

ΦΘΙΝΟΠΩΡΙΝΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ 2016

Διαδραστικά σεμινάρια επικαιροποίησης των γνώσεων για την αντιμετώπιση των φλεγμονωδών δερματικών, ρευματικών και γαστρεντερολογικών νοσημάτων

► **Καρπενήσι**

25-27 Νοεμβρίου 2016



Ξενοδοχεία: **Avaris & Montana**



«ΑΚΑΛΥΠΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

**ΤΣΑΤΣΑΝΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β
ΓΝΑ ΚΑΤ**

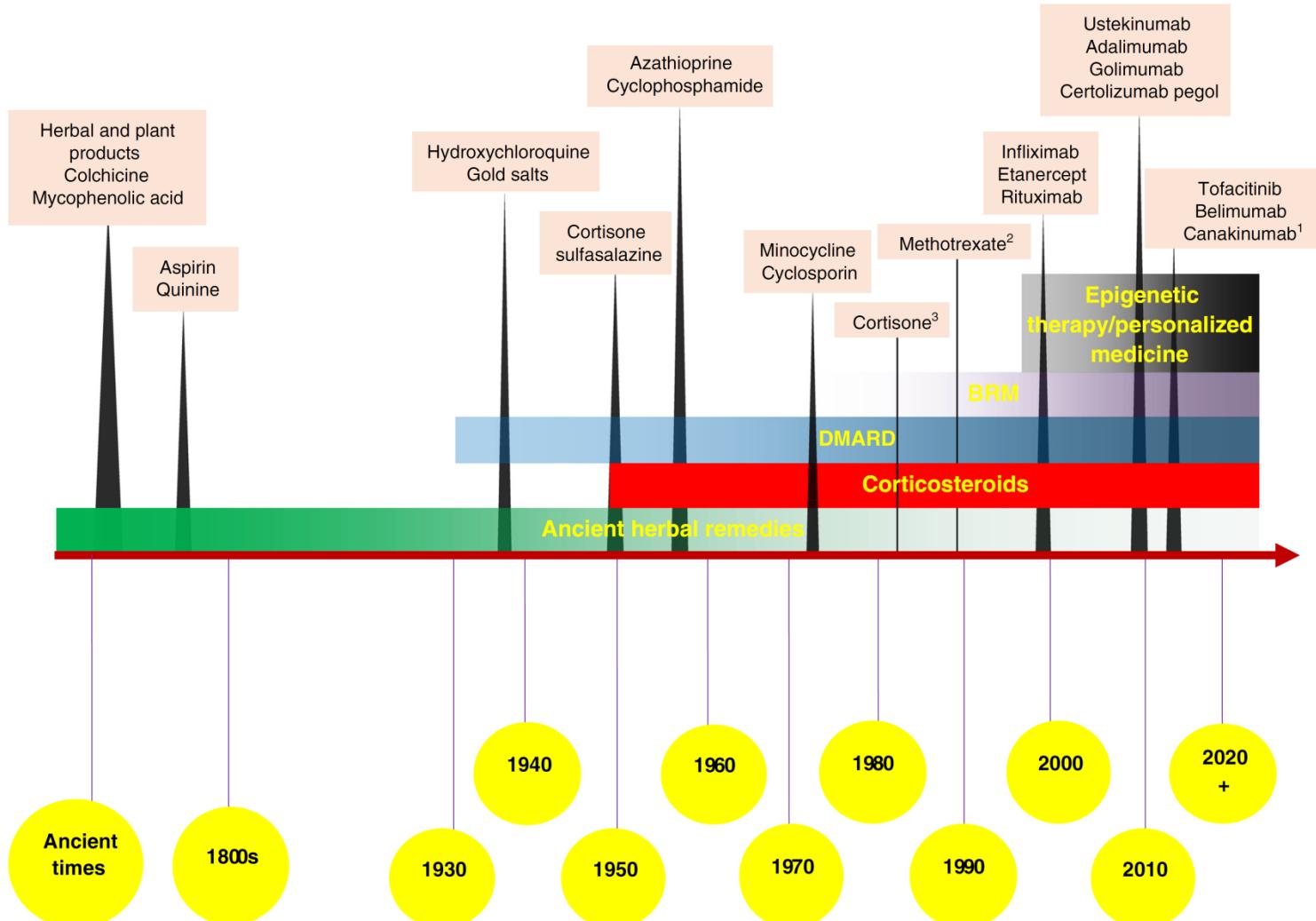
**ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ
CONFLICT OF INTEREST**

Καμία για αυτή την παρουσίαση

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ



ΧΡΟΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



Ταξινόμηση PA ανάλογα με τη διάρκεια συμπτωμάτων

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ
Πρώιμη PA (Early RA)	<12 μήνες
Πολύ πρώιμη PA (Very early RA)	<3 μήνες
Εγκατεστημένη PA	>12 μήνες

Ταξινόμηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων - DMARDs

Συμβατικά συνθετικά/ Conventional synthetic csDMARDs	Στοχευμένα συνθετικά/ Targeted synthetic tsDMARDs	Πρωτότυπα βιολογικά/ Biological originator boDMARDs	Βιο-ομοειδή Biosimilars bsDMARDs
Μεθοτρεξάτη Λεφλουνομίδη Υδροξυχλωροκίνη Σουλφασαλαζίνη Κυκλοσπορίνη	Tofacitinib Apremilast	Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Abatacept Anakinra Canakinumab Rituximab Tocilizumab Ustekinumab	bsinfliximab

Recommendation



OPEN ACCESS

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

ΦΑΣΗ 1

Απουσία αντένδειξης στη χορήγηση MTX

Διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Αντένδειξη στη χορήγηση MTX

Έναρξη MTX ή
συνδυασμού
MTX/csDMARDs

Συγχορήγηση μικρών
δόσεων στεροειδών

Έναρξη LEF ή SSZ
μονοθεραπεία ή
συνδυασμός
csDMARDs

Αποτυχία φάσης 1
Έναρξη φάσης 2

Όχι

Επίτευξη στόχου στους 6 μήνες

Ναι

Συνέχιση

Φάση 2

Παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων

Συνδυασμός boDMARD ή
bsDMARD με csDMARD
TNF-αναστολέας
Abatacept
tocilizumab

Αποτυχία/τοξικότητα φάσης 1

Απουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων

Αποτυχία φάσης 2
Έναρξη φάσης 3

Όχι

Επίτευξη στόχου στους 6 μήνες

Αλλαγή csDMARDs

Όχι

Επίτευξη στόχου στους 6 μήνες

Ναι

Συνέχιση

Φάση 3

Αλλαγή bDMARD
Άλλος αναστολέας TNF
Abatacept
tocilizumab
Rituximab

Αν απέτυχε το bo ή
χρήση bs

Αποτυχία/τοξικότητα φάσης 2

Αλλαγή σε tofacitinib(tsDMARD)

Επίτευξη στόχου στους 6 μήνες

Ναι

Συνέχιση

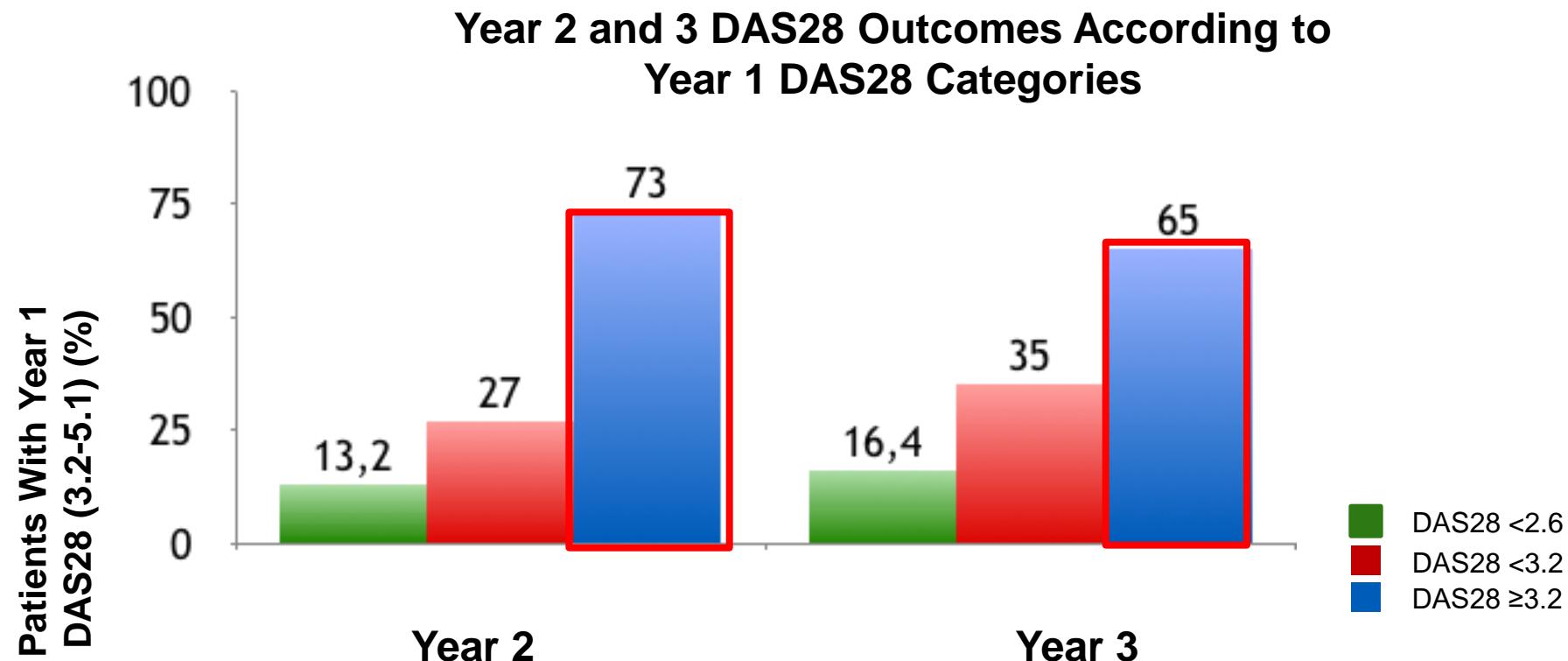
csDMARD/bo ή bsDMARD

tsDMARD/csDMARD

1^{ης} γραμμής Θεραπεία

Εκτίμηση του DAS28 σε ασθενείς υπό θεραπεία με τα κλασικά DMARDs

Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με πρώιμη PA που λαμβάναν κλασικά DMARDs εκτίμηση του DAS28 το 2 και 3 χρόνο (N=418)



Αν το DAS28 παραμένει μεταξύ 3.2 και 5.1 μετά 1χρόνο, η πιθανότητα ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου παραμένει χαμηλή

Τι ποσοστό ασθενών σταματούν τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη;

- Διακοπή λόγω μη αποτελεσματικότητας ή τοξικότητας

	MTX %	MTX+DMARDs%
MTX naïve Follow up 12-24 μήνες	16.5	19.1
MTX-IR Follow up 6-12 μήνες	18.5	15.9

- Διακοπή λόγω μη ανοχής

	MTX%	MTX+DMARDs%
Cochrane(2010) Follow up 6-60 μήνες	8.6	13.7
Salliot review(2009) Follow up 27-132 μήνες	10.5	15.9

1. Katchamart W, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD008495.
2. Salliot C, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–1104.

