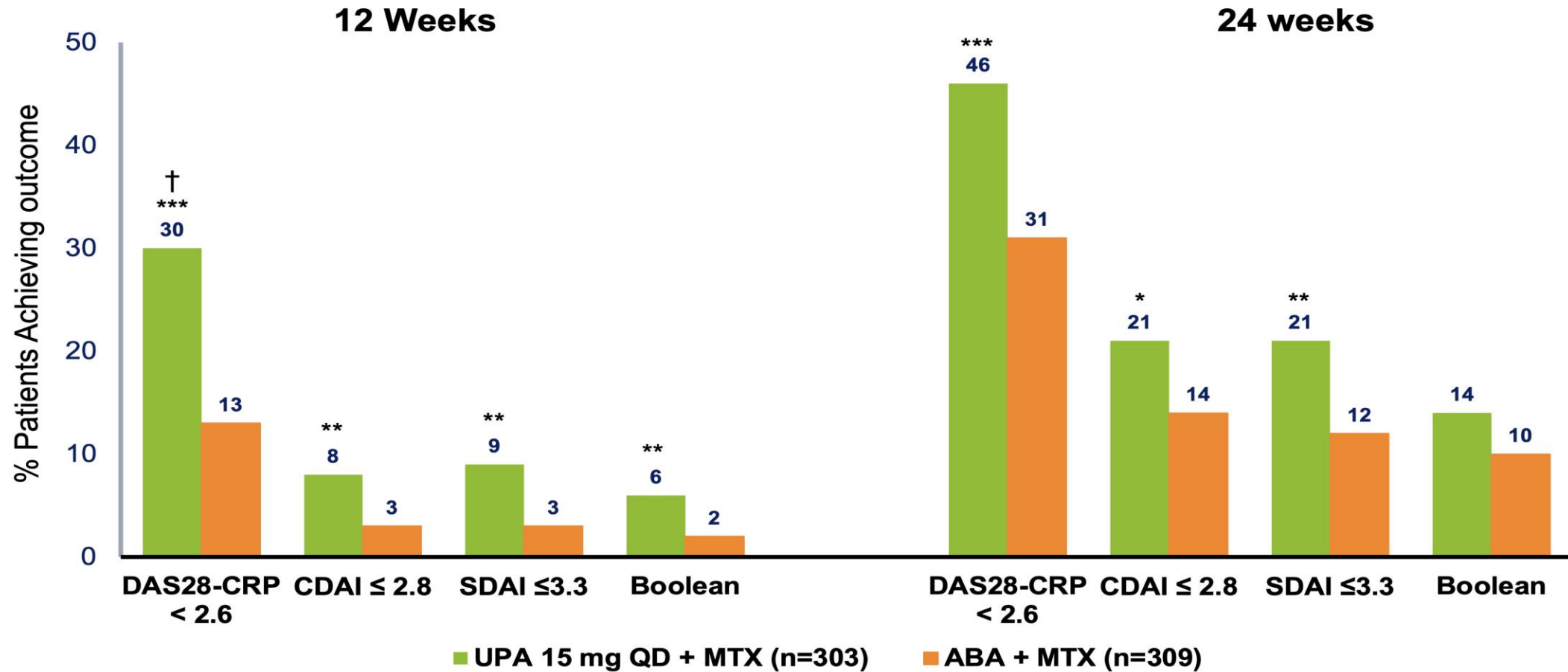


UPA 30 mg is not an approved dose for the treatment of RA

csDMARD, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug

Full analysis set: n-values apply to NRI data set only

# UPA demonstrated better outcomes in bDMARD-IR RA patients compared to abatacept



\*, P ≤ 0.05; \*\*, P ≤ 0.01; \*\*\*, P ≤ 0.001; for UPA vs ABA; †, multiplicity-controlled analysis  
 Non-responder imputation for missing data

# Περίπτωση #1



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος	172cm	Επάγγελμα	Οικιακά
Βάρος	92kgr	Lifestyle	
BMI	46		

## Συνοσηρότητα **Ενεργότητα νόσου**

**Σ**

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συνοσηρότητες

Ποια θα ήταν η θεραπευτική σας επιλογή σε αυτή την ασθενή ;

