



«Anti-TNF ή non anti-TNF βιολογικός παράγοντας μετά την πρώτη αποτυχία;» Λόγος -Αντίλογος



1^η περίπτωση

- Γυναίκα 42 ετών
- Οροαρνητική εγκατεστημένη ρευματοειδής αρθρίτιδα
- MTX 15mg/εβδομάδα και anti TNF,
- Χωρίς ανταπόκριση μετά από θεραπεία 3 μηνών (με τον anti TNF)
- Ποιο το επόμενο βήμα?

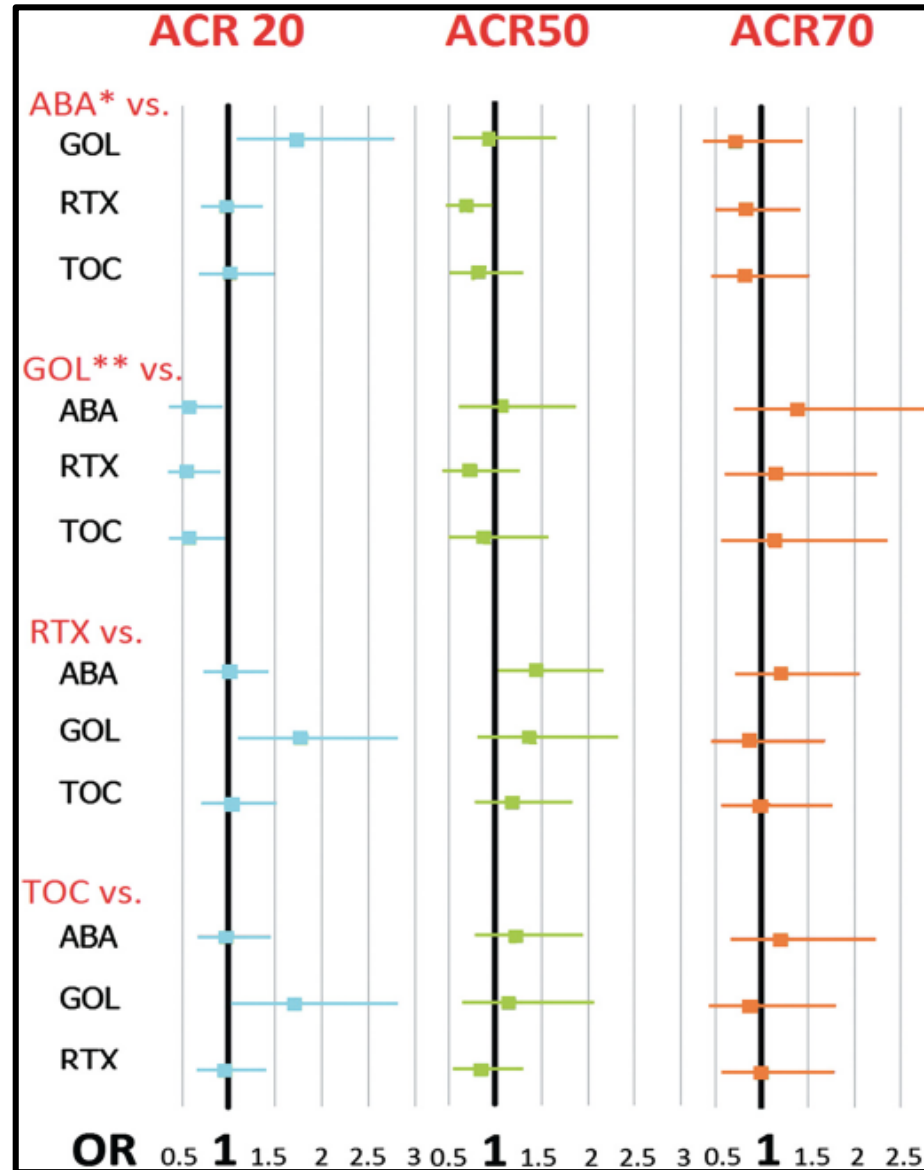


TNFi ή non-TNFi βιολογικός παράγοντας μετά την πρώτη αποτυχία TNFi;

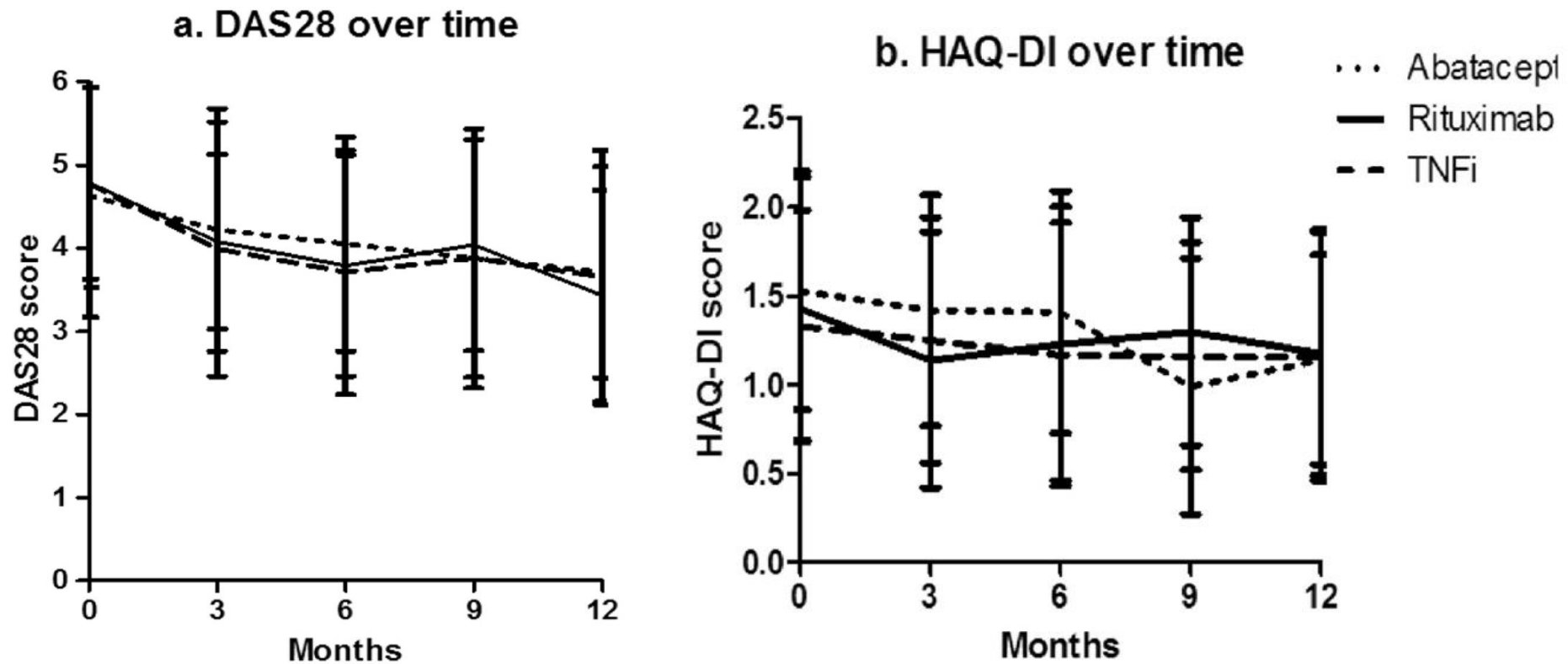
**Γκίκας Κατσιφής MD, PhD, RhMSUS
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών**

**9ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ
2-5 Ιουνίου 2017**

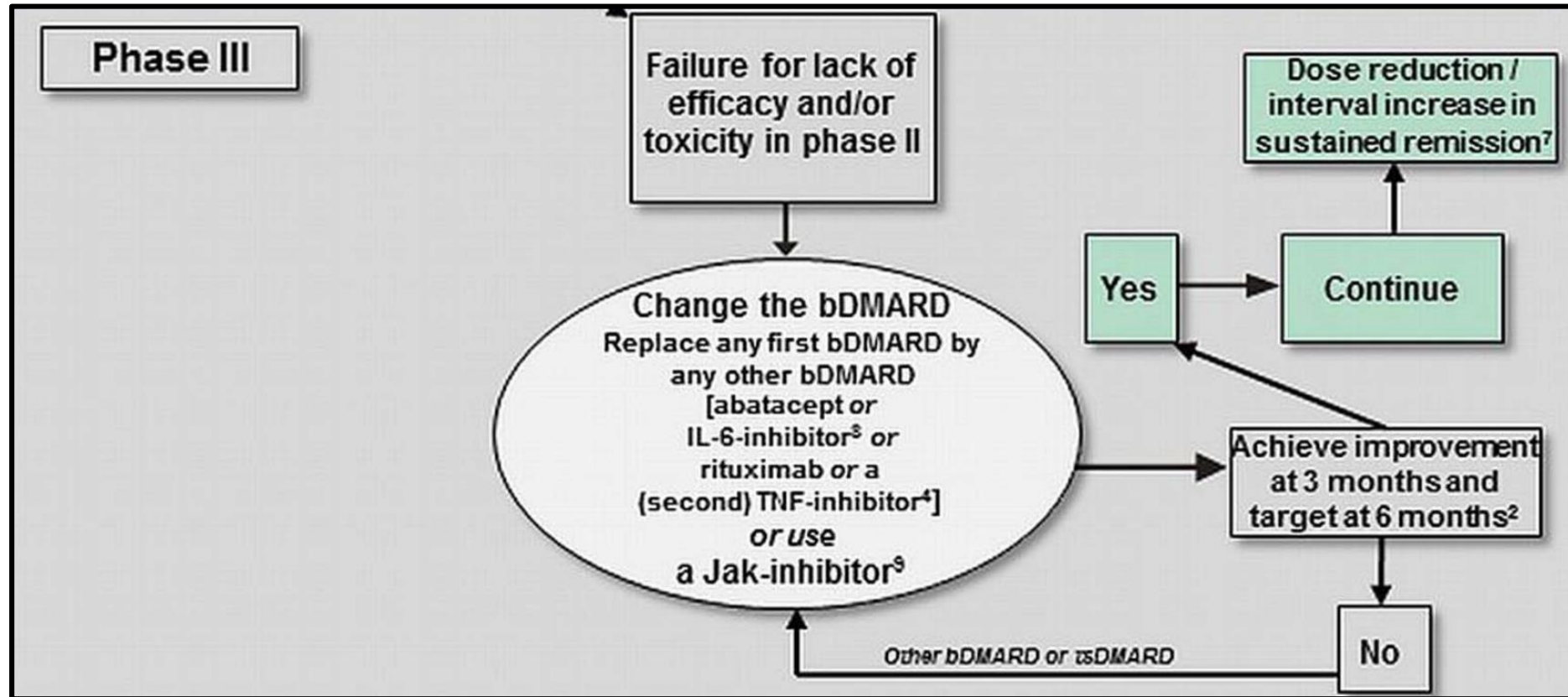
Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after TNFi failure in RA