Ανοχή της υποδόριας vs από του οτόματος

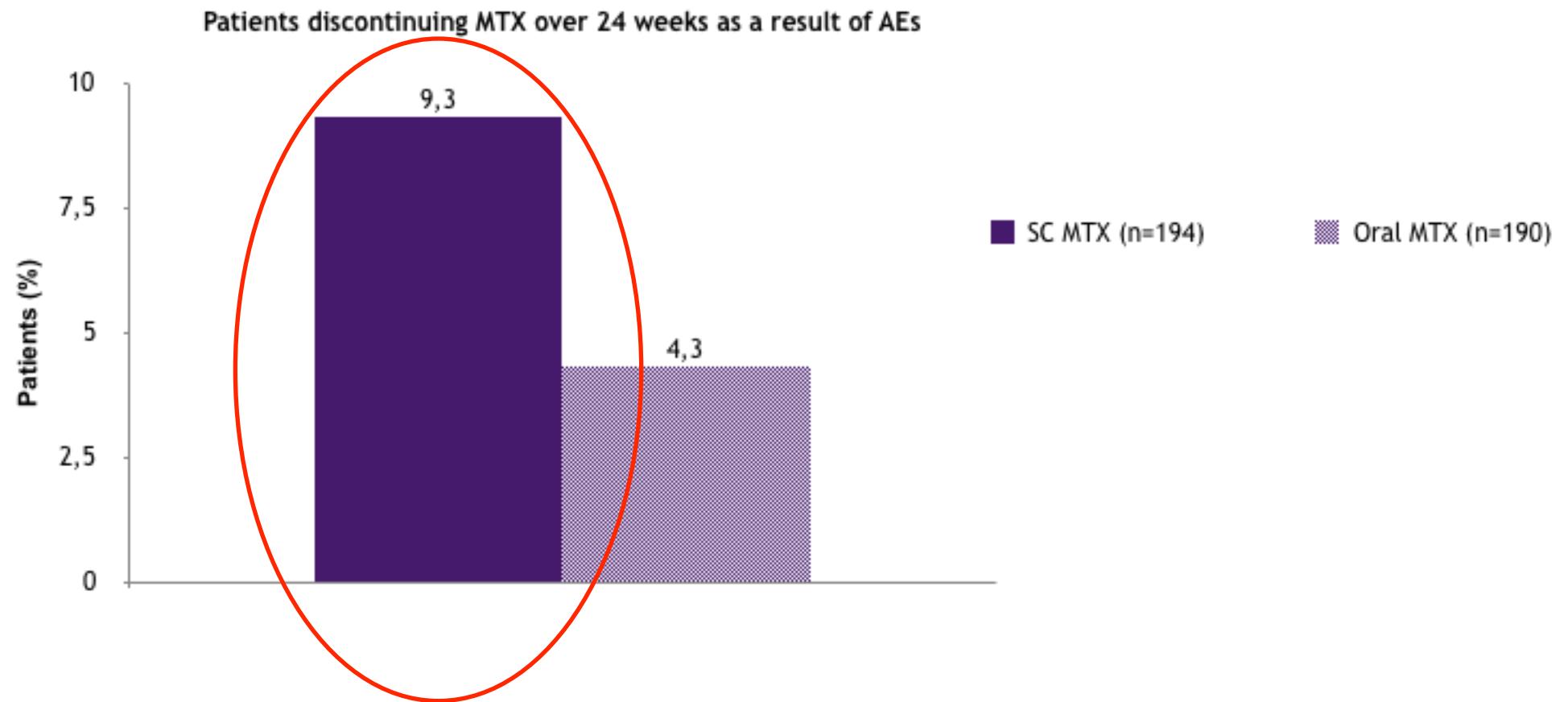


Table 2. Summary of adverse events during the study (safety analysis set)*

	No. (%) of patients receiving SC MTX (n = 193)	No. (%) of patients receiving oral MTX (n = 188)
Adverse events		
Any adverse event	128 (66)	116 (62)
At least a moderate adverse event	79 (41)	77 (41)
Adverse event possibly related to study drug	102 (53)	90 (48)
Serious adverse event	11 (5.7)	8 (4.3)
Adverse event leading to withdrawal	18 (9.3)	8 (4.3)
At least moderate adverse events reported at a $\geq 3\%$ incidence		
Gastrointestinal		
Abdominal pain	17 (8.8)	20 (10.6)
Diarrhea	5 (2.6)	13 (6.9)
Dyspepsia	13 (6.7)	11 (5.9)
Loss of appetite	14 (7.3)	6 (3.2)
Nausea	32 (16.6)	23 (12.2)
Stomatitis	6 (3.1)	7 (3.7)
Vomiting	7 (3.6)	6 (3.2)
Increased alanine aminotransferase	3 (1.6)	8 (4.3)
Bronchitis	4 (2.1)	7 (3.7)
Headache	4 (2.1)	8 (4.3)
Nasopharyngitis	9 (4.7)	10 (5.3)

* Methotrexate (MTX) was administered subcutaneously (SC) or orally.

Extended report

Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research

C Salliot,¹ D van der Heijde²

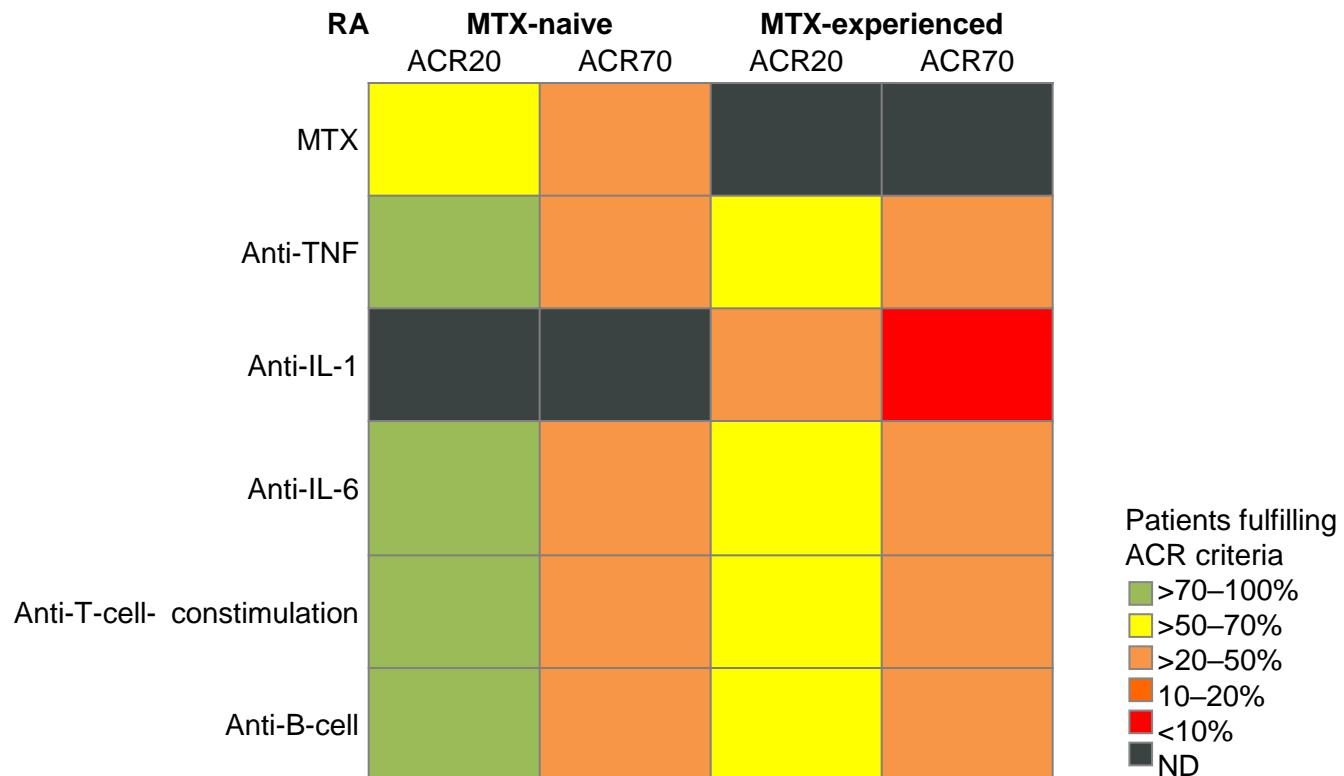
Συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της μονοθεραπείας της MTX στην RA

ΟΙ ΠΙΟ ΣΥΧΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΤΧ

	N	ΜΕΣΗ ΔΟΣΗ MTX (mg/wk)	ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ MTX (months)	ΟΛΕΣ ΑΕ (N)	ΜΟΝΙΜΗ ΔΙΑΚΟΠΗ	ΓΕΣ	ΗΠΑΡ	ΔΕΡΜΑ/ΜΑΛΛΙΑ	ΚΝΣ	ΚΥΤΤΑΡΟ-ΠΕΝΙΑ	ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ
N	3,463	8.8	36.5	2524	315/3007	1065	640	309	191	179	84
Range	24 – 1,155	4.6 – 18	27 – 132	22 – 475		10–257	0–112	0–111	0–58	0–27	0–28
%				72.9	10.5%	30.8	18.5	8.9	5.5	5.2	2.4