A. Παραμονή στην ίδια αγωγή

B. Αλλαγή σε CTL4 Ag

C. Αλλαγή σε IL-6 inhibitor

**D. Αλλαγή σε JAKi (UPA)**

Προτίμηση της ασθενούς (peros θεραπεία )

# EULAR Recommendations for the management of RA – 2022 update

## Risk factors

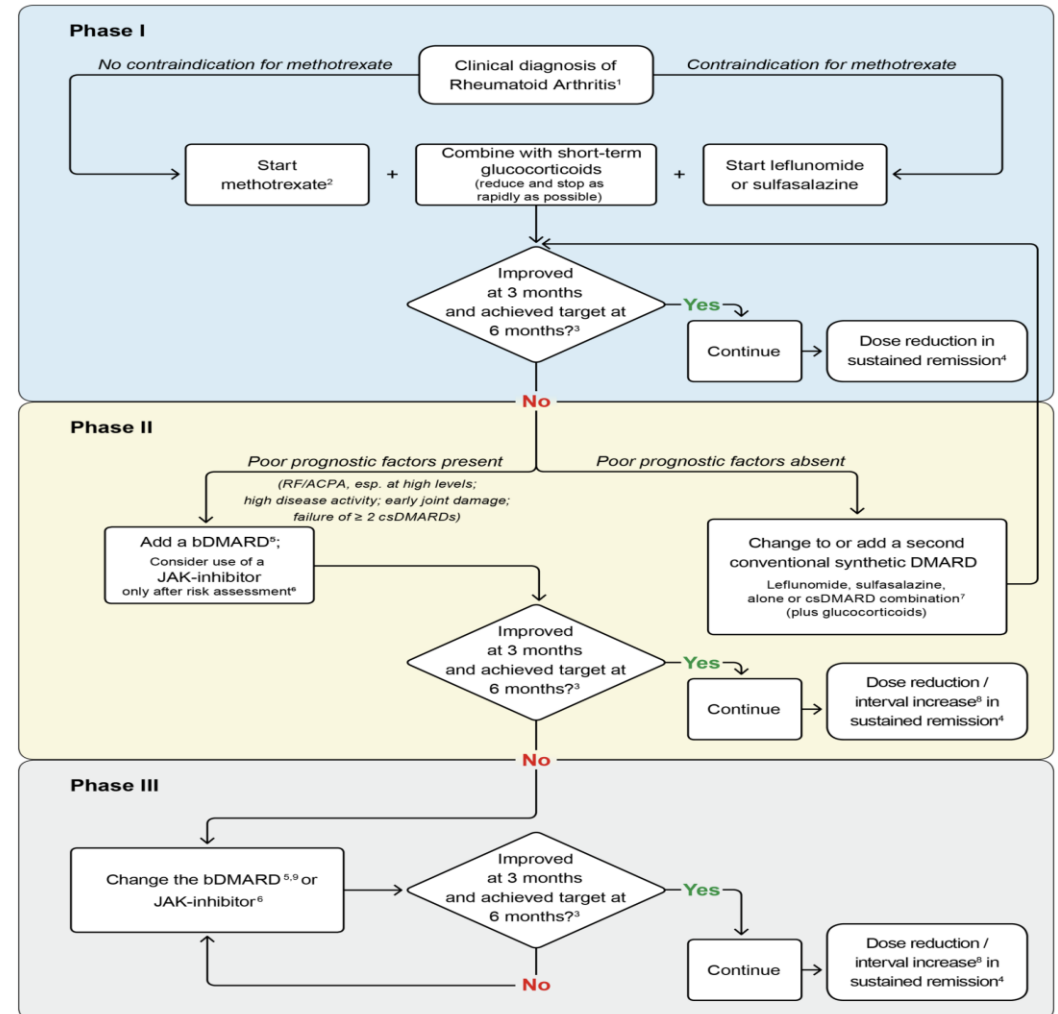
Age > 65

History of CVD/MI/thromboembolic event

History of current or past smoking

CVD risk factors (hypertension, DM, obesity)

Risk factors for clots (blood clotting disorders, hormone replacement therapy, major surgery or immobile)