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



Established RA After Previous Therapy: EULAR 2016 Recommendations



Some Potential Prognostic Factors in RA

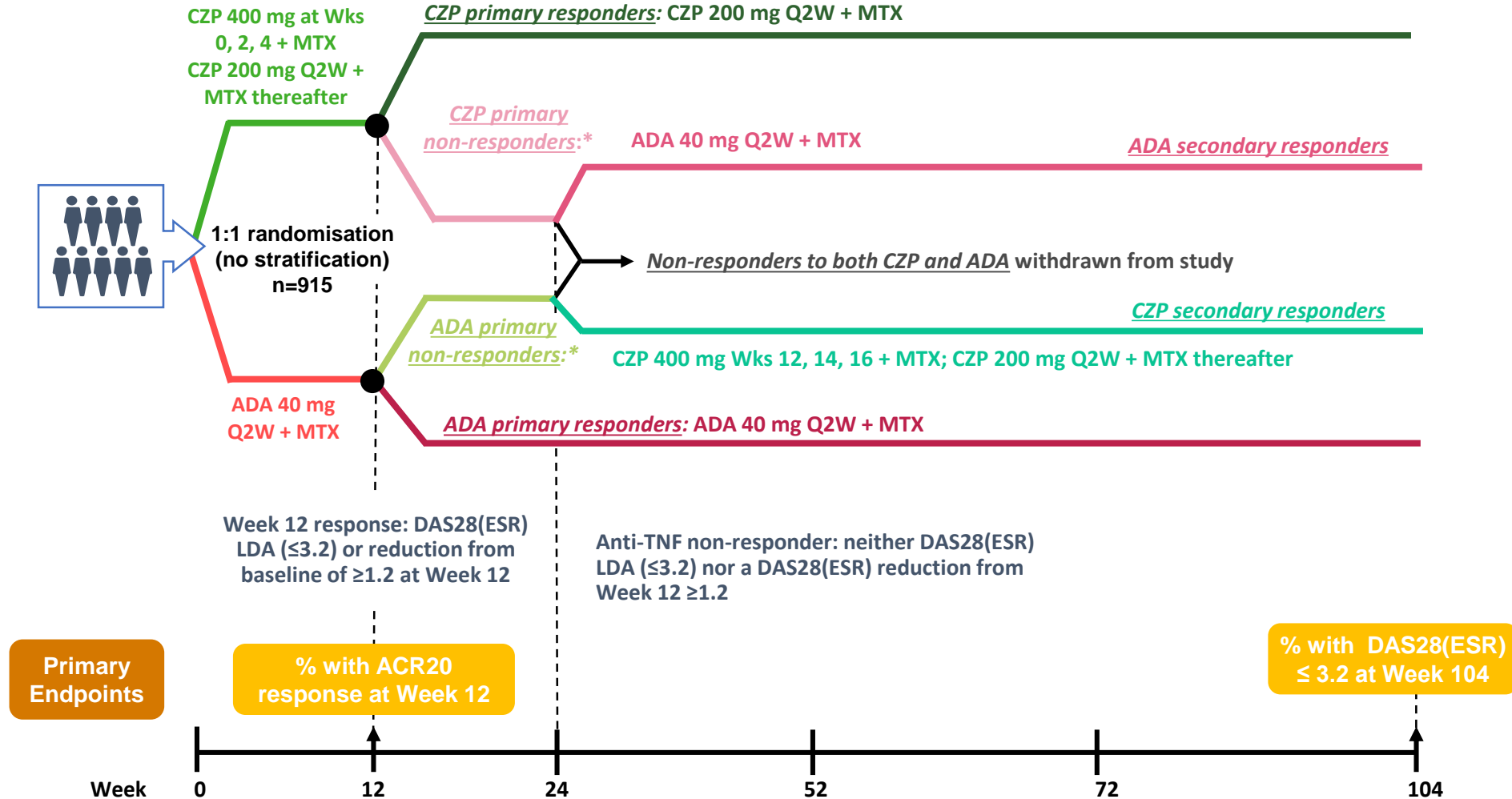
Factors Associated With Good Response to	TNF Inhibitors	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab
Patient characteristics	Male (C) Younger (C) Nonsmoker (C) Nonobese for IFX (C) Use of MTX (C)	Older (NC)	Younger (NC)	Male (NC)
Disease characteristics	Low HAQ (C) High DAS28(C) ACPA or RF negativity(C) Low number of previous biological therapies (C)	Low HAQ and high DAS28	High DAS28 RF positivity (C)	Low HAQ and high DAS28 RF positivity(C) Low number of previous biological therapies (C)

C = confirmed; NC = nonconfirmed

This review by Daien and colleagues synthesized results from clinical trials and prospective and retrospective registries on factors influencing response to TNF inhibitors as well as to abatacept, tocilizumab, and rituximab.

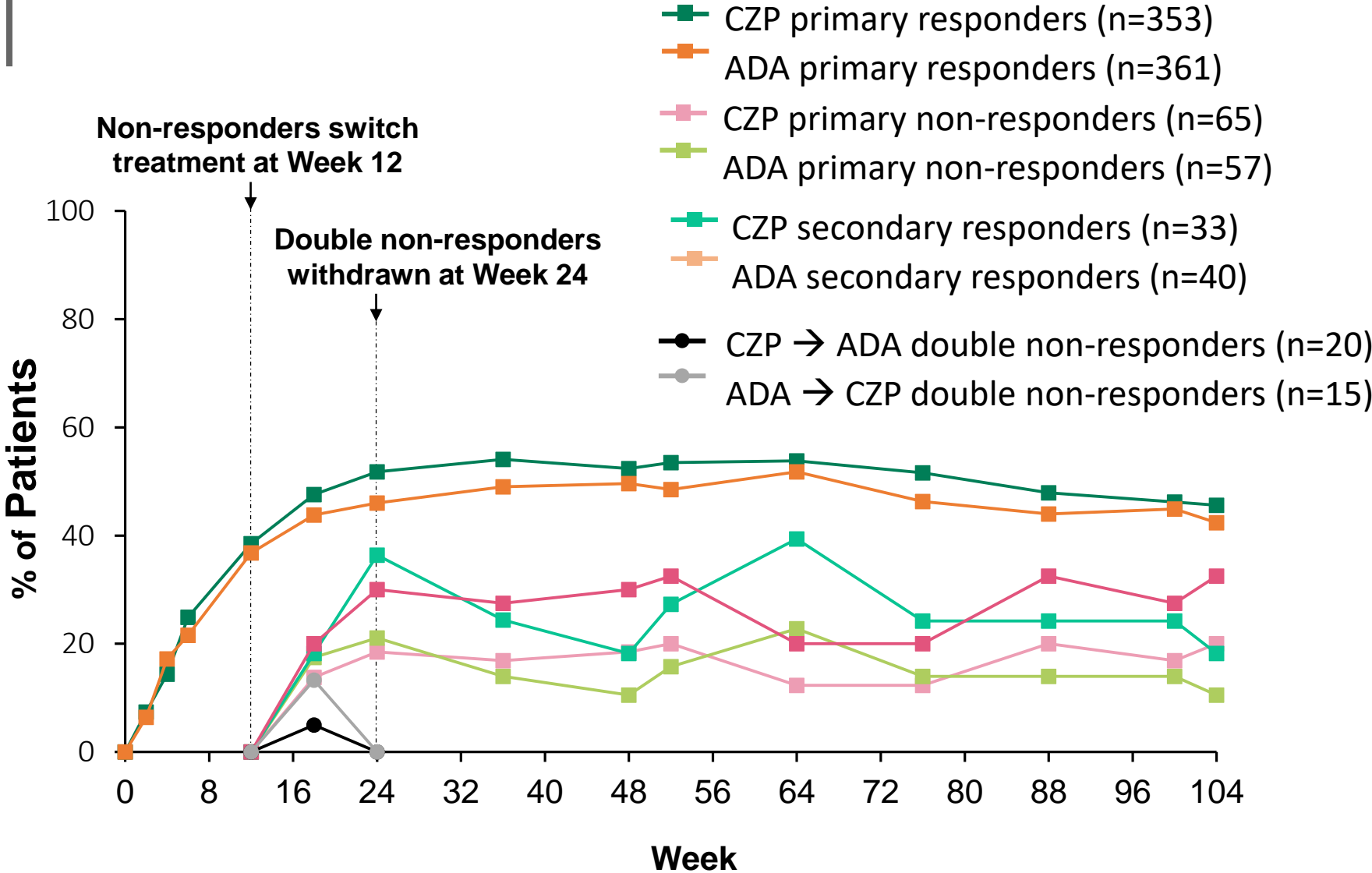
EXXELERATE:

Σχεδιασμός τυχαιοποιημένης μελέτης υπεροχής



DAS28(ESR) LDA by Visit Through Week 104

(Post Hoc Analysis)



Adapted from: Smolen, JS. et al. Lancet 2016

Incidence of TEAEs by Treatment at AE Onset: Overview

	CZP + MTX (n=516)			ADA + MTX (n=523)		
	n	%	Incidence (95% CI)	n	%	Incidence (95% CI)
<i>Any TEAEs</i>	389	75	139.9 (126.4, 154.5)	386	74	134.8 (121.7, 149.0)
<i>Serious TEAEs</i>	67	13	9.4 (7.3, 11.9)	58	11	7.7 (5.9, 10.0)
<i>Serious infections and infestations</i>	17	3	2.2 (1.3, 3.6)	16	3	2.0 (1.2, 3.3)
<i>Serious cardiac disorders</i>	8	2	1.1 (0.5, 2.1)	9	2	1.1 (0.5, 2.2)
<i>Serious vascular disorders</i>	4	1	0.5 (0.1, 1.3)	0	0	0.0
<i>Discontinuation due to TEAEs</i>	65	13	8.7 (6.7, 11.0)	63	12	8.1 (6.2, 10.3)
<i>All malignancies</i>	8	2	1.1 (0.5, 2.1)	7	1	0.9 (0.4, 1.8)
<i>All malignancies (excluding NMSC)</i>	5	2	0.7 (0.2, 1.5)	5	1	0.6 (0.2, 1.5)
<i>Opportunistic infections (excluding tuberculosis)</i>	3	1	0.4 (0.1, 1.1)	3	1	0.4 (0.1, 1.1)
<i>Tuberculosis (confirmed)</i>	0	0	0.0	1	<1	0.1 (0.0, 0.7)
<i>Deaths (TEAEs leading to death)</i>	3	1	-	3	1	-

EXCELERATE: Συμπεράσματα

EXCELERATE πρώτη συγκριτική μελέτη υπεροχής, συγκρίνοντας **CZP με ADA** σε συνδυασμό με MTX σε ασθενείς με μετρια έως σοβαρή PA μη ανταποκρινόμενη στην MTX.