2ης γραμμής θεραπεία

Ρυθμός ανταπόκρισης στις διαθέσιμες θεραπείες



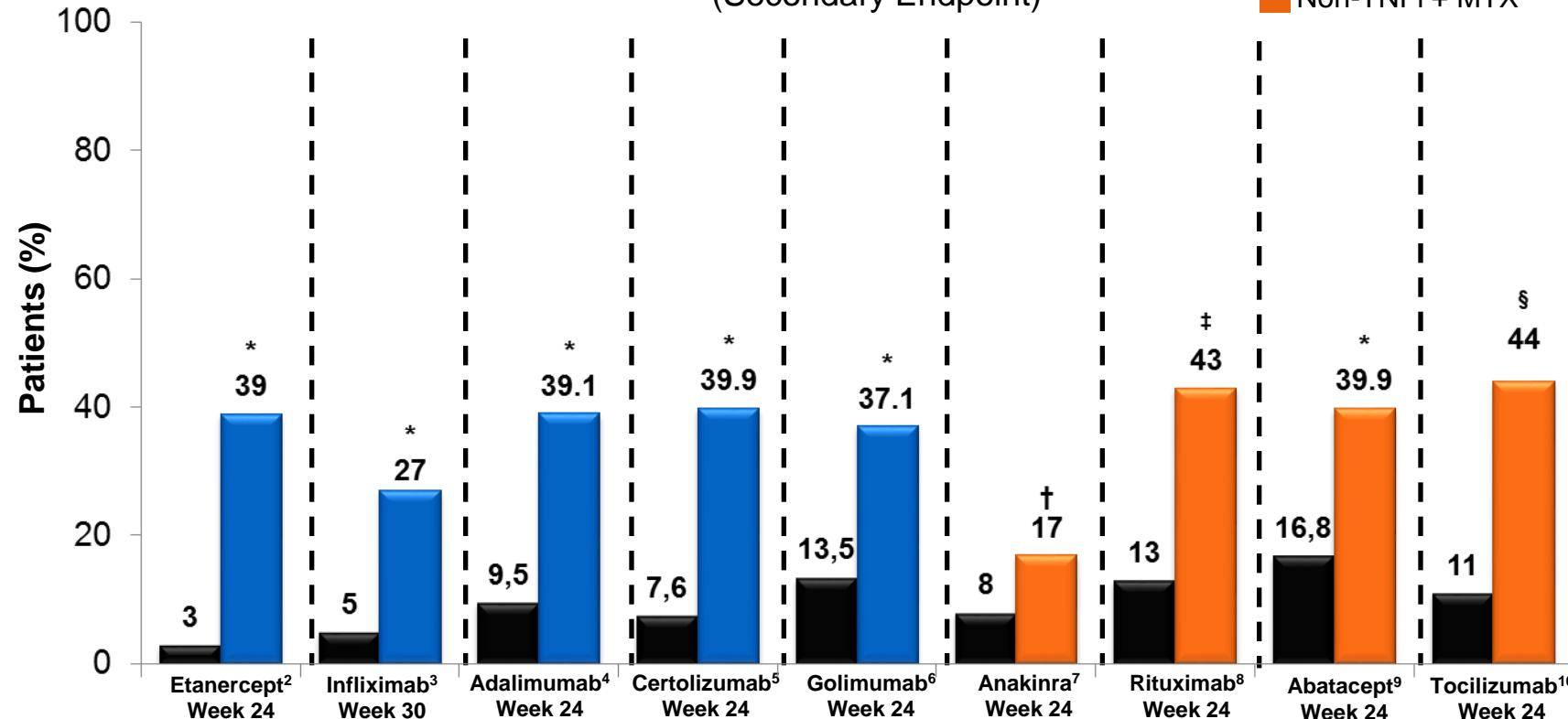
20-50% των ασθενών επιτυγχάνουν ACR70 με τις διαθέσιμες θεραπείες

ACR ανταπόκριση την εβδομάδα 24/30 των βιολογικών παραγόντων + MTX σε MTX-IR ασθενείς

NOT HEAD TO HEAD

ACR50
(Secondary Endpoint)

PBO + MTX
TNFi + MTX
Non-TNFi + MTX



* $p<0.001$;
† $p<0.01$;
‡ $p=0.005$;
§ $p<0.0001$

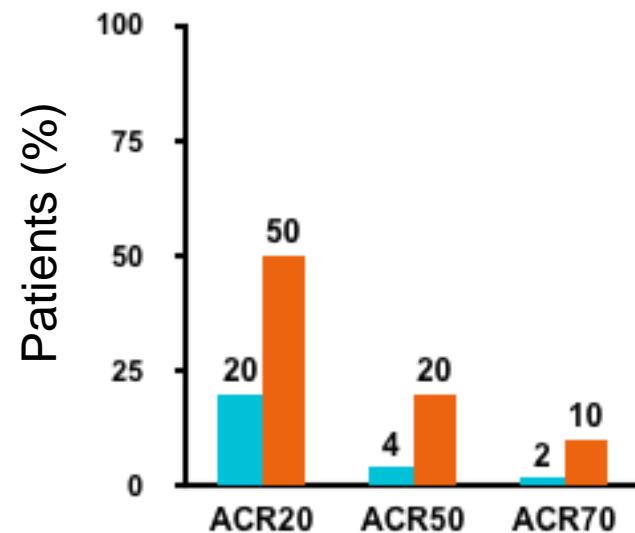
1. Burmester GR et al. *Rheumatology*. 2013;10(2):77-88.
2. Weinblatt ME et al. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-259.
3. Maini R et al. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-1939.
4. Keystone EC et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400-1411.
5. Keystone E et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319-3329.
6. Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789-796.
7. Cohen S et al. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068.
8. Edwards JCW et al. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581.
9. Kremer JM et al. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865-876.
10. Smolen JS et al. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997.

Ανταπόκριση anti-TNF IR ασθενών σε φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης

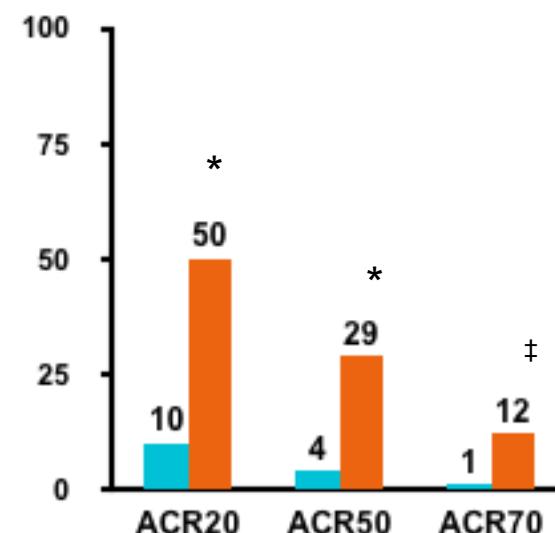
NOT HEAD TO HEAD

■ PBO + MTX
■ Non-TNFi + MTX

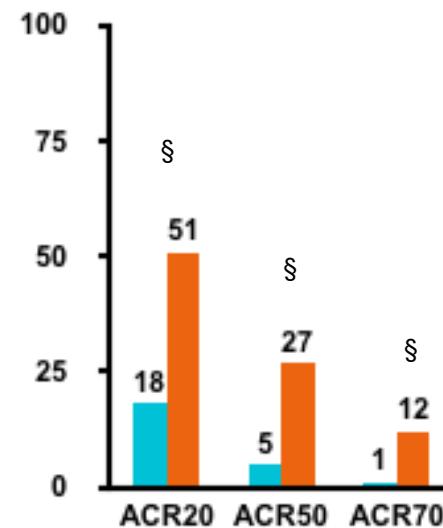
Abatacept ATTAIN Trial¹:
Costimulation Blockade



Tocilizumab RADIATE Trial²:
IL-6R Blockade



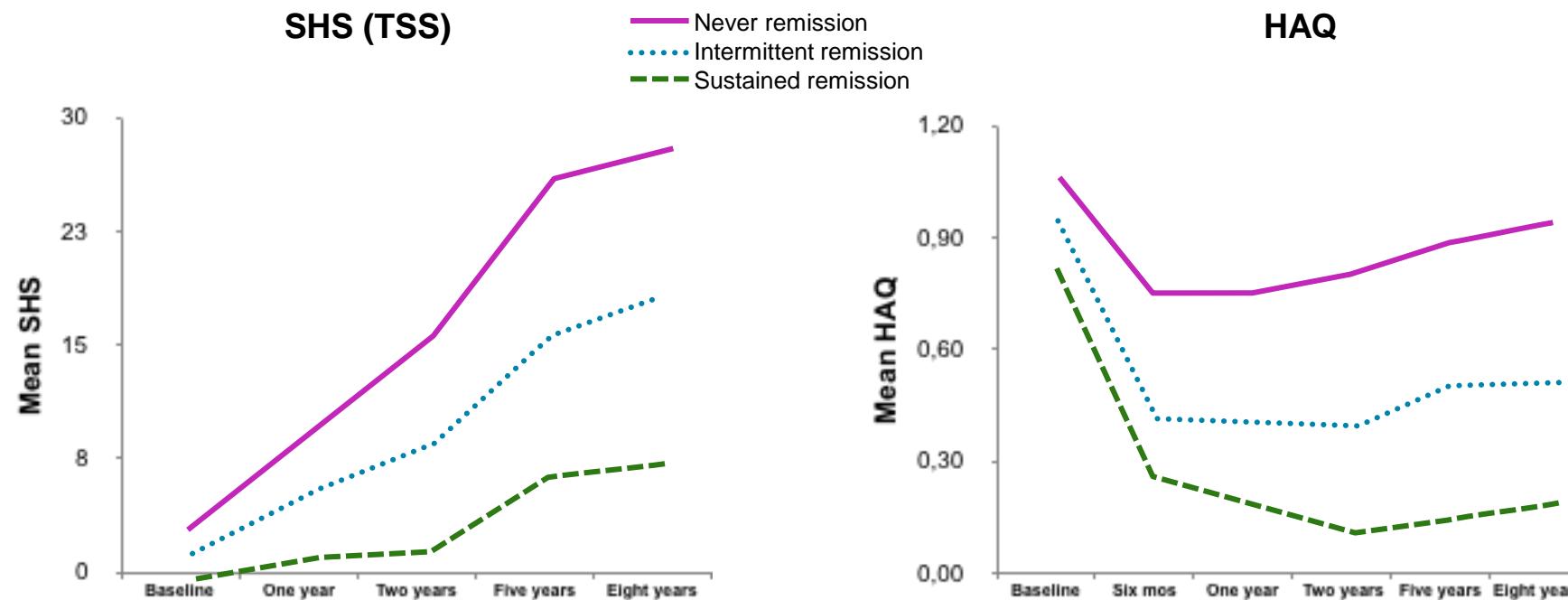
Rituximab REFLEX Trial³:
B-cell Depletion



* $p<0.001$;
† $p=0.003$;
‡ $p\leq 0.001$;
§ $p<0.0001$ vs placebo.