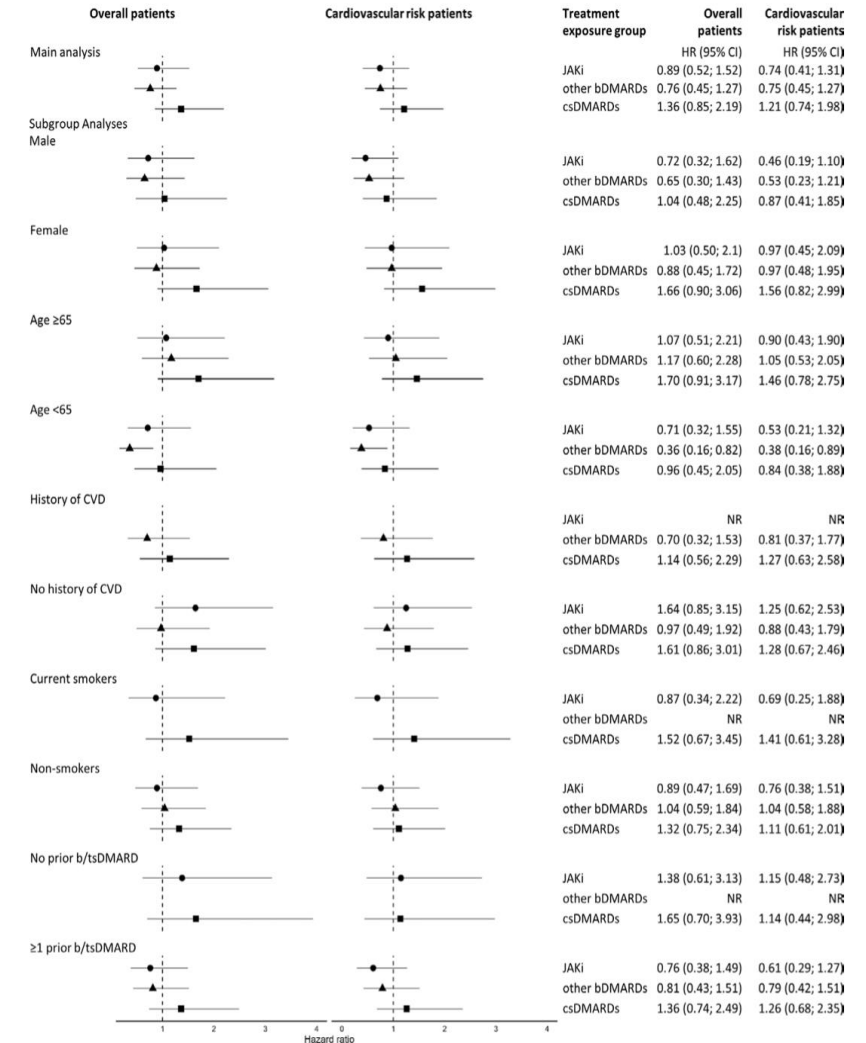
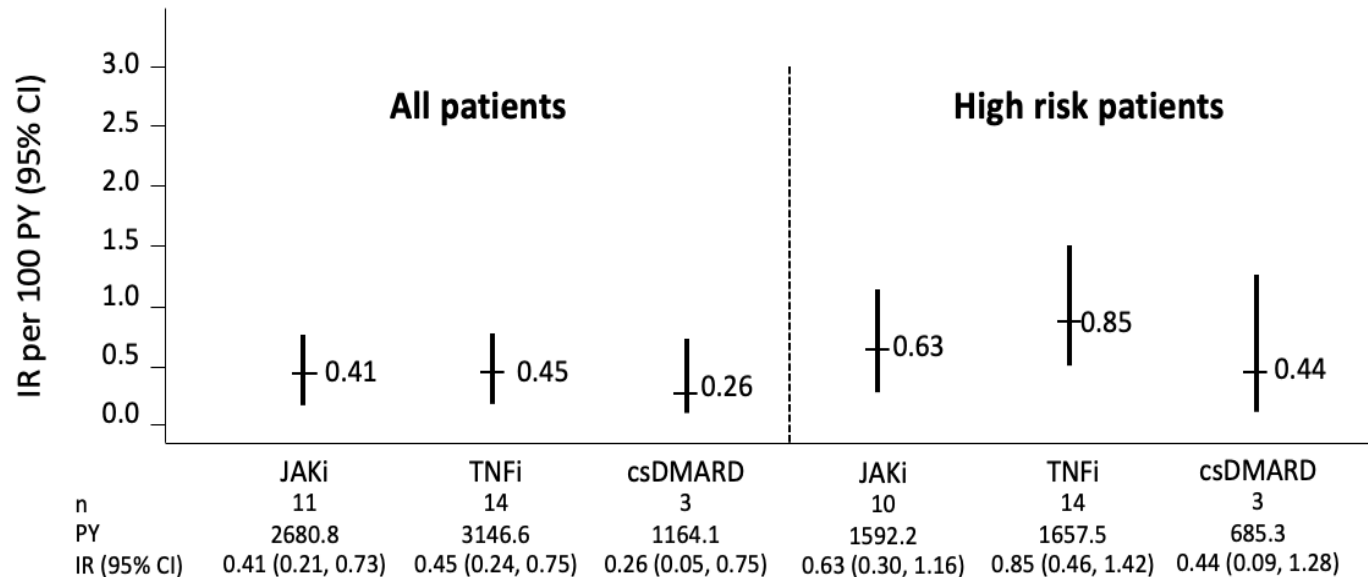


**Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register**

Patients in Jakis were older, with longer disease duration more comorbidities and more treatment failure

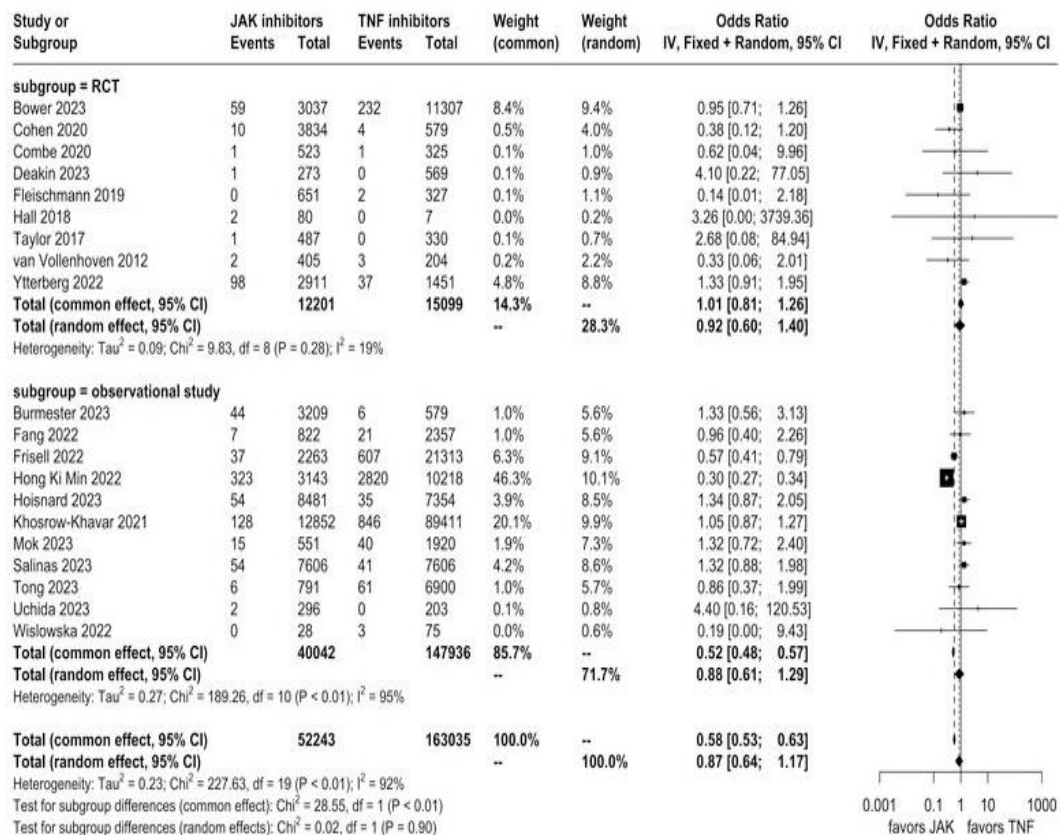
Cohort study analysing episodes of DMARD- treatment initiated between January 2017 and April 2022 in the biologics register Rheumatoid Arthritis  
A total of **154** MACE occurred among 14 203 treatment episodes (21218 patient-years)

High risk patients  $\geq 50$  year old and  $\geq 1$  CVD risk factor (hypertension, coronary heart disease, diabetes, hyperlipoproteinemia or current smoking)