- 1** Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αποτελεσματικότητας **μεταξύ CZP and ADA (3μήνες και 2 χρόνια)**
- 2** Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες **μεταξύ CZP and ADA** έως και δύο έτη (χωρίς να απαιτείται περίοδος έκπλυσης)
- 3** Η πρώτη προοπτική μελέτη που κατέδειξε την αξία της αλλαγής θεραπείας **στον 3^ο μήνα** σε άλλο anti-TNF σε ασθενείς με πρωτογενή αποτυχία στον πρώτο anti-TNF.

1ο Περιστατικό

- Γυναίκα 42 ετών
- Οροαρνητική εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Υπό MTX 15mg/εβδομάδα και TNFi
- Χωρίς ανταπόκριση μετά από θεραπεία 3 μηνών
- Επόμενο βήμα;

TNFi



«Anti-TNF ή non anti-TNF βιολογικός παράγοντας μετά την πρώτη αποτυχία;» Αντίλογος



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

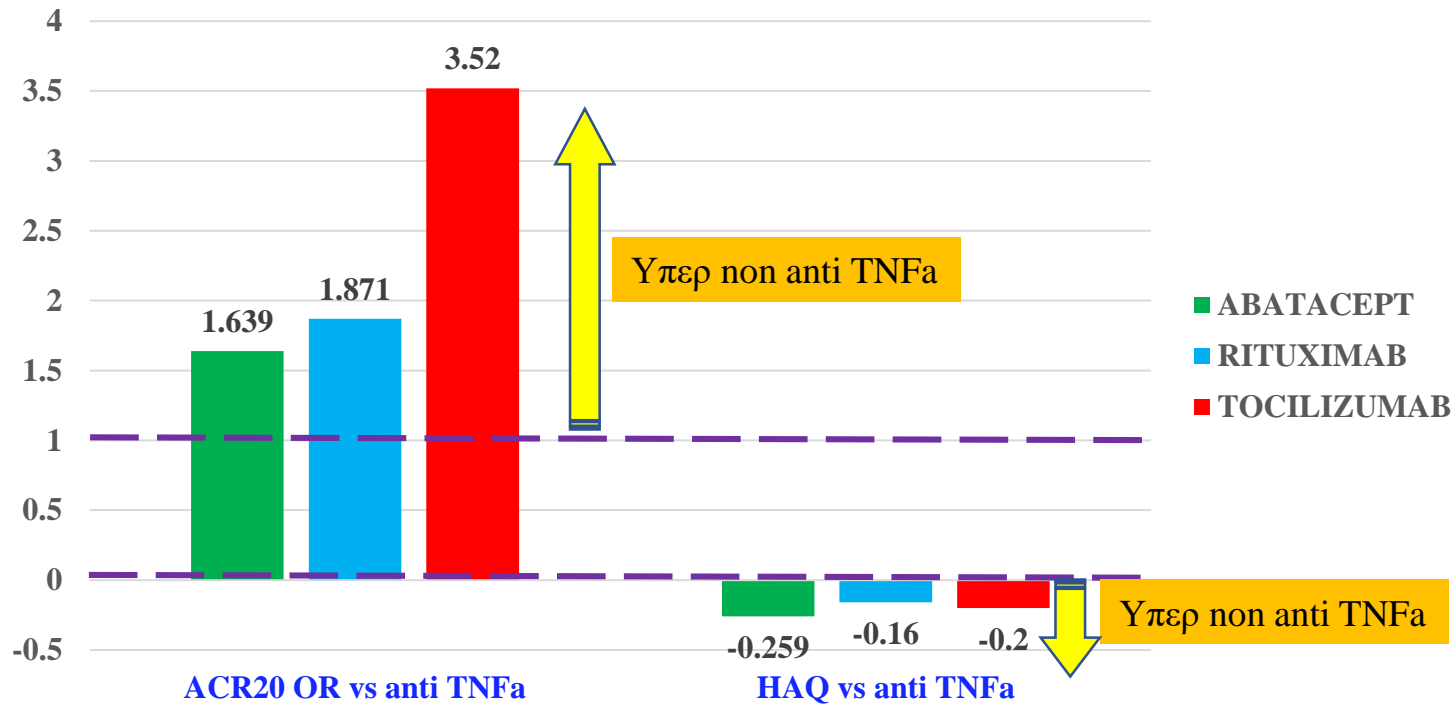
Για την παρούσα: ΚΑΜΙΑ

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Abbvie, Amgen, Angelini Pharma, Bristol, Galenika , Vianex, Enorasis, Lilly,
Janssen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Genesis

Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- α inhibitor using a Bayesian approach

Hye-Lin Kim · Min-Young Lee · Sun-Young Park ·

Σύγκριση αποτελεσματικότητας επίτευξης ACR20 και μεταβολής HAQ non anti TNFs vs anti TNFs



Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- α inhibitor using a Bayesian approach

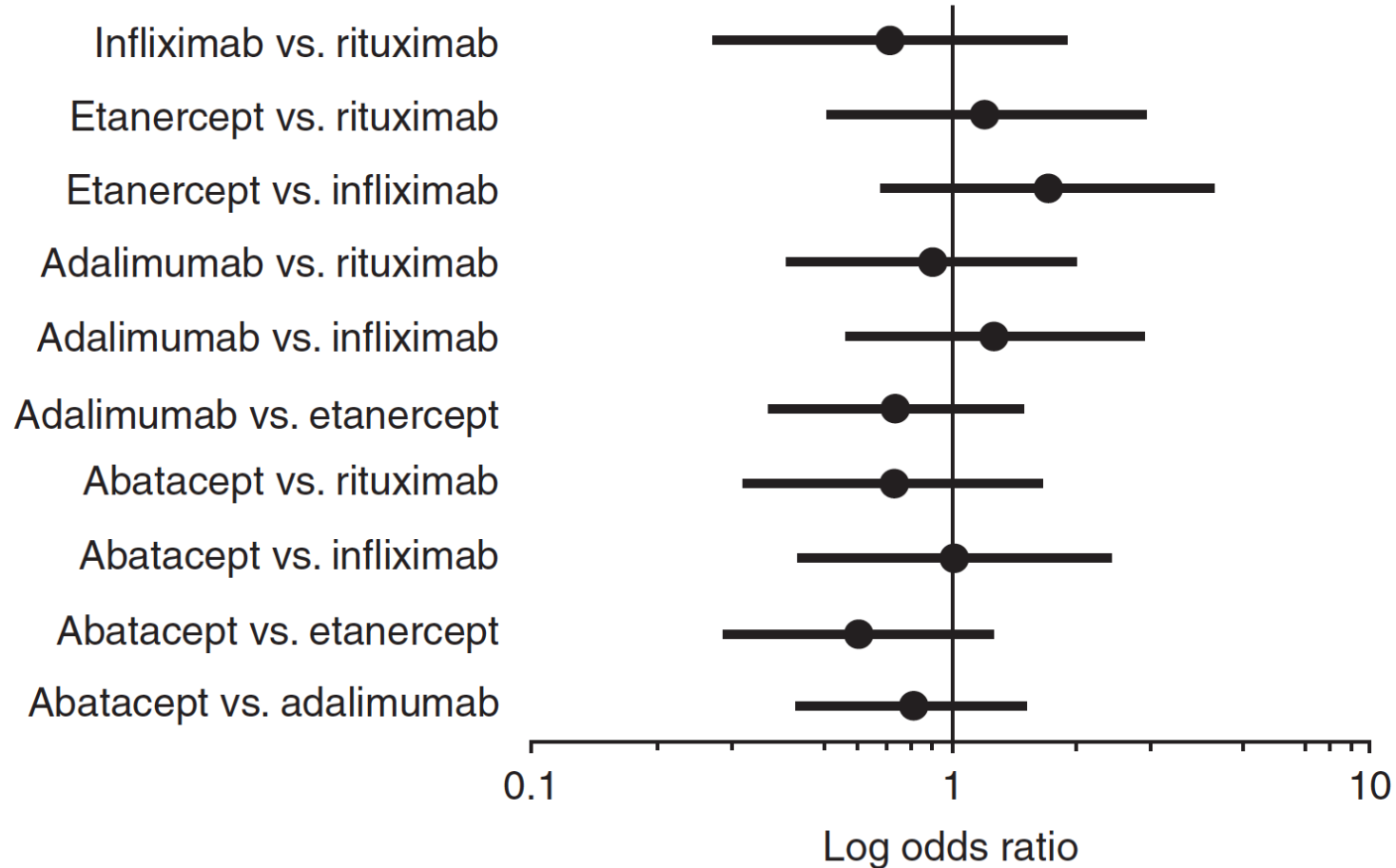
Hye-Lin Kim · Min-Young Lee · Sun-Young Park ·