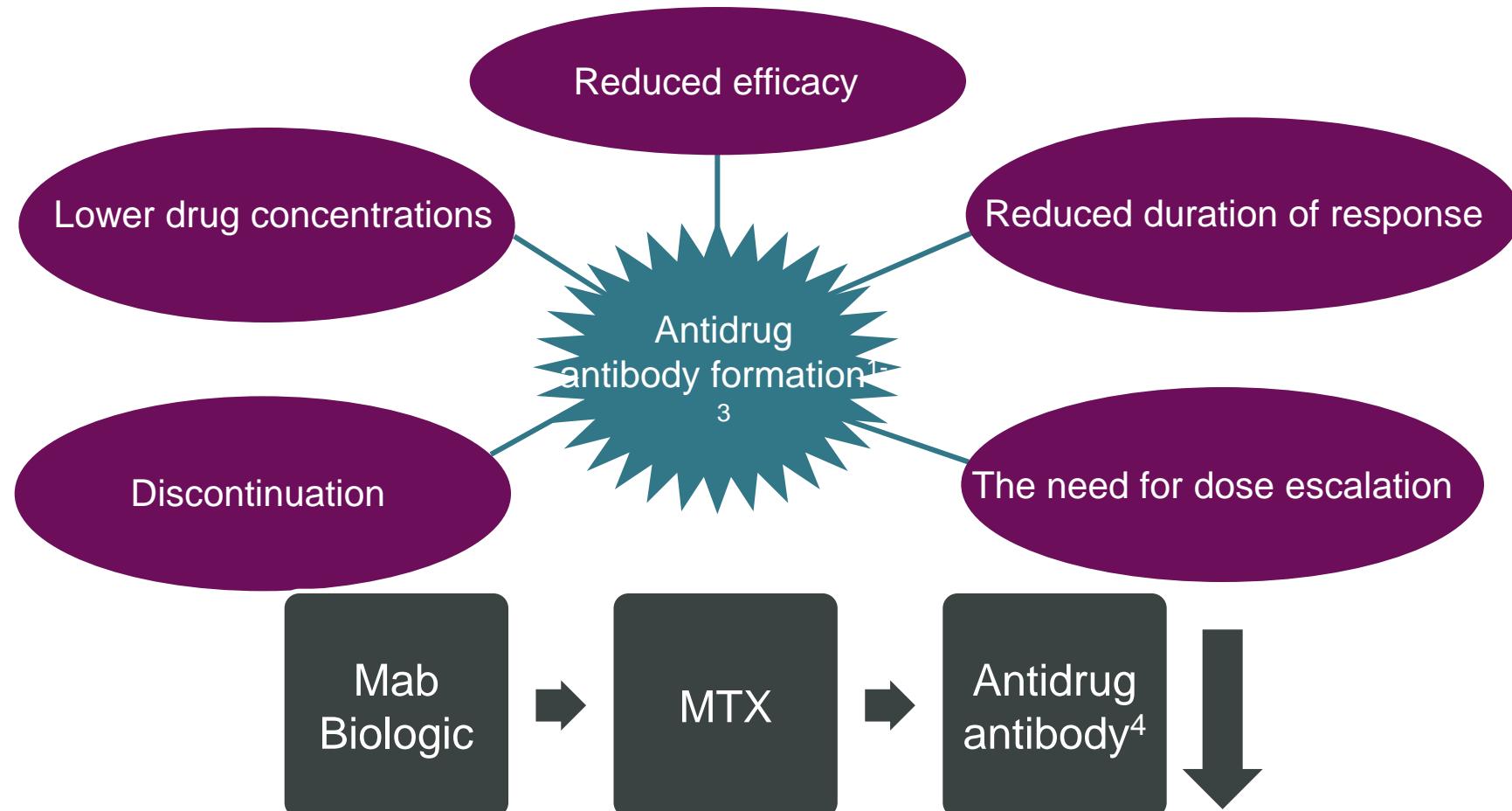
Η διατήρηση ύφεσης είναι πιο σημαντική από την επίτευξη ύφεσης

- † 8 χρόνια παρακολούθησης στην μελέτη **BARFOT** σε ασθενείς με πρώιμη PA : 3 υποομάδες
- ◆ 1ΣΥΝΕΧΗΣ—σε όλες τις επισκέψεις DAS28 <2.6
 - ◆ 2ΣΠΟΡΑΔΙΚΗ—σε τουλάχιστον 1 επίσκεψη DAS28 <2.6
 - ◆ 3ΠΟΤΕ—σε καμία επίσκεψη DAS28 <2.6



Συμπέρασμα: η συνεχής ύφεση παρουσιάζει υπεροχή στον περιορισμό της ακτινολογικής εξέλιξης

Αντισώματα κατά των φαρμάκων φαίνεται ότι είναι ένας από τους πιθανούς λόγους διακοπής της αγωγής

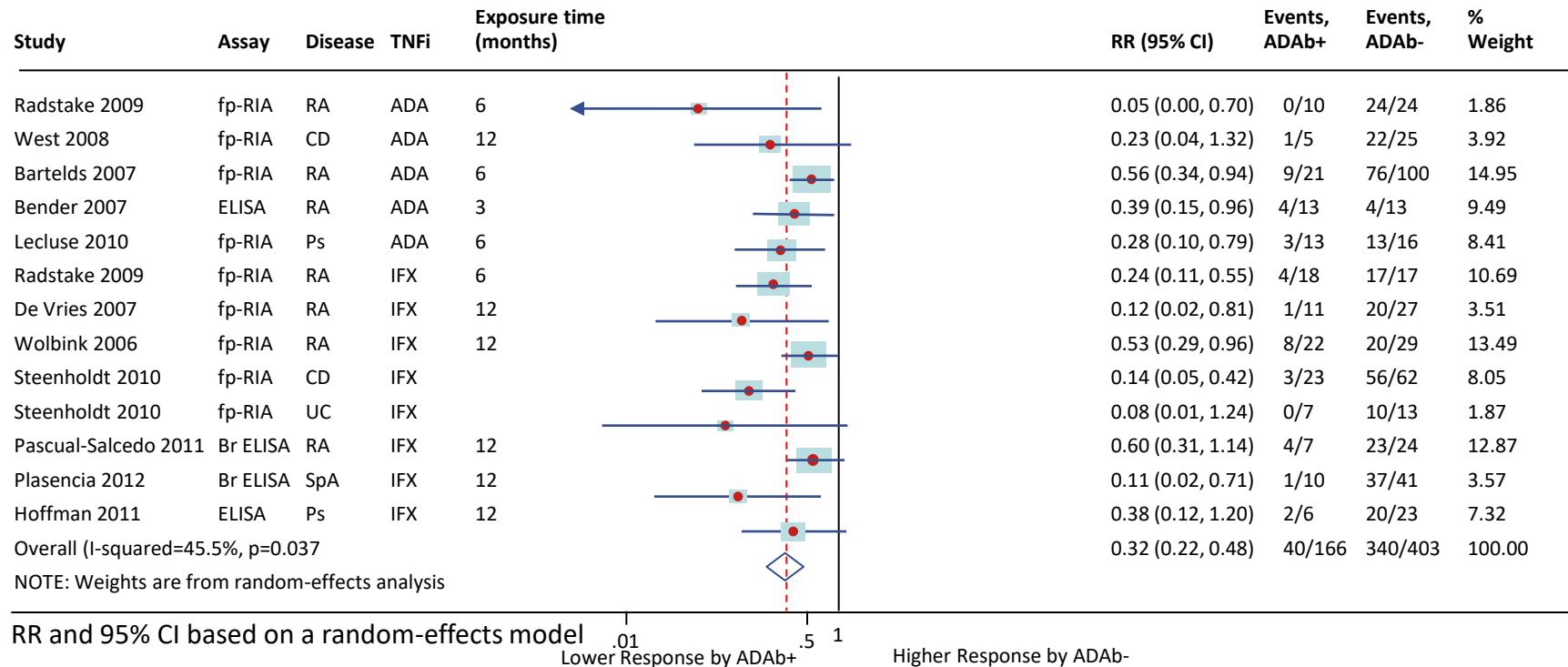


Mab, monoclonal antibody; MTX, methotrexate.

1. Bartelds GM, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–926; 2. Radstake TR, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739–1745;

3. Vincent FB, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;72: 165–178 4. Bartelds GM, et al. *JAMA* 2011;305:1460–1468.

ADAbs έχουν αρνητική επίδραση στην θεραπευτική ανταπόκριση



**Η ανοσογονικότητα μειώνει τη θεραπευτική ανταπόκριση στον TNFi
Τα ανιχνεύσιμα αντισώματα μειώνουν την ανταπόκριση του φαρμάκου κατά 68%**

ADA, adalimumab; ADAbs, anti-drug antibodies; ADAb-, anti-drug antibody negative; ADAB+, anti-drug antibody positive; Br ELISA, bridging enzyme-linked immunosorbent assay; CD, Crohn's disease; CI, confidence interval; fp-RIA, fluid-phase radioimmunoassay; IFX, infliximab; NABs, neutralising antibodies; Ps, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; RR, risk ratio; SpA, spondyloarthritis; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; UC, ulcerative colitis.

Garcés S, et al. Ann Rheum Dis 2013;12:1947–1955.