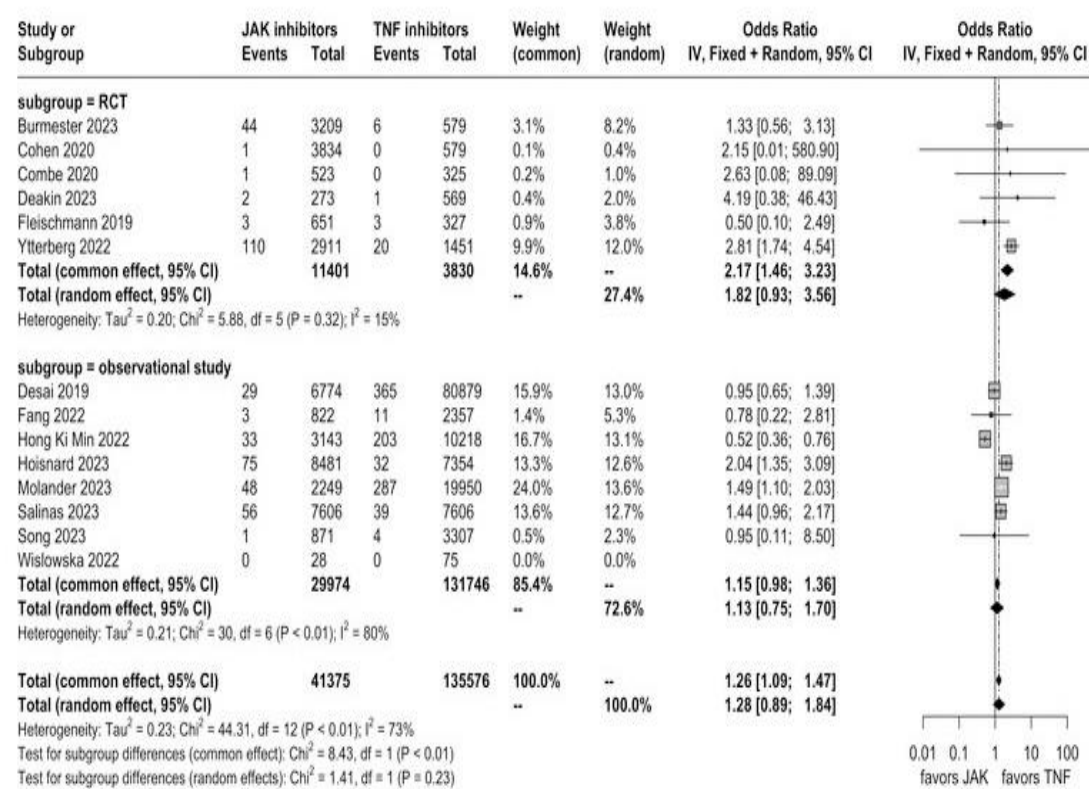


# Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and Venous Thromboembolism with JAK Inhibitors versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