According to the clinical evidence to date, our findings suggest that **non-TNF biologic agents** such as rituximab, abatacept, and tocilizumab are **more effective than TNF- α inhibitors** for the treatment of **RA patients after failure of initial treatment with a TNF- α inhibitor.**

2^η περίπτωση

- Γυναίκα 46 ετών
- Οροθετική εγκατεστημένη ρευματοειδής αρθρίτιδα
- MTX 12.5mg/εβδομάδα και anti TNF,
- Απώλεια αρχικής απάντησης μετά από 2 έτη (με anti TNF).
- Ποιο το επόμενο βήμα

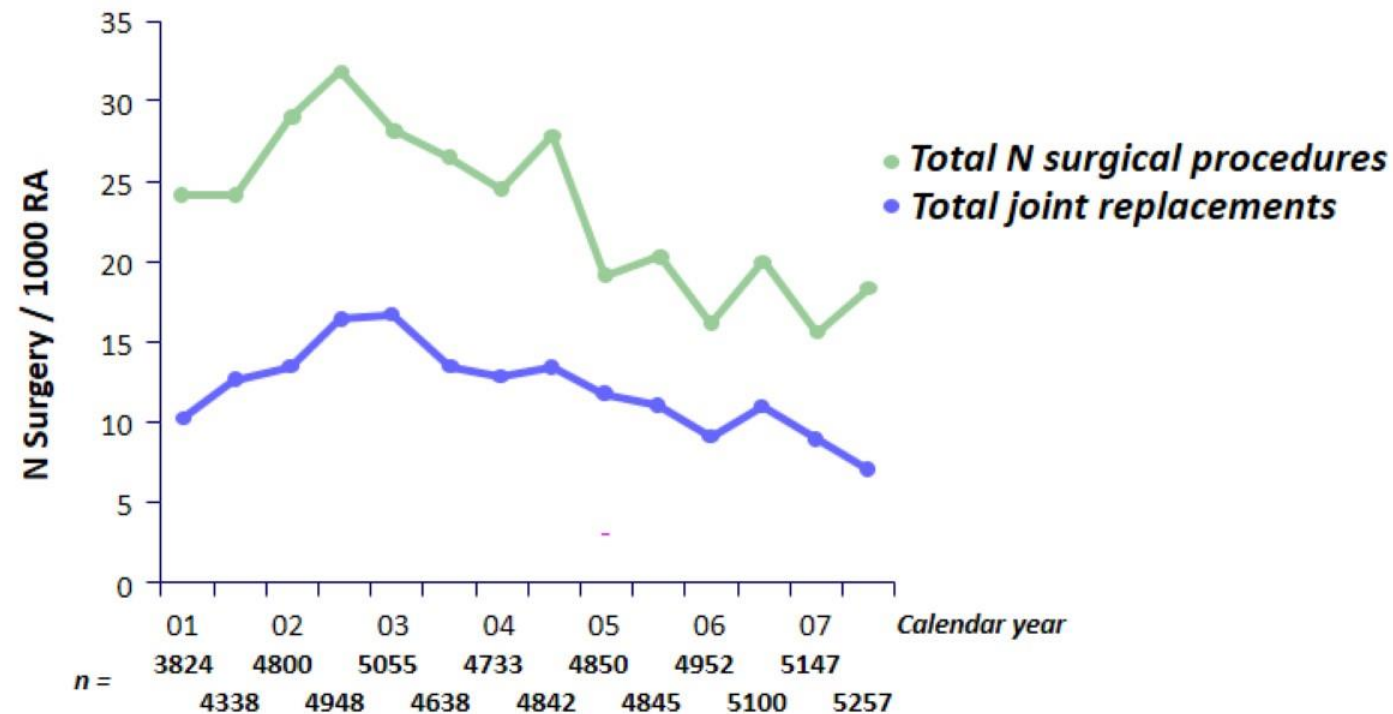
ACR 50



Singh, J.A. et al.
Biologics for rheumatoid arthritis:
an overview of Cochrane reviews (2009)

Reductions in Joint Damage, Need for Joint Replacement Surgery

- IORRA registry in Japan
 - Orthopedic surgery in RA patients between 2001 and 2007



2ο Περιστατικό

- Γυναίκα 46 ετών
- Οροθετική εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό MTX 12.5mg/εβδομάδα και TNFi, με απώλεια της αρχικής αποτελεσματικότητας μετά από θεραπεία 2 ετών
- Επόμενο βήμα;

TNFi



«Anti-TNF ή non anti-TNF βιολογικός παράγοντας μετά την πρώτη αποτυχία;» Αντίλογος



Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication

Ασθενείς με ΡΑ

Βάση δεδομένων Truven Health Analytics MarketScan Commercial

Αλλαγή από TNFi (ADA, CERT, ETN, GLM, INF)

- σε άλλο TNFi (n=5.020)
- σε non-TNFi στοχευμένο DMARD (ABT, TCZ, TFB) (n=1.925)
- από 1/1/2010 έως 30/9/2014.

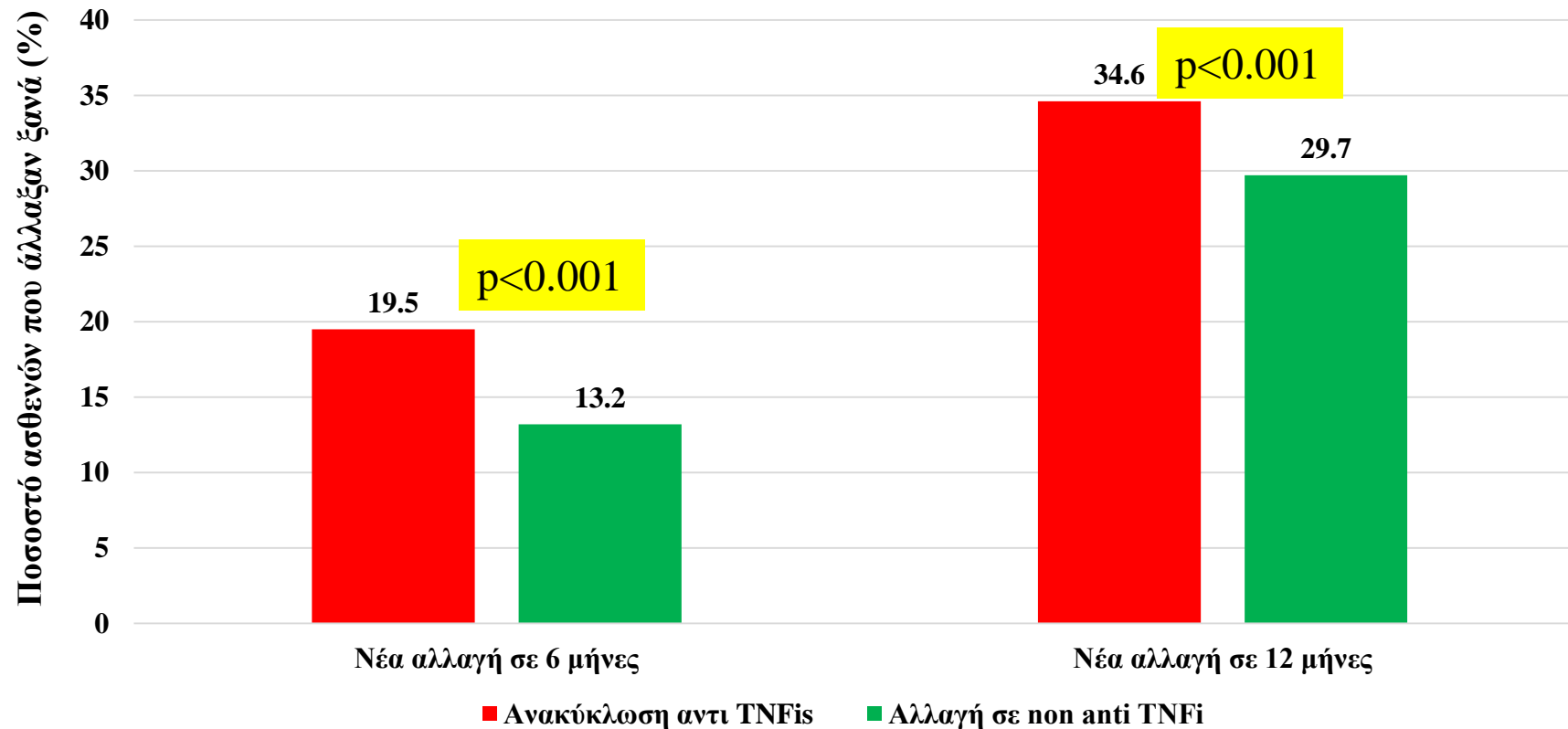
Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication

Εκτίμηση αποτελεσματικότητας με αλγόριθμο 6 κριτηρίων:

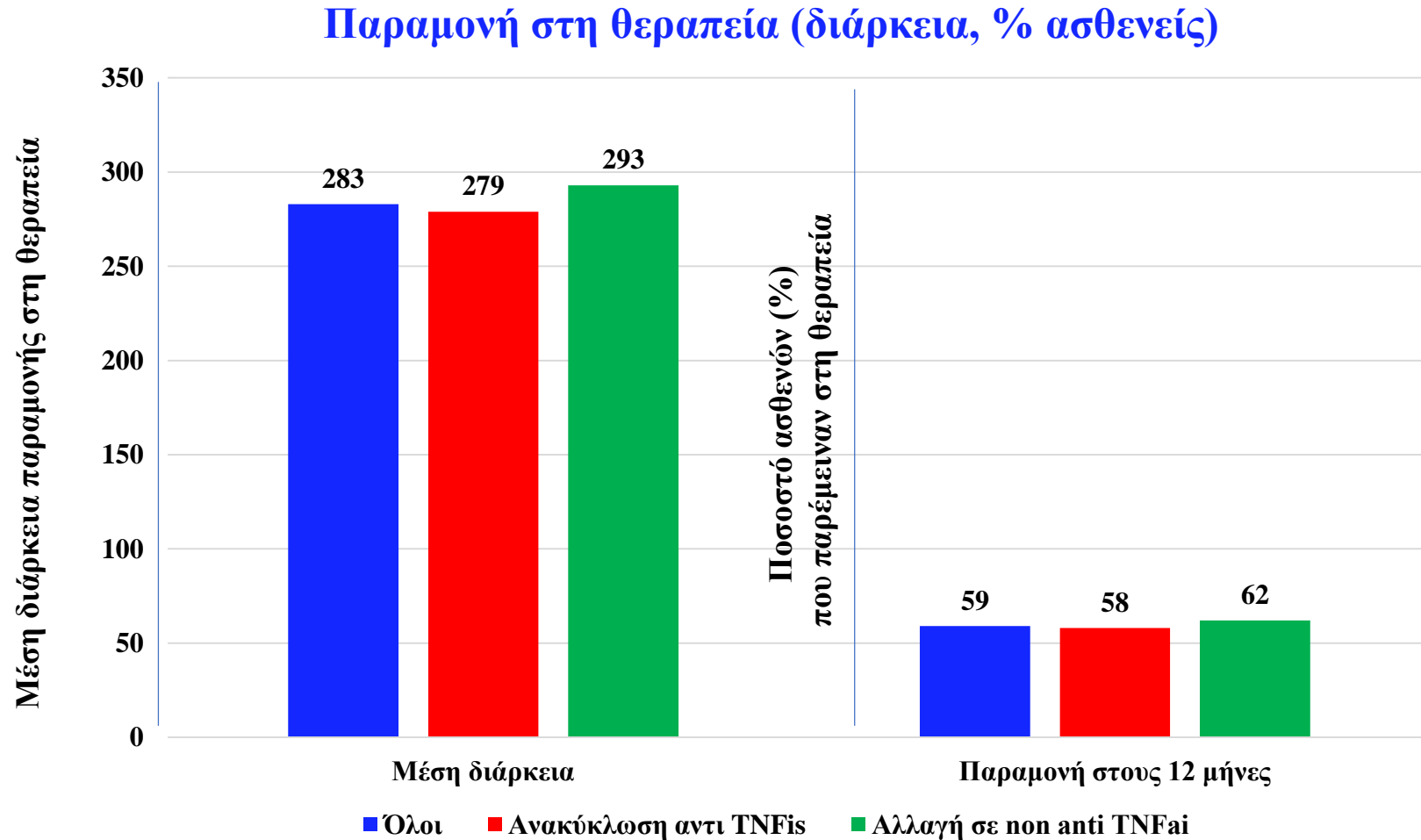
1. Προσκόλληση,
2. Μη αύξηση της δόσης,
3. Καμιά νέα συμβατική θεραπεία,
4. Μη αλλαγή σε άλλο στοχευμένο DMARD,
5. Μη προσθήκη/αύξηση κορτικοειδών,
6. Ενδαρθρικές εγχύσεις <2

Λιγότεροι ασθενείς που πήραν non anti TNFa χρειάστηκε ν' αλλάξουν βιολογικό

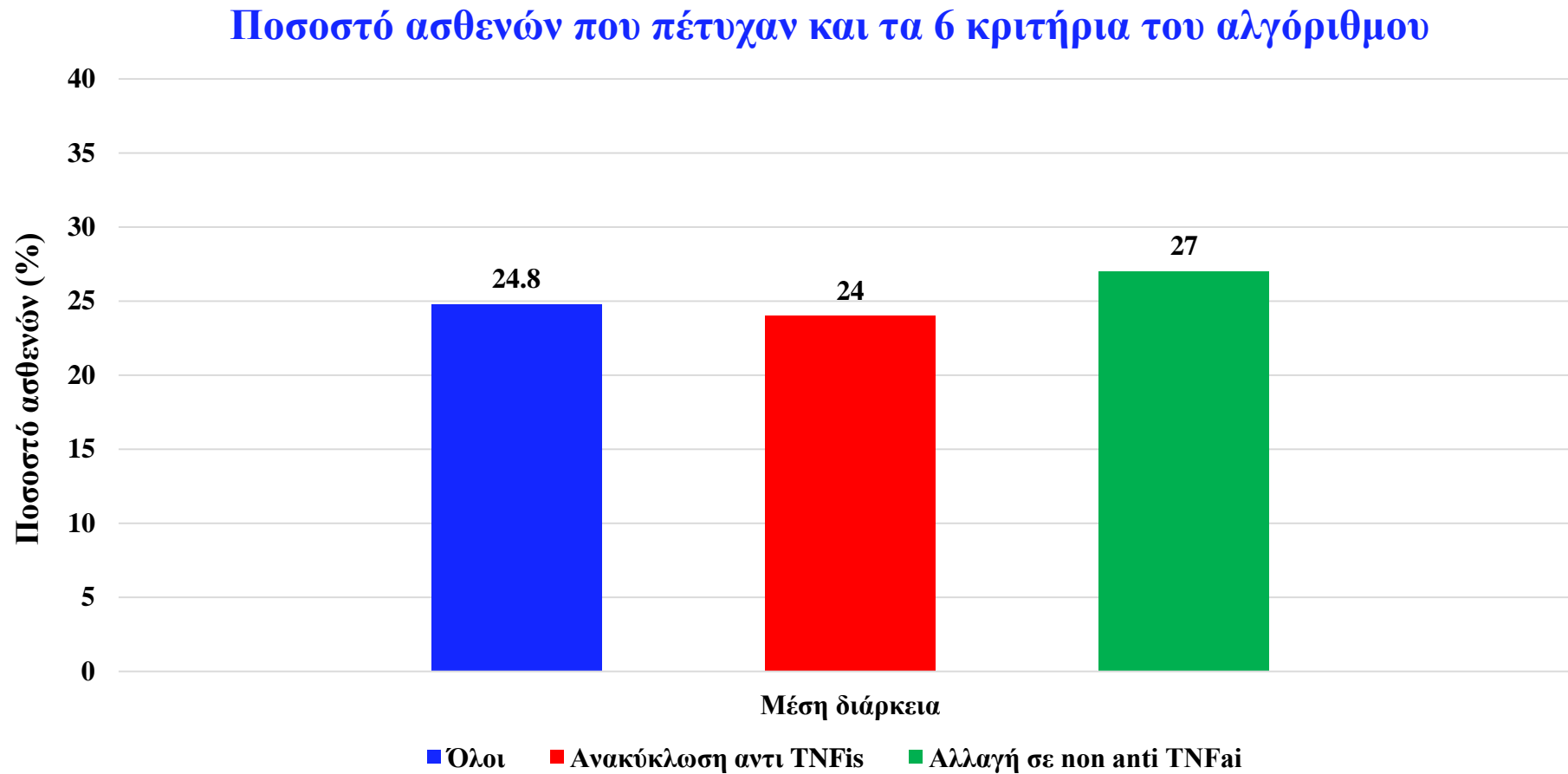
Ασθενείς % που άλλαξαν βιολογικό από την ένταξη στη μελέτη



Περισσότεροι ασθενείς που πήραν non anti TNFa παρέμειναν στη θεραπεία



Περισσότεροι ασθενείς που πήραν non anti TNFa πέτυχαν και τα 6 κριτήρια του αλγόριθμου



Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication

Conclusion

On the basis of this claims-based analysis of commercially insured patients in the US, **it appears that non-TNFi switchers are more likely than TNFi cyclers to persist on the new therapy, less likely to switch again, and more likely to achieve treatment effectiveness after switching. These results support switching to a non-TNFi after TNFi treatment failure in patients with RA.**

Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis treated with rituximab

Maria Luisa Velloso Feijoo*, Rosalia Martínez Pérez, Lucia González Mayordomo, Jose Luis Marenco de la Fuente

From 7th European Workshop on Immune-Mediated Inflammatory Diseases
Noordwijk aan Zee, the Netherlands. 28-30 November 2012

Απαντήσεις ορο(+) και (-) ασθενών σε RTX μετά ανεπαρκή απάντηση σε αντιTNFα

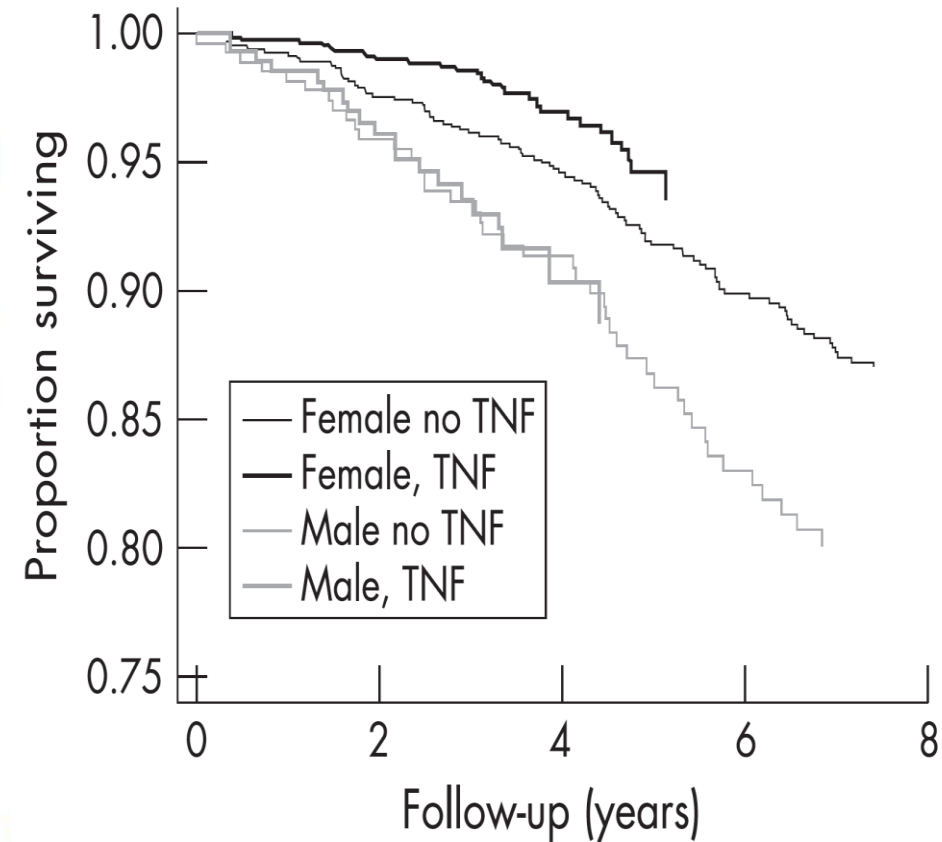
	Mean DAS28 at baseline	Mean DAS28 at 3 months	Mean DAS28 at 6 months	Good eular response at 3 months	Good eular response at 6 months	DAS28 < 2,6 at 3 monts	DAS28<26 at 6 months	HAQ at baseline	HAQ at 3 months	HAQ at 6 months
RF +	5.73 ± 1.24	3.38 ± 1.30	4.13 ± 1.83	90.5%	65.2%	18.2%	17.4%	1.81 ± 0.77	1.00 ± 0.57	1.2 ± 0.74
RF -	5.52 ± 1.61	3.72 ± 0.93	4.22 ± 1.23	83.3%	57.1%	14.3%	14.3%	1.57 ± 0.78	0.83 ± 0.56	0.95 ± 0.54