EDITORIAL

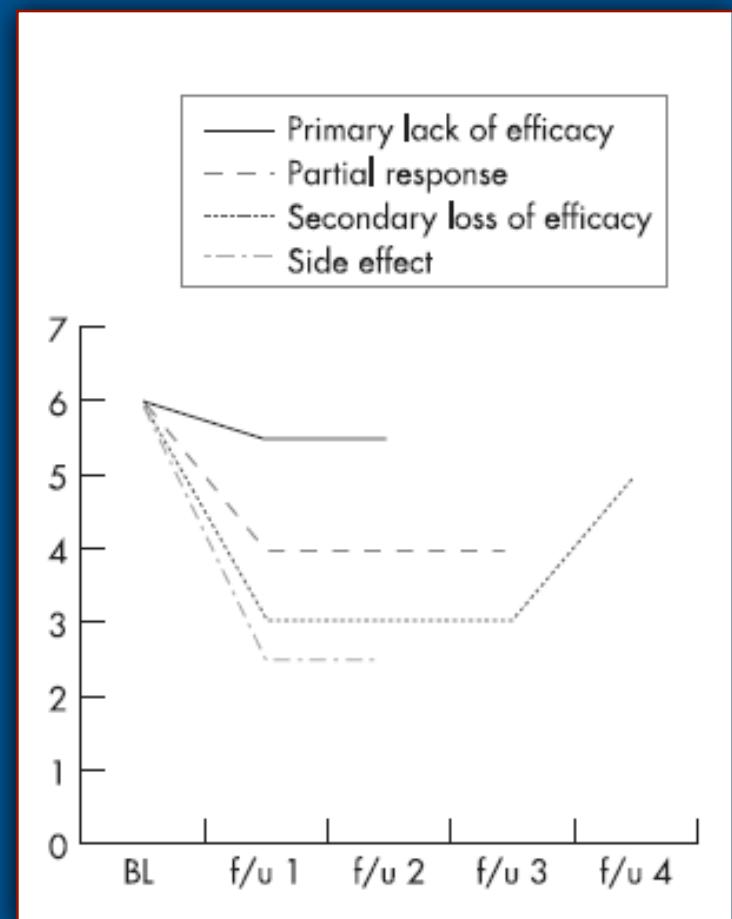
Switching between anti-TNFs

Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue

Ronald F van Vollenhoven

The question of switching is not only a question of clinical practice, but has an important scientific dimension as well

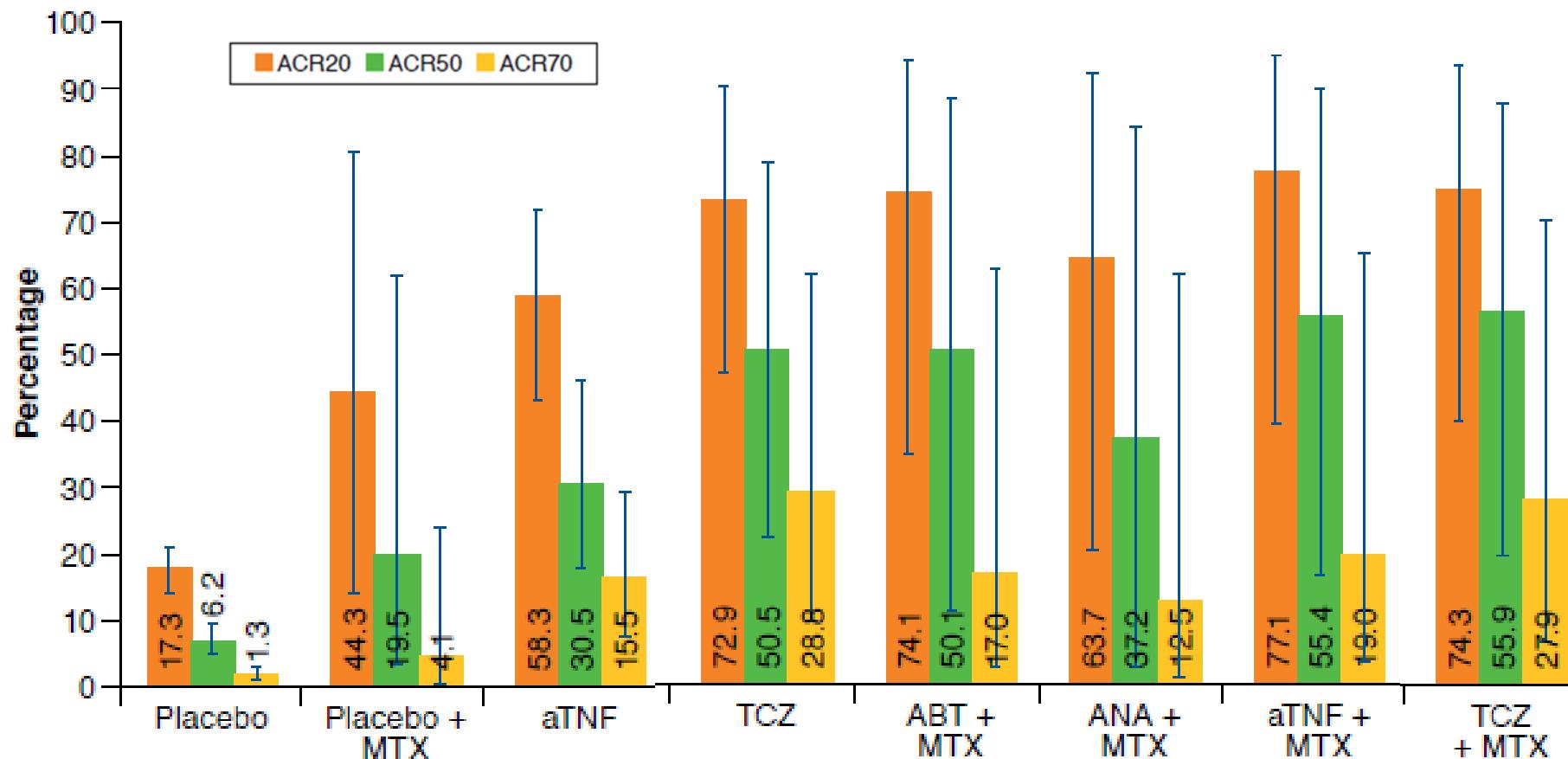
**Τύποι αποτυχίας στη θεραπεία
με anti-TNF**



Μονοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες

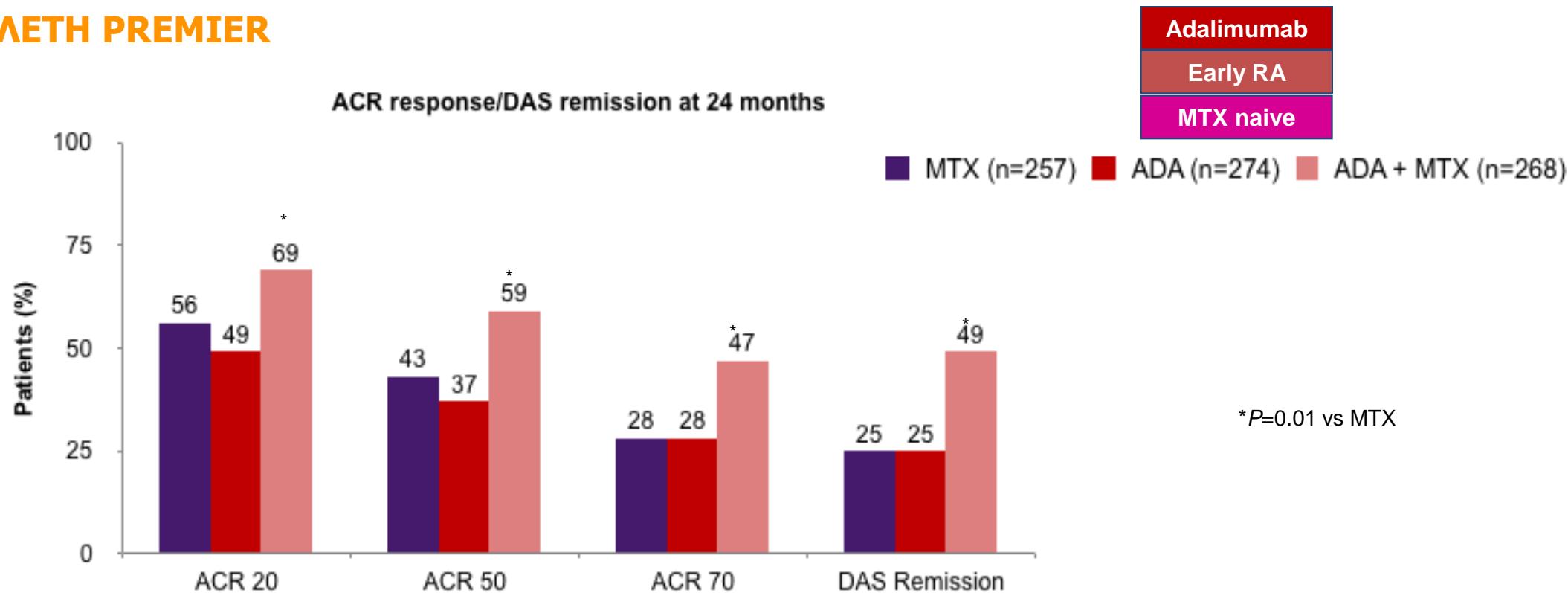
Μονοθεραπεία vs Συνδυαστική Θεραπεία

Probability of ACR20/50/70 Response with 95% CrI for Different Classes of Biologic Treatment with and Without MTX – at 24 weeks



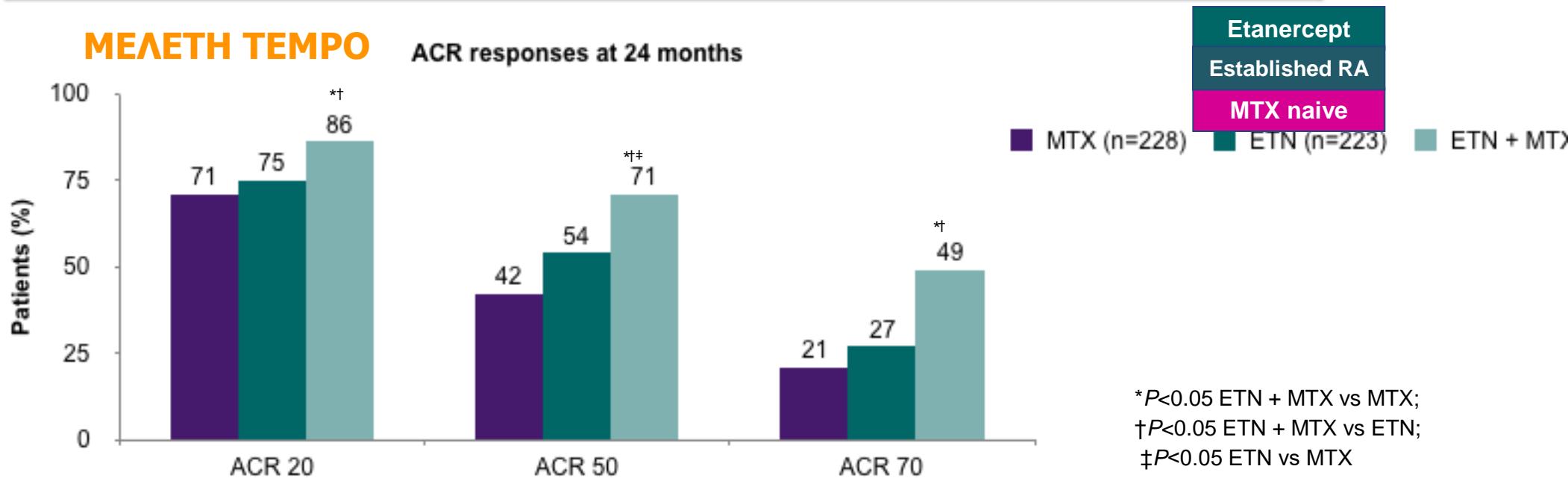
Αποτελεσματικότητα του ADA ως μονοθεραπεία στους ασθενείς με πρώιμη PA