## MACE



## THROMBOEMBOLIC EVENTS



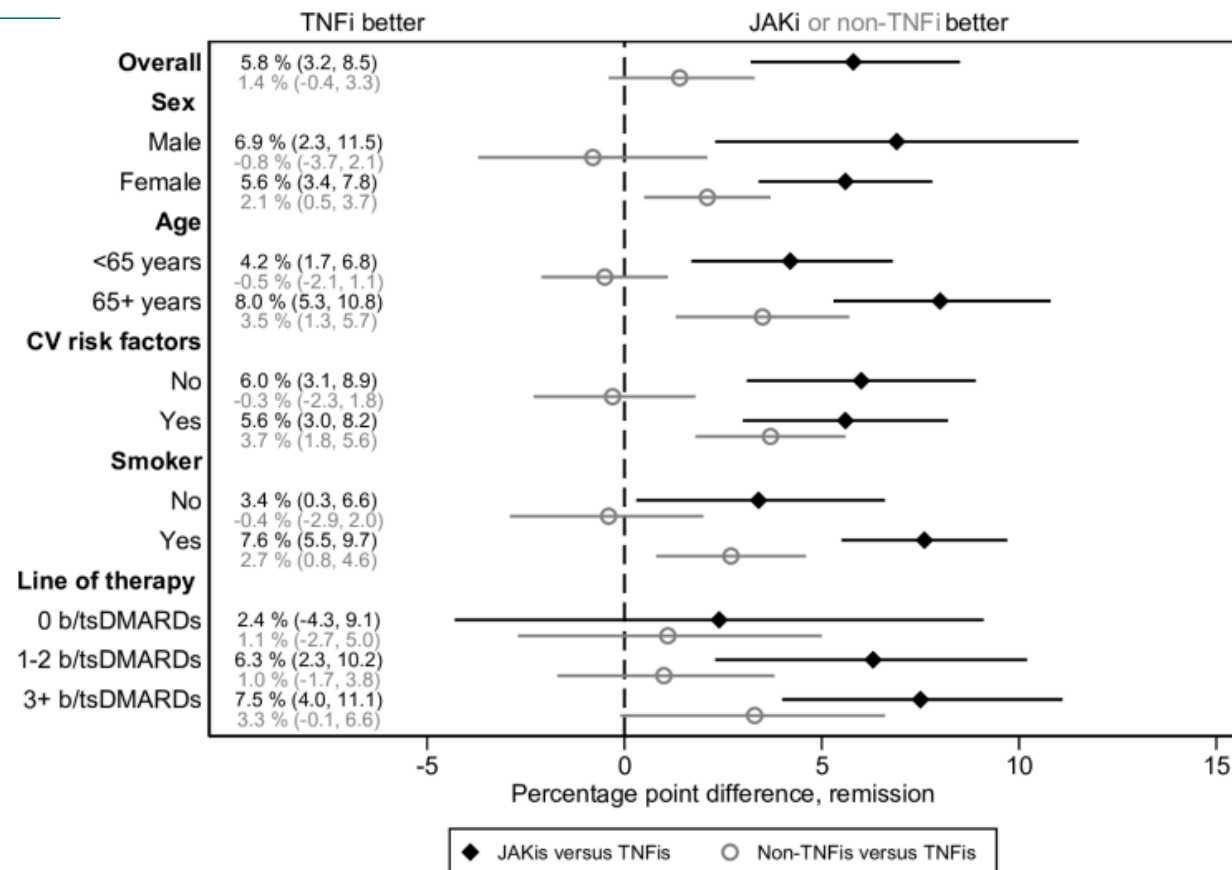


## Are JAKis more effective among elderly patients with RA, smokers and those with higher cardiovascular risk? A comparative effectiveness study of b/tsDMARDs in Sweden

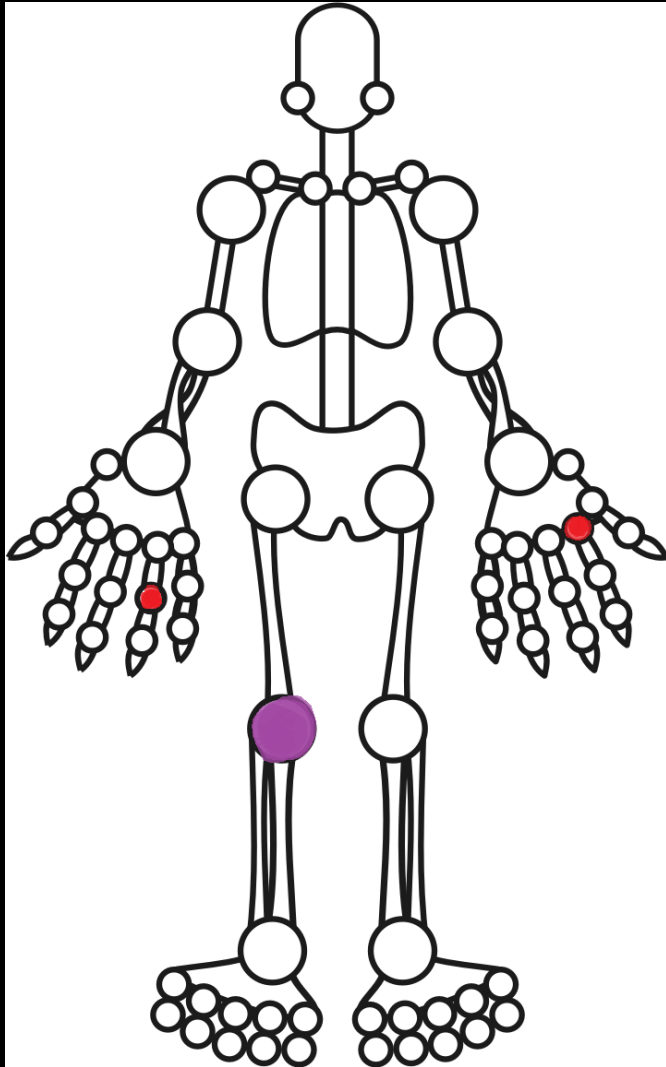
Hannah Bower <sup>1</sup>, Thomas Frisell <sup>1</sup>, Daniela di Giuseppe <sup>1</sup>,  
Benedicte Delcoigne <sup>1</sup>, Ulf Lindström <sup>2</sup>, Carl Turesson <sup>3</sup>,  
Katerina Chatzidionysiou <sup>4</sup>, Elisabet Lindqvist <sup>5</sup>, Ann Knight,<sup>6</sup>  
Helena Forsblad-d'Elia <sup>2</sup>, Johan Askling <sup>1,4</sup>