3^η περίπτωση

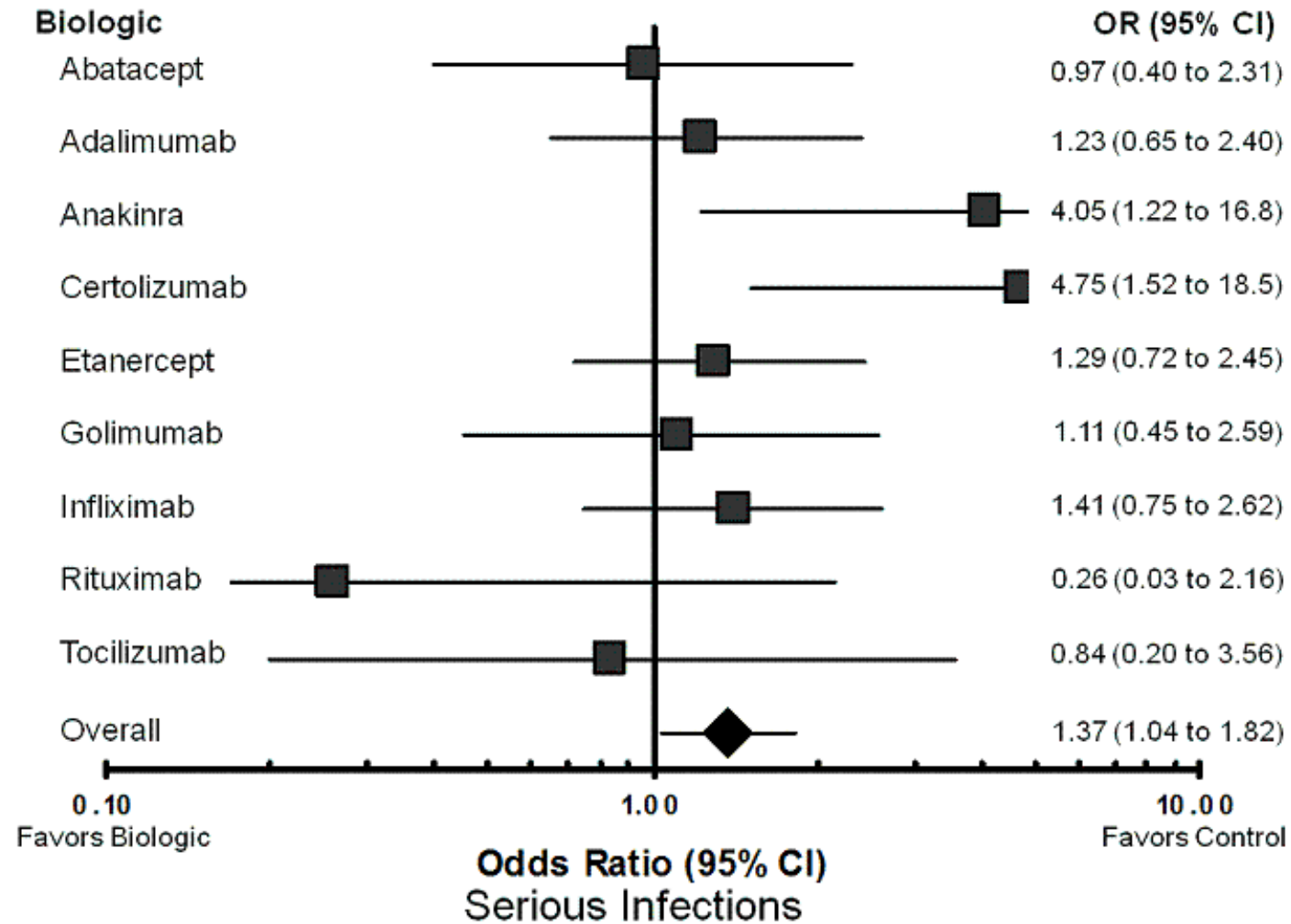
- Άνδρας 54 ετών
- Οροαρνητική εγκατεστημένη ρευματοειδής αρθρίτιδα,
- Καπνιστής,
- Ήπιο εμφύσημα,
- MTX 12.5mg/εβδομάδα και anti TNF,
- Απώλεια αρχικής απάντησης μετά 1 έτος (με τον anti TNF).
- Τρεις λοιμώξεις κατωτέρου αναπνευστικού.
- Αντιμετώπιση με αντιβιοτική αγωγή εξωνοσοκομειακά.

Effective Agents Have Reduced the Elevated Risk of Mortality Associated With RA

- Patients with RA have an increased mortality compared with the general population mainly due to increases in mortality from cardiovascular disease and infections
- Effective treatment has reduced the risk of comorbidity and premature mortality



Forest plot of network meta-analysis: serious infections



Singh, J.A. et al.
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis
and Cochrane overview (Review) (2012)

Incidence of TEAEs by Treatment at AE Onset: Overview

	CZP + MTX (n=516)			ADA + MTX (n=523)		
	n	%	Incidence (95% CI)	n	%	Incidence (95% CI)
<i>Any TEAEs</i>	389	75	139.9 (126.4, 154.5)	386	74	134.8 (121.7, 149.0)
<i>Serious TEAEs</i>	67	13	9.4 (7.3, 11.9)	58	11	7.7 (5.9, 10.0)
<i>Serious infections and infestations</i>	17	3	2.2 (1.3, 3.6)	16	3	2.0 (1.2, 3.3)
<i>Serious cardiac disorders</i>	8	2	1.1 (0.5, 2.1)	9	2	1.1 (0.5, 2.2)
<i>Serious vascular disorders</i>	4	1	0.5 (0.1, 1.3)	0	0	0.0
<i>Discontinuation due to TEAEs</i>	65	13	8.7 (6.7, 11.0)	63	12	8.1 (6.2, 10.3)
<i>All malignancies</i>	8	2	1.1 (0.5, 2.1)	7	1	0.9 (0.4, 1.8)
<i>All malignancies (excluding NMSC)</i>	5	2	0.7 (0.2, 1.5)	5	1	0.6 (0.2, 1.5)
<i>Opportunistic infections (excluding tuberculosis)</i>	3	1	0.4 (0.1, 1.1)	3	1	0.4 (0.1, 1.1)
<i>Tuberculosis (confirmed)</i>	0	0	0.0	1	<1	0.1 (0.0, 0.7)
<i>Deaths (TEAEs leading to death)</i>	3	1	-	3	1	-

3ο Περιστατικό

- Άνδρας 54 ετών με οροαρνητική εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Καπνιστής, με ήπιο έφύσημα
- Υπό MTX 12.5mg/εβδομάδα και TNFi, με απώλεια της αρχικής αποτελεσματικότητας μετά από θεραπεία 1 έτους
- Παρουσίασε τρεις (3) λοιμώξεις κατωτέρου αναπνευστικού που αντιμετωπίσθηκαν με χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής εξωνοσοκομειακά
- Επόμενο βήμα;

TNFi



«Anti-TNF ή non anti-TNF βιολογικός παράγοντας μετά την πρώτη αποτυχία;» Αντίλογος