ΜΕΛΕΤΗ PREMIER



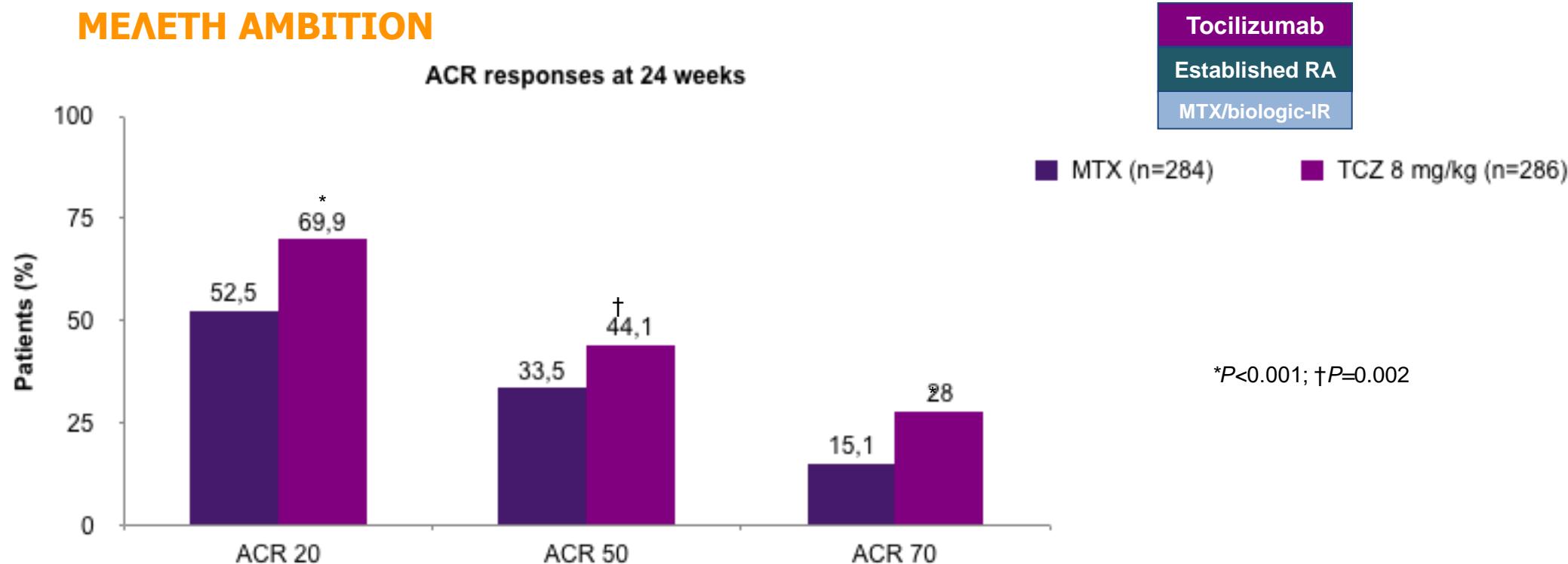
Στην πρώιμη PA ADA+MTX υπερείχε σημαντικά σε σχέση με τη μονοθεραπεία MTX ή ADA στην βελτίωση συμπτωμάτων και στην επίτευξη ύφεσης

Αποτελεσματικότητα του ETN ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με εγκατεστημένη PA



Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα ETN+MTX πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20, ACR 50, ACR 70 σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας

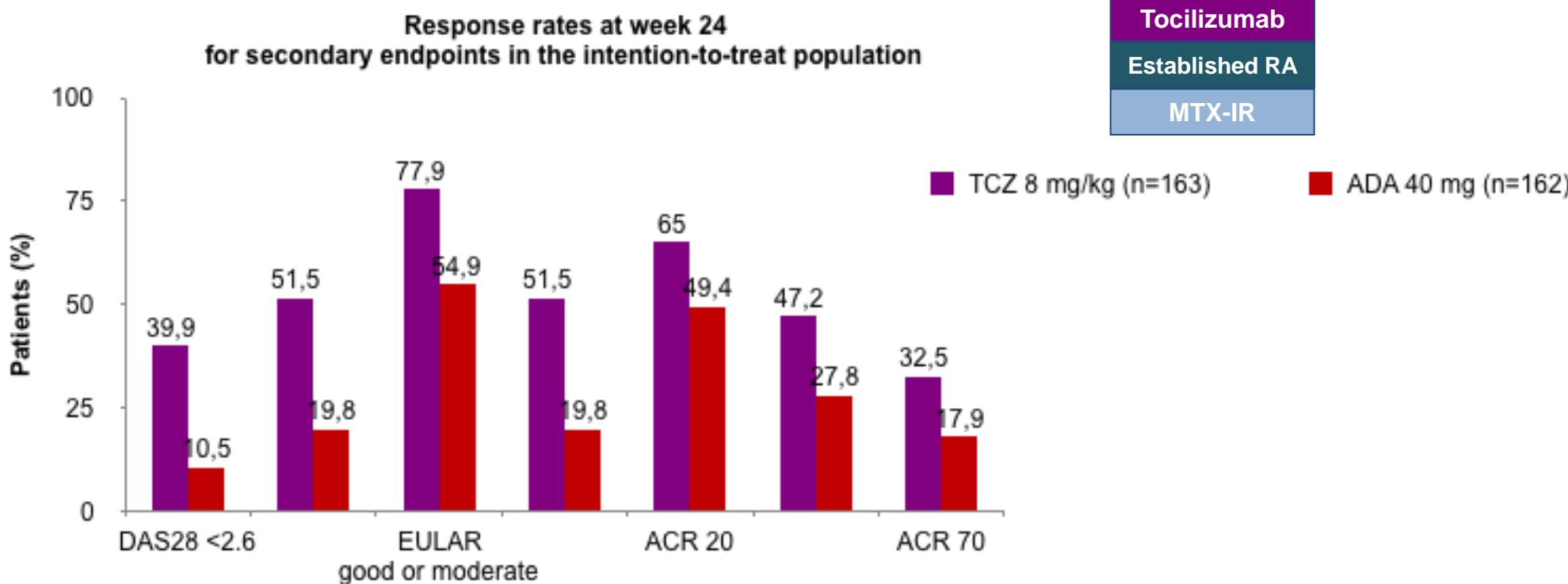
Αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με TCZ στην εγκατεστημένη RA



Το ποσοστό των ασθενών, που ανταποκρίνονται κατά ACR 20, ACR 50, ACR 70 την εβδομάδα 24 ήταν στατιστικά σημαντικότερο για το TCZ vs MTX

TCZ vs ADA μονοθεραπεία στη ΡΑ

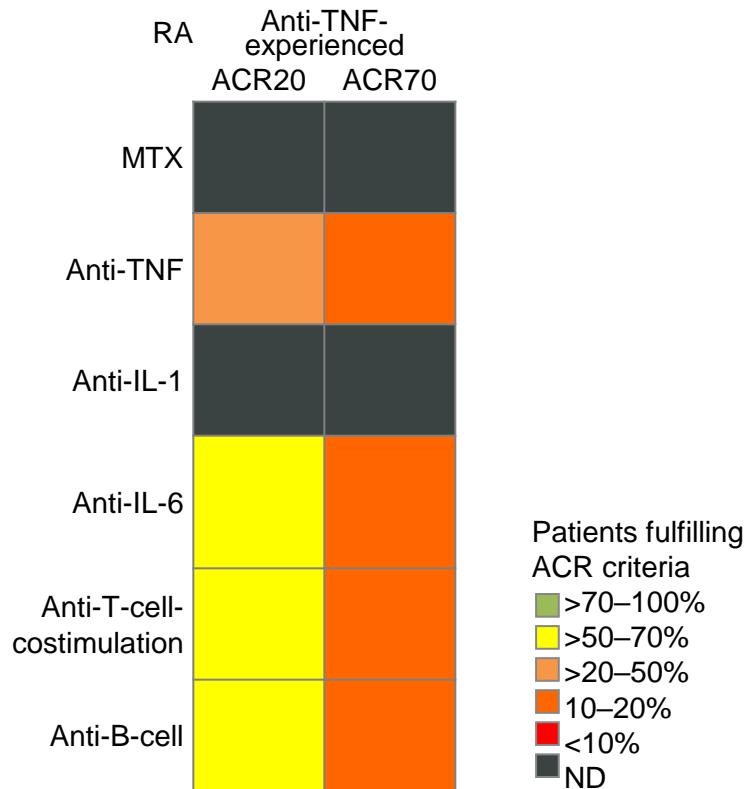
ΜΕΛΕΤΗ ADACTA



Η μονοθεραπεία με TCZ υπερείχε σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ADA στην μείωση των συμπτωμάτων της ΡΑ

3ης γραμμής θεραπεία

Ανταπόκριση οτους βιολογικούς ως τρίτης γραμμής θεραπεία



Μόνο 10-20% ασθενών επιτυγχάνουν ανταπόκριση κατά ACR 70 με τις διαθέσιμες θεραπείες