The effectiveness of JAKi in terms of EULAR good response and CDAI remission is superior to TNFi, overall, also or even especially so in those patient with RA segments where safety concerns have been raised

13493 individuals with RA contributing to treatment initiations between 2016 and 2022 in Sweden:  
3166 JAKi (baricitinib (n=1928), tofacitinib (n=459), upadacitinib (n=755) and filgotinib (n=24)).  
5575 non-TNFi bDMARD  
11 286 TNFi



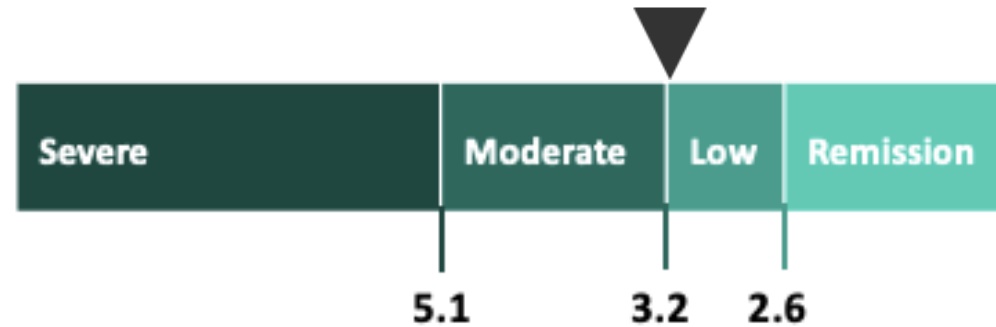
**Figure 2** Percentage point differences for JAKis and non-TNFis (vs TNFis) of reaching CDAI remission at 6 months, presented overall, by sex, cardiovascular (CV) risk groups and line of therapy. b/tsDMARD, biological or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug; JAKi, janus kinase inhibitor; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.



TJC:2 SJC:1 πρωινή δυσκαμψία: 30 min

TKE:15mm/h CRP:0,4 (<0,5) mg/dl

DAS-28: 3,3 HAQ-DI:1.63 VAS:40



**Διακοπή κορτικοειδών**



# Περίπτωση #1



**Ηλικία** 56

## Συνοπτική περιγραφή

Υψος	172cm	Επάγγελμα	Οικιακά
Βάρος	92kgr	Lifestyle	
BMI	46		

## Συννοσηρότητα

### Ενεργότητα νόσου

Σ

- Σ/Δ
- Υπέρταση
- Παχυσαρκία
- Υπεριλιπιδαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μέτρια ενεργότητα

## Θεραπείες

- Rituximab/MTX/PRZ
- Infliximab/Certlizumab – δευτερογενής αποτυχία

## Πρόκληση

Ανεπαρκής ανταπόκριση σε συνδυασμό MTX και bDMARDS  
Πολλαπλές συννοσηρότητες

**Εάν η ασθενής αυτή ερχόταν ΣΗΜΕΡΑ για πρώτη φορά στο ιατρείο μας, τι προσέγγιση θα ακολουθούσαμε;**

- A. Την ίδια
- B. Όχι 2<sup>ο</sup> TNFi
- C. Επιθετικότερη προσέγγιση με στόχο την ύφεση
- D. Περισσότερη έμφαση στον έλεγχο των συννοσηροτήτων (πχ μείωση βάρους, άσκηση...)
- E. C & D
- F. Άλλο

# Thank You

Please complete  
the evaluation form