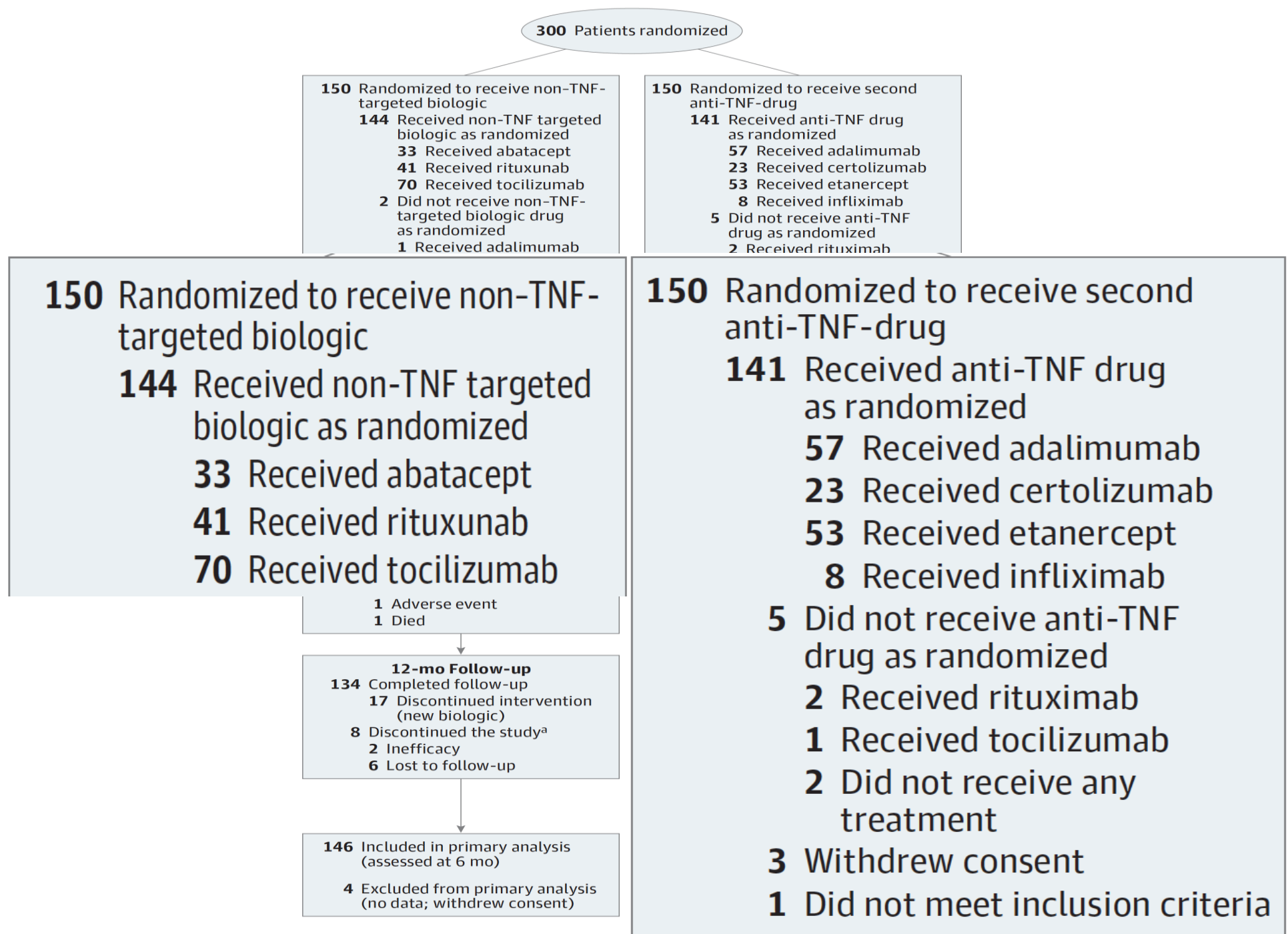


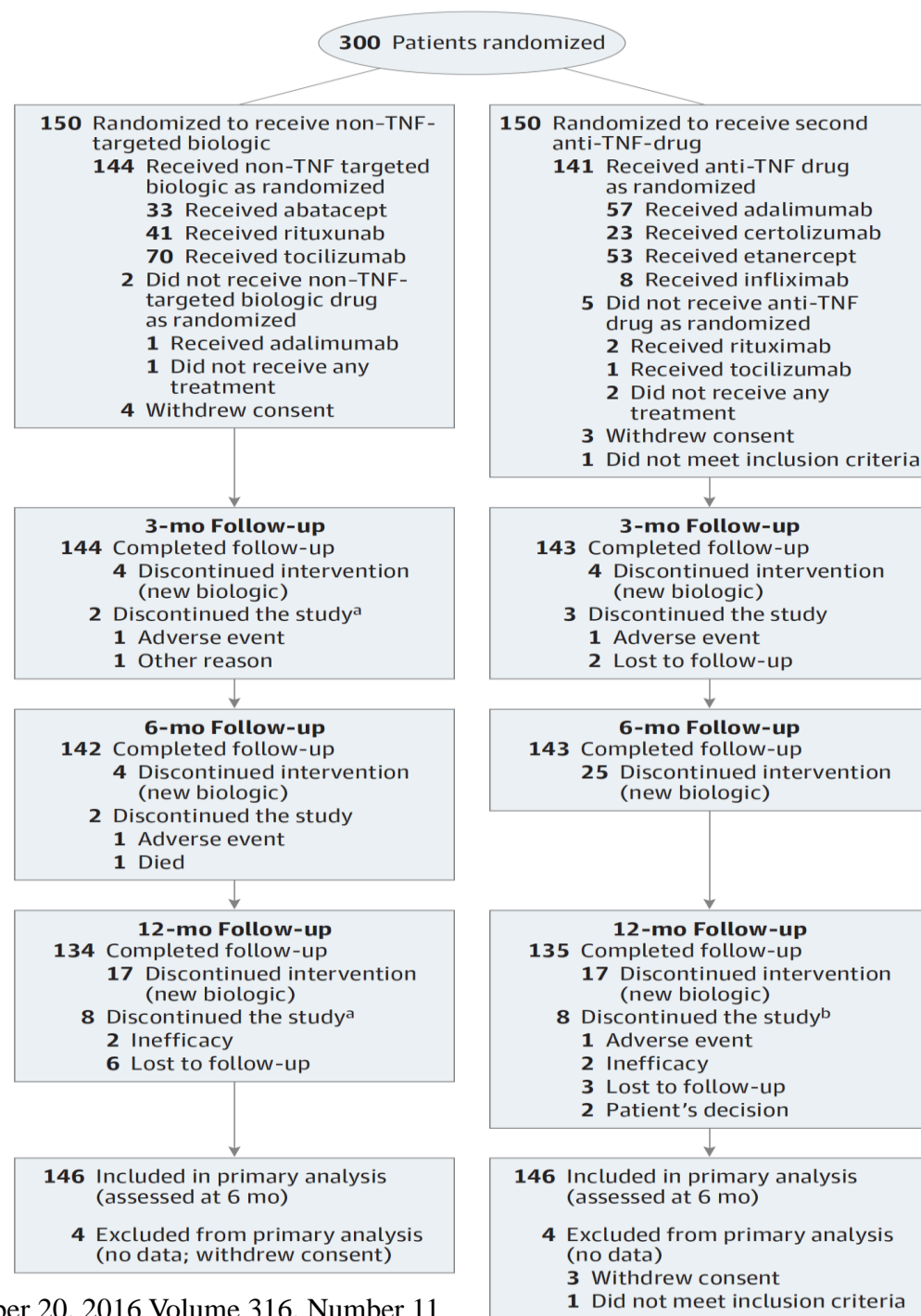
JAMA | Original Investigation

Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug

A Randomized Clinical Trial

Question For patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to an anti-tumor necrosis factor (TNF) drug, is a non-TNF-targeted biologic drug more effective than a second anti-TNF drug?





Characteristics	Non-TNF Biologic (n = 146)	Second Anti-TNF Drug (n = 146)	Total (N = 292)
Women, No. (%)	120 (82)	123 (84)	243 (83)
Age, mean (SD), y	58.2 (11.1)	55.9 (13.1)	57.1 (12.2)
Disease duration, median (IQR), y	10.0 (4.0-17.8)	11.0 (4.0-19.0)	10.0 (4.0-18.0)
Rheumatoid factor positive, No. (%)	121 (85)	111 (77)	232 (81)
Anti-CCP positive, No. (%)	115 (83)	112 (80)	227 (82)
No. of previous synthetic DMARDs, median (IQR)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)
First anti-TNF prescribed, No. (%)			
Adalimumab	40 (27)	45 (31)	85 (29)
Etanercept	80 (55)	77 (53)	157 (54)
Infliximab	21 (14)	20 (14)	41 (14)
Certolizumab	2 (1)	3 (2)	5 (2)
Golimumab	3 (2)	0	3 (1)
Missing data	0	1 (1)	1 (0.3)
Duration of treatment with first anti-TNF, median (IQR), mo	19.5 (6.2-53.0)	24.0 (9.0-51.8)	20.5 (7.0-53.0)
Cause for discontinuation of first anti-TNF, No. (%)			
Primary nonresponders ^a	24 (18)	20 (14)	44 (16)
Secondary nonresponders ^b	102 (75)	110 (78)	222 (76)
Inefficacy and adverse event ^c	10 (7)	11 (8)	21 (8)
No. of joints (28), median (IQR)			
Tender	8.0 (4.0-12.0)	6.0 (3.0-10.0)	7.0 (4.0-11.0)
Swollen	5.0 (3.0-8.0)	4.0(2.2-7.0)	5.0 (3.0-7.0)
Patient global assessment of disease activity, NAS (0-10), mean (SD)	6.2 (1.9)	6.3 (1.7)	6.2 (1.8)
ESR, median (IQR), mm	27.0 (11.0-45.0)	22.0 (10.0-44.0)	24.0 (11.0-45.0)
CRP level, median (IQR), mg/L	7.7 (3.0-26.3)	8.8 (4.0-20.0)	8.1 (4.0-22.0)
DAS28, mean (SD)			
ESR ^d	5.2 (1.2)	5.0 (1.1)	5.1 (1.1)
CRP ^e	4.8 (1.1)	4.7 (0.9)	4.7 (1.0)
Health assessment questionnaire, mean (SD) ^f	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
Concomitant treatment with a synthetic DMARD, No. (%)	112 (77)	112 (77)	224 (77)
Methotrexate	95 (65)	88 (60)	183 (63)
Concomitant treatment with oral corticosteroids, No. (%)	80 (55)	75 (51)	155 (53)
Dosage of corticosteroids or prednisone, mean (SD), mg/d	7.3 (2.9)	7.2 (3.1)	7.3 (3.0)

^a Primary nonresponders are those with both initial and persistent absence of response to first anti-TNF.

^b Secondary nonresponders are those with an initial response but later lose the response to the first anti-TNF.