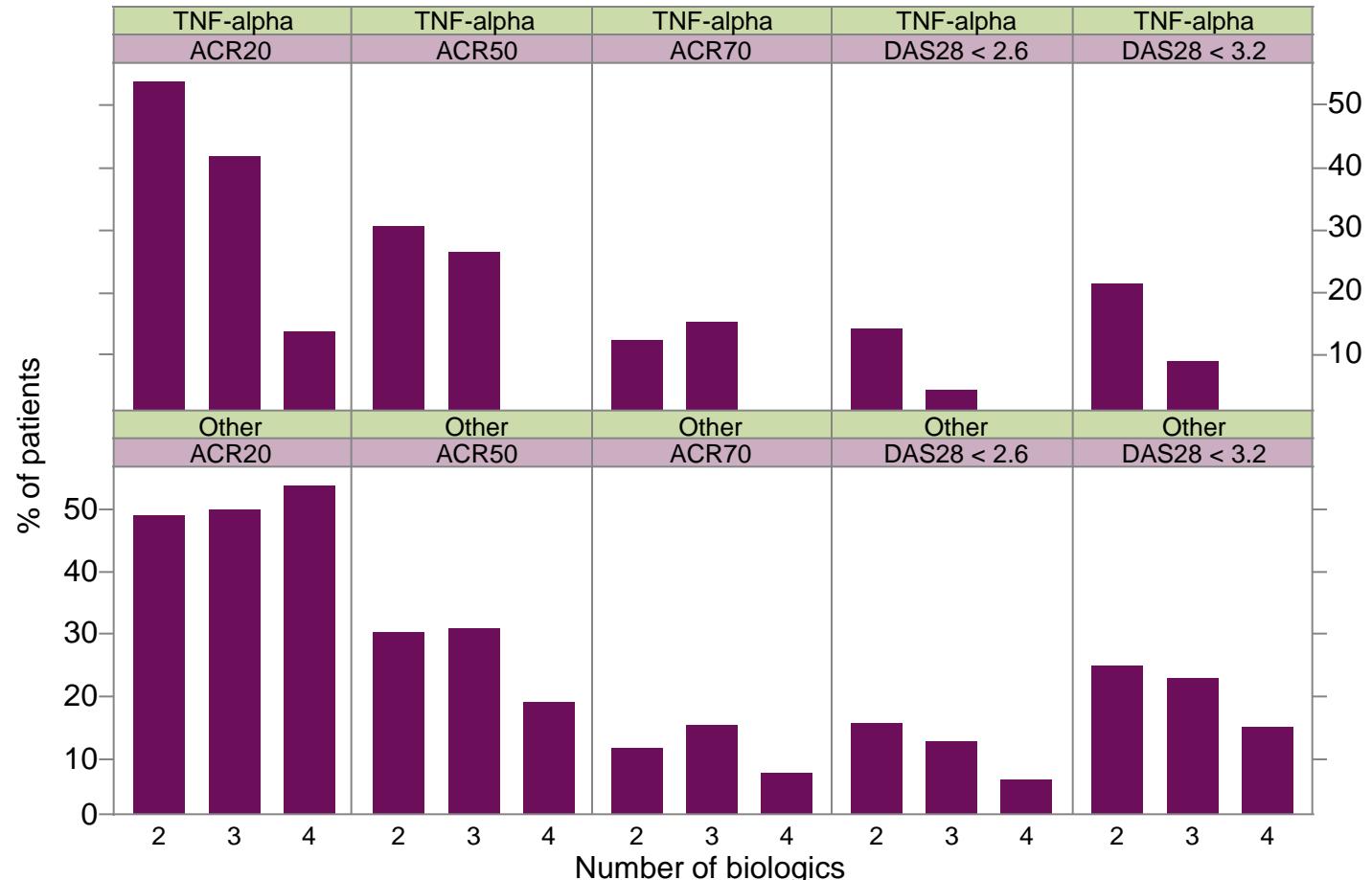
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- α inhibitors

Regina Rendas-Baum¹, Gene V Wallenstein^{2*}, Tamas Koncz³, Mark Kosinski¹, Min Yang¹, John Bradley², Samuel H Zwillich²

Ρυθμός ανταπόκρισης ασθενών όσον αφορά την αποτυχία σε πολλαπλούς βιολογικούς παράγοντες



Μειώνεται ο ρυθμός ανταπόκρισης, όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων anti TNF και των υπολοίπων βιολογικών θεραπειών

Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective

This article was published in the following Dove Press journal:
 Patient Preference and Adherence
 20 January 2011
 Number of times this article has been viewed:

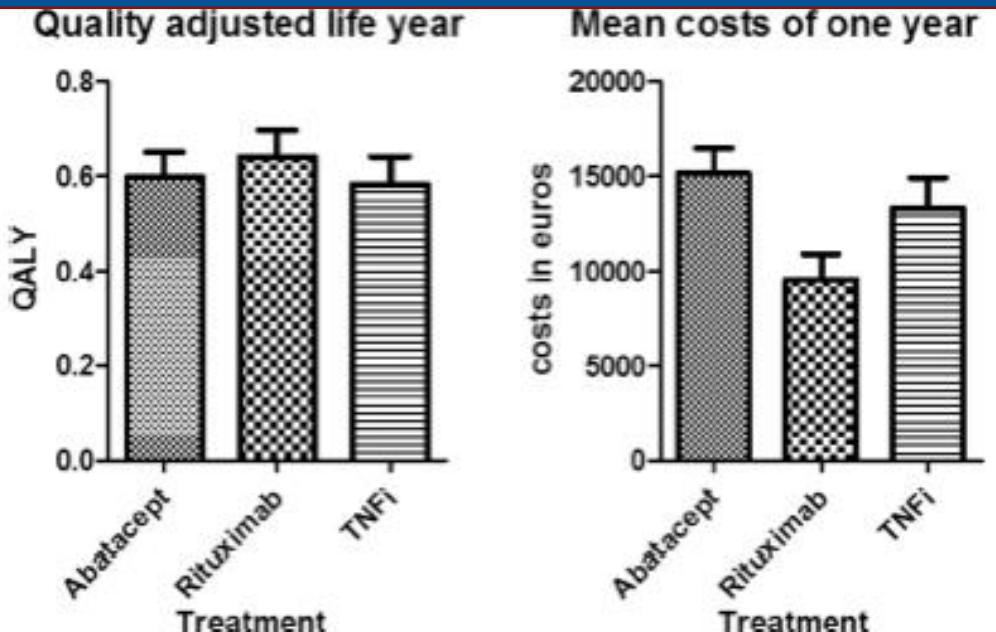
Category	Reason
Unprompted section	
Lack of effectiveness	–
Miscellaneous	Prefer other medication Doctor's advice Remission Other Injection Miscellaneous
Administration	–
Cost/insurance coverage	–
Safety/side effects/tolerability	–
Comorbidity/contraindication	–
Did not know	–
Prompted section	
Effectiveness	Loss of effectiveness after initial relief Took too long to relieve symptoms Therapy never relieved symptoms
Injection experience	Pain/burning/discomfort during injection Pain/burning/discomfort after injection Injection reactions Dislike of self-injection Dislike of injection frequency Fearful of injection
Cost/insurance coverage	Could no longer afford Difficulty obtaining approval
Safety	Experienced infection Fearful of infection Other safety concern
Other	–
Remission	–

RESEARCH ARTICLE

Open Access

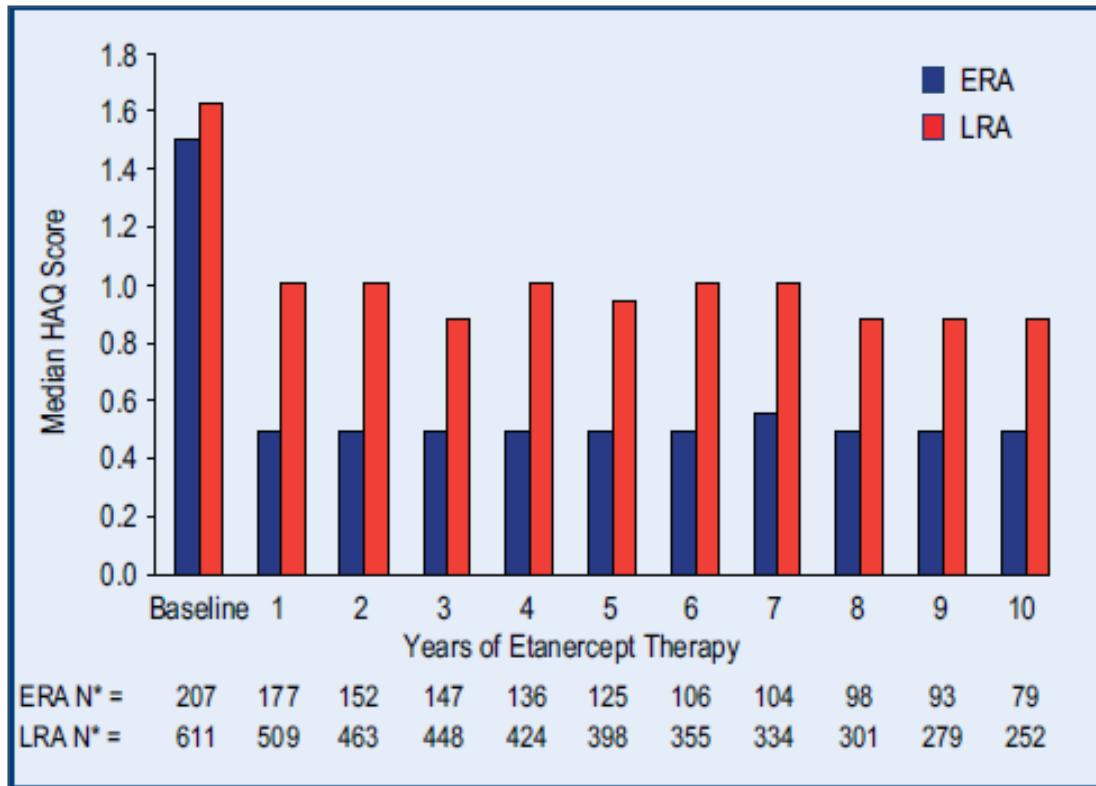
Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial

Sofie HM Manders^{1*}, Wietske Kievit², Eddy Adang², Herman L Brus³, Hein J Bernelot Moens⁴, Andre Hartkamp⁵,
Lidy Hendriks⁶, Elisabeth Brouwer⁷, Henk Visser⁸, Harald E Vonkeman⁹, Jos Hendriks¹⁰, Tim L Jansen¹⁰,
Rene Westhovens^{11,12}, Mart AFJ van de Laar⁹ and Piet LCM van Riel¹



Λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής

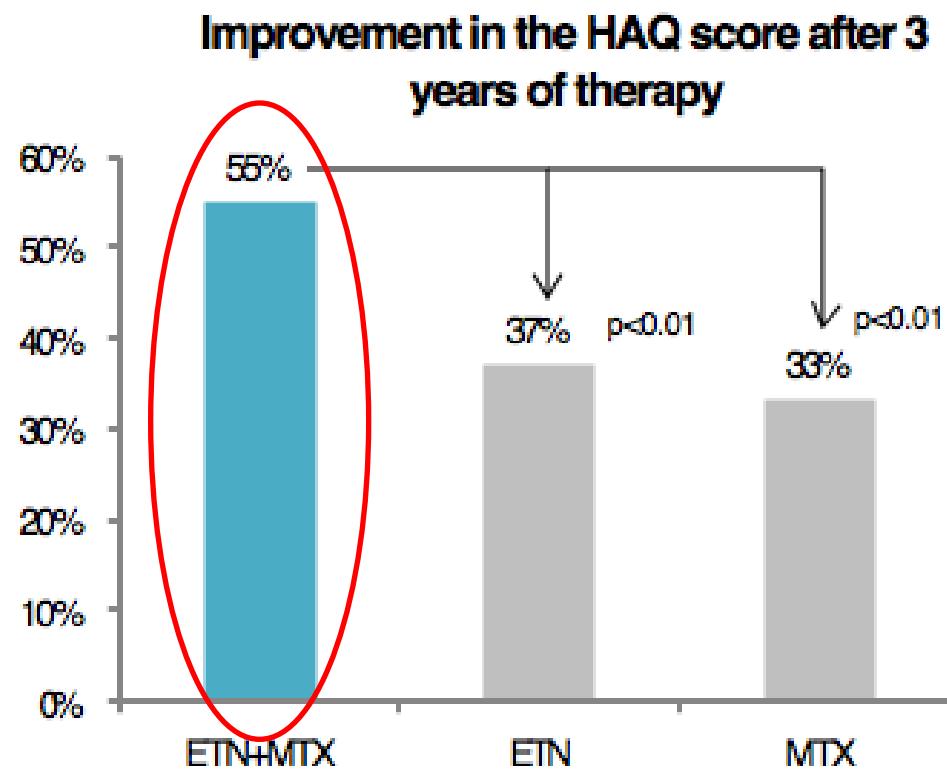
Μακροπρόθεσμη βελτίωση λειτουργικότητας σε ασθενείς με PA θεραπευόμενη με ETN



Μέση διάρκεια έκθεσης ERA=7.2/LRA=6.1 χρόνια

- Ετησίως 73-86% ασθενών με ERA και 64-72% ασθενών με LRA επιτυγχάνουν κλινικά σημαντική μείωση του HAQ (MCID of HAQ=0.22 βελτίωση)
- Ετησίως 24-33% ασθενών με ERA και 13-20% ασθενών με LRA επιτυγχάνουν HAQ score 0

Μελέτη TEMPO : βελτίωση στη λειτουργικότητα μετά 3 χρόνια θεραπείας



- Στα 3 χρόνια η βελτίωση στο HAQ score (55%) στο συνδυασμό θεραπείας υπερείχε σημαντικά σε σχέση με τη μονοθεραπεία (35% για ETN και MTX) ($p<0.01$)
- Η πρώιμη βελτίωση του HAQ score διατηρείται στα 3 χρόνια της μελέτης
- Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα ETN+MTX (48.1%) είχε HAQ score 0 συγκρινόμενο με ασθενείς είτε στην ομάδα ETN(35.4%) είτε στην ομάδα MTX (32.9%) $P<0.01$

REVIEW

Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis

Laure Gossec,^{1,2} Maxime Dougados,^{3,4} William Dixon⁵



PROs σε ασθενείς υπό θεραπεία με βιολογικούς vs csDMARDs

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΡΑ

N (%)	RA (n = 327)	
	Biologic treated (n = 220)	Biologic eligible (n = 107)
Pain/swelling in hand/foot joint	150 (68.2)	97 (90.7)
Pain in different joint	87 (39.5)	67 (62.6)
Lumbar pain	74 (33.6)	46 (43.0)
Cervical pain	77 (35.0)	59 (55.1)
Reduction of joint movement	118 (53.6)	86 (80.4)
Joint stiffness on waking up	109 (49.5)	86 (80.4)
Limited dexterity	135 (61.4)	80 (74.8)
Difficulty in taking or gripping/squeezing something	131 (59.5)	88 (82.2)
Limited ability for daily activities	109 (49.5)	69 (64.5)
Difficulty walking	99 (45.0)	64 (59.8)
Decreased ability in leisure activities	105 (47.7)	60 (56.1)
Difficulty sleeping	60 (31.4)	56 (52.3)
Fatigue	126 (57.3)	82 (76.6)
Weakness	94 (42.7)	68 (63.6)
Malaise	67 (30.5)	51 (47.7)
Fever	6 (2.7)	5 (4.7)

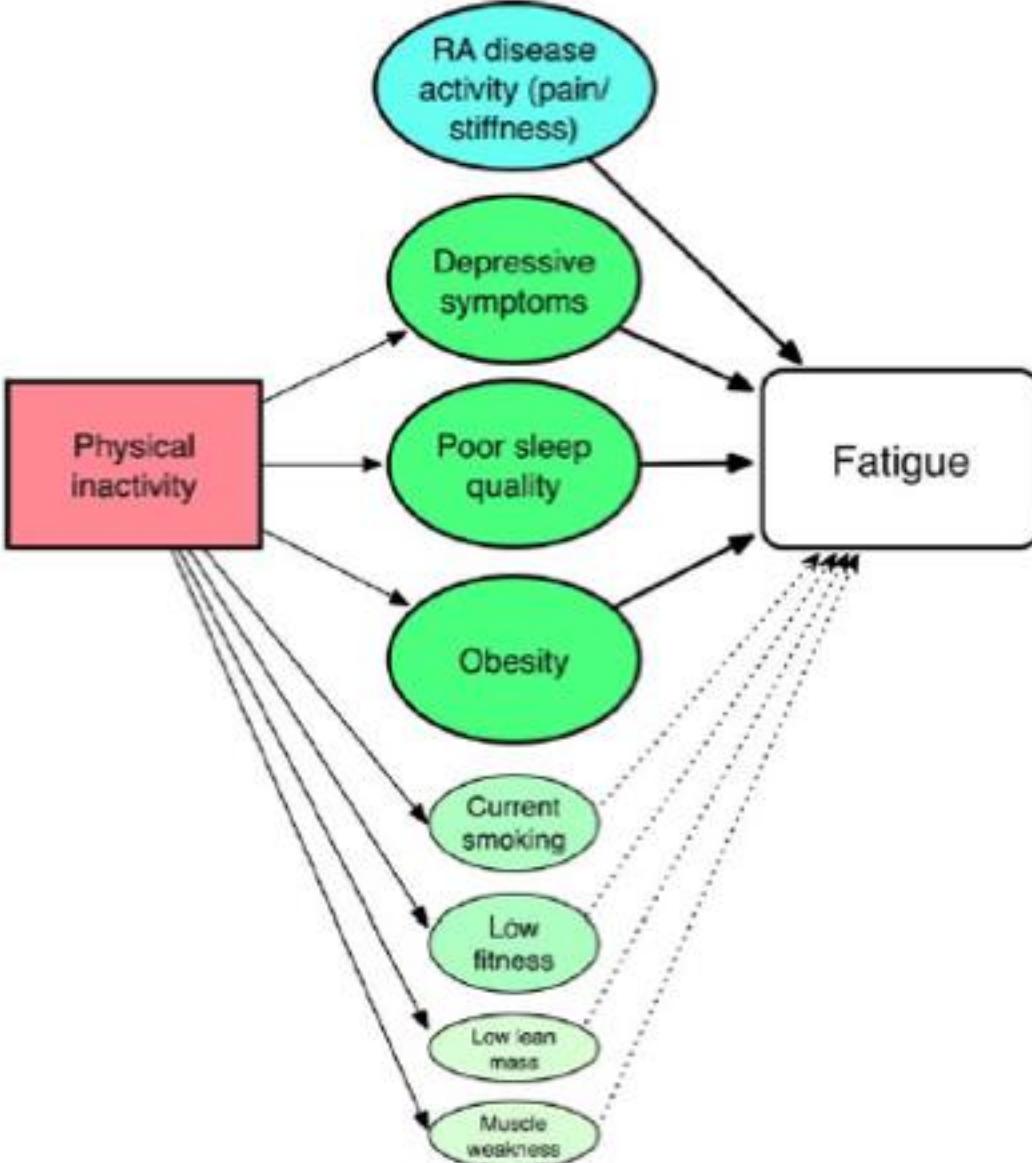
All values are given as n (%).

Arthritis Care & Research
Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 81–90
DOI 10.1002/acr.22577
© 2016, American College of Rheumatology

SPECIAL THEME ARTICLE: FATIGUE AND THE RHEUMATIC DISEASES

Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis

PATRICIA KATZ, MARY MARGARETTEN, LAURA TRUPIN, GABRIELA SCHMAJUK,
JINOOS YAZDANY, AND EDWARD YELIN



- Μόνο 10-20% ασθενών επιτυγχάνουν ανταπόκριση κατά ACR 70 με τους βιολογικούς παράγοντες ως θεραπεία 3^{ης} γραμμής



- Η ανοσογονικότητα μειώνει τη θεραπευτική ανταπόκριση στον TNF
- Από τις μελέτες προκύπτει ότι τόσο στην πρώιμη όσο και στην εγκατεστημένη PA ο συνδυασμός TNF με MTX υπερέχει σε σχέση με τη μονοθεραπεία
- Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση αποτελεσματικότητας-κόστους των υπαρχουσών θεραπειών
- Από τα οτοιχεία των μελετών προκύπτει ότι υπάρχει ακόμη ακάλυπτη ανάγκη στην επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων στον τομέα της λειτουργικότητας και ποιότητα ζωής.
Επίσης απαιτούνται νέοι τρόποι παρέμβασης για τη βελτίωση της καταβολής του ασθενούς