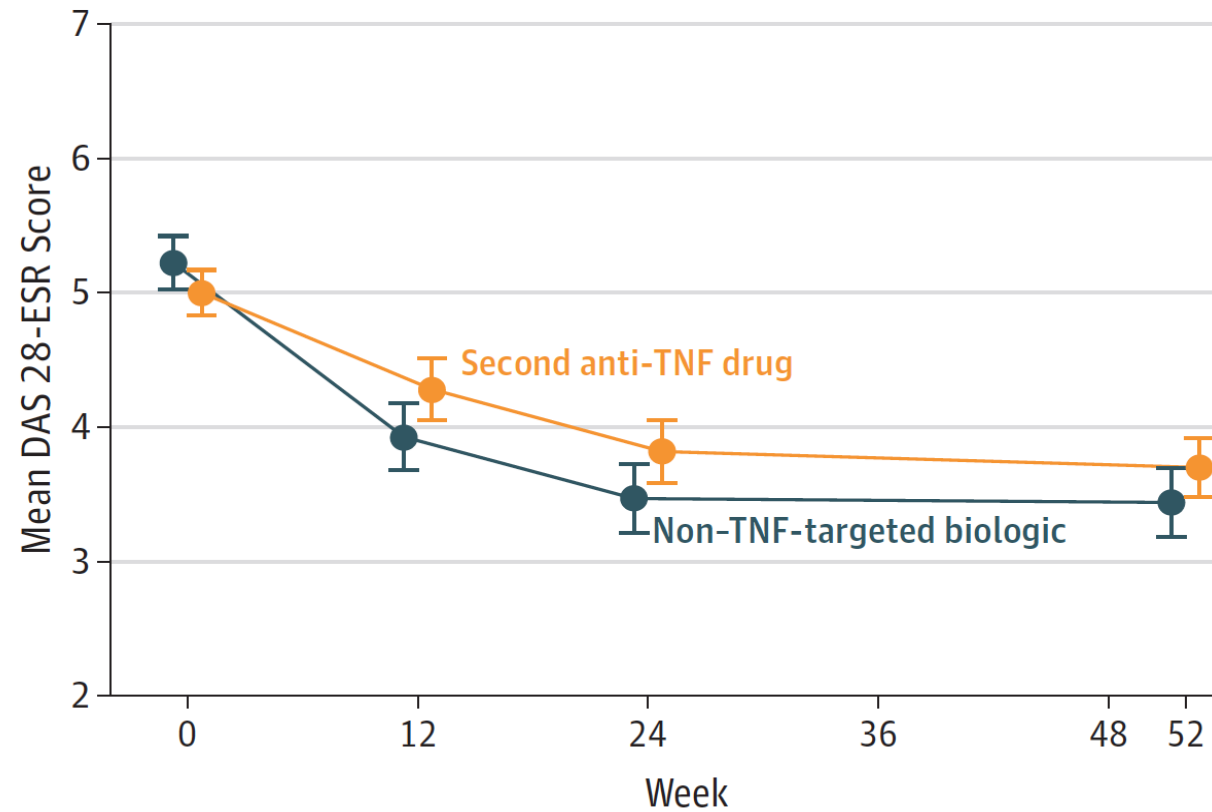
^c Discontinuation of the first anti-TNF agent related to the association of inefficacy and adverse events.

Περισσότεροι ασθενείς που πήραν non anti TNFα πέτυχαν καλές απαντήσεις EULAR, LDA_{DAS28} και ύφεση DAS28

Table 2. Response Criteria in the Non-TNF Biologic and Second Anti-TNF Groups

Week of Follow-up	Non-TNF Biologic Group (n = 146)		Second Anti-TNF Group (n = 146)		Absolute Difference (95% CI), %	OR (95% CI)	P Value
	No.	No. (%)	No.	No. (%)			
EULAR good or moderate response^a							
12	137	88 (64)	136	65 (48)	16.4 (4.8 to 28.1)	2.01 (1.23 to 3.32)	.005
24	142	99 (70)	142	74 (52)	17.6 (6.4 to 28.8)	2.12 (1.31 to 3.46)	.003
24 (imputed) ^b	146	101 (69)	146	76 (52)	17.2 (6.2 to 28.2)	2.06 (1.27 to 3.37)	.004
52	131	78 (60)	134	57 (43)	17.0 (5.1 to 28.9)	1.99 (1.22 to 3.25)	.006
Low Disease Activity (DAS28-ESR <3.2)							
12	137	42 (31)	134	31 (23)	7.7 (-2.8 to 18.2)	1.48 (0.86 to 2.57)	.16
24	139	62 (45)	140	39 (28)	16.7 (5.6 to 27.9)	2.09 (1.27 to 3.43)	.004
52	130	53 (41)	133	31 (23)	17.5 (6.4 to 28.6)	2.26 (1.33 to 3.86)	.003
DAS28 Remission (DAS28-ESR <2.6)							
12	137	28 (20)	135	13 (10)	10.8 (2.4 to 19.2)	2.41 (1.19 to 4.89)	.02
24	139	38 (27)	140	26 (19)	8.7 (-1.1 to 18.6)	1.65 (0.94 to 2.91)	.08
52	130	35 (27)	133	18 (14)	13.4 (3.8 to 23.0)	2.36 (1.25 to 4.43)	.008

Μεταβολή του δείκτη ενεργότητας της νόσου



No. of patients

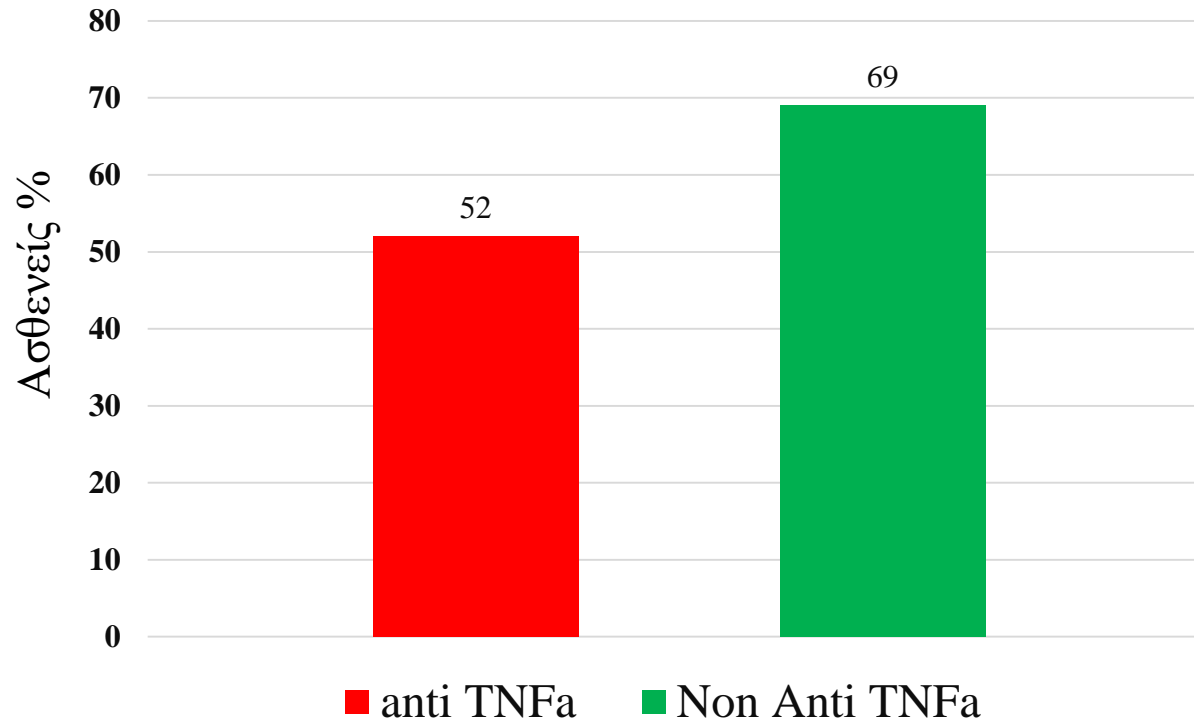
Non-TNF-targeted biologic	144	135	138	127
Second anti-TNF drug	146	134	138	129

JAMA | Original Investigation

Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug

A Randomized Clinical Trial

Αποτελεσματική κλινική απάντηση



Findings In this randomized clinical trial involving 300 adults, 69% of patients achieved an effective clinical response with a non-TNF biologic vs 52% of patients who took a second anti-TNF drug.

Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective

Filip De Keyser*

Department of Rheumatology, Ghent University, Belgium

Abatacept φάσης III RCT's συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων:
2.33% και 2.39% στις 26 εβδομάδες,
2.54% και 3.13% σε 1 έτος
3.0 σοβαρές λοιμώξεις/100 ασθενο-έτη σε 5 έτη vs 2.1 το 1^ο έτος

Τα περιορισμένα δεδομένα του **Abatacept** υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις ίσως είναι περισσότερο περιορισμένος σε σχέση με αυτόν των TNFi

Μελέτη **ATTEST**: σημαντικά χαμηλότεροι ρυθμοί σοβαρών λοιμώξεων στους με Abatacept σε σχέση με Infliximab (1.9 vs 8.5%)

Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective

Filip De Keyser*

Department of Rheumatology, Ghent University, Belgium

Tocilizumab

Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων στις RCTs 2.29 - 9.98 ανά 100 ασθενο-έτη

Rituximab

Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων μάλλον περιορισμένος:

1.27 - 2.27% στις 24 εβδομάδες

4.96% στις 48 εβδομάδες

Πρόσφατη μετανάλυση: OR κινδύνου ΣΛ:1.45, 95% CI 0.56-3.73)

Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective

Filip De Keyser*

Department of Rheumatology, Ghent University, Belgium

Although the incidence of infections and serious infections (defined as life-threatening, requiring hospitalization or intravenous antibiotics) in the randomized controlled registration trials of the first 3 **TNF inhibitors** etanercept, infliximab and adalimumab mostly did not report significant increases in infection risk with these products in comparison with controls [9], **epidemiological studies as well as registry data have revealed increased incidences of infection with these compounds**

Table 3. Serious Adverse Events by Treatment Groups

	No./Total (%)	
	Non-TNF Biologic	Second Anti-TNF Drug
≥1 Serious adverse events	16/146 (11)	8/146 (5)
Serious infections	7/18 (39)	10/13 (77)
Bronchopulmonary	2/18 (11)	3/13 (23)
Ear, nose, throat	0/18	3/13 (23)
Cutaneous	3/18 (17)	0/13
Osteoarticular (including 1 tuberculosis)	0/18	2/13 (15)
Digestive	0/18	2/13 (15)
Urinary	1/18 (6)	0/13
Articular	1/18 (6)	0/13
Other events	3/18 (16)	2/13 (15)
Neutropenia	1/18 (6)	0/13
Pruritus	1/18 (6)	0/13
Anorexia	1/18 (6)	0/13
Leukocytic vasculitis	0	1/13 (8)
Anemia	0	1/13 (8)

JAMA | Original Investigation

Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug

A Randomized Clinical Trial

Meaning For patients with rheumatoid arthritis and an insufficient response to anti-TNF therapy, a non-TNF biologic agent may be more effective than a second anti-TNF drug.

