

## «15 χρόνια βιολογικοί παράγοντες στις ΑξΣπΑ. Επιτεύγματα και ανεκπλήρωτες ανάγκες»

Δήμος Κ. Πατρίκος  
Δντης Ρευματολόγος  
Νοσοκομείο Metropolitan  
Βόλος 2/6/18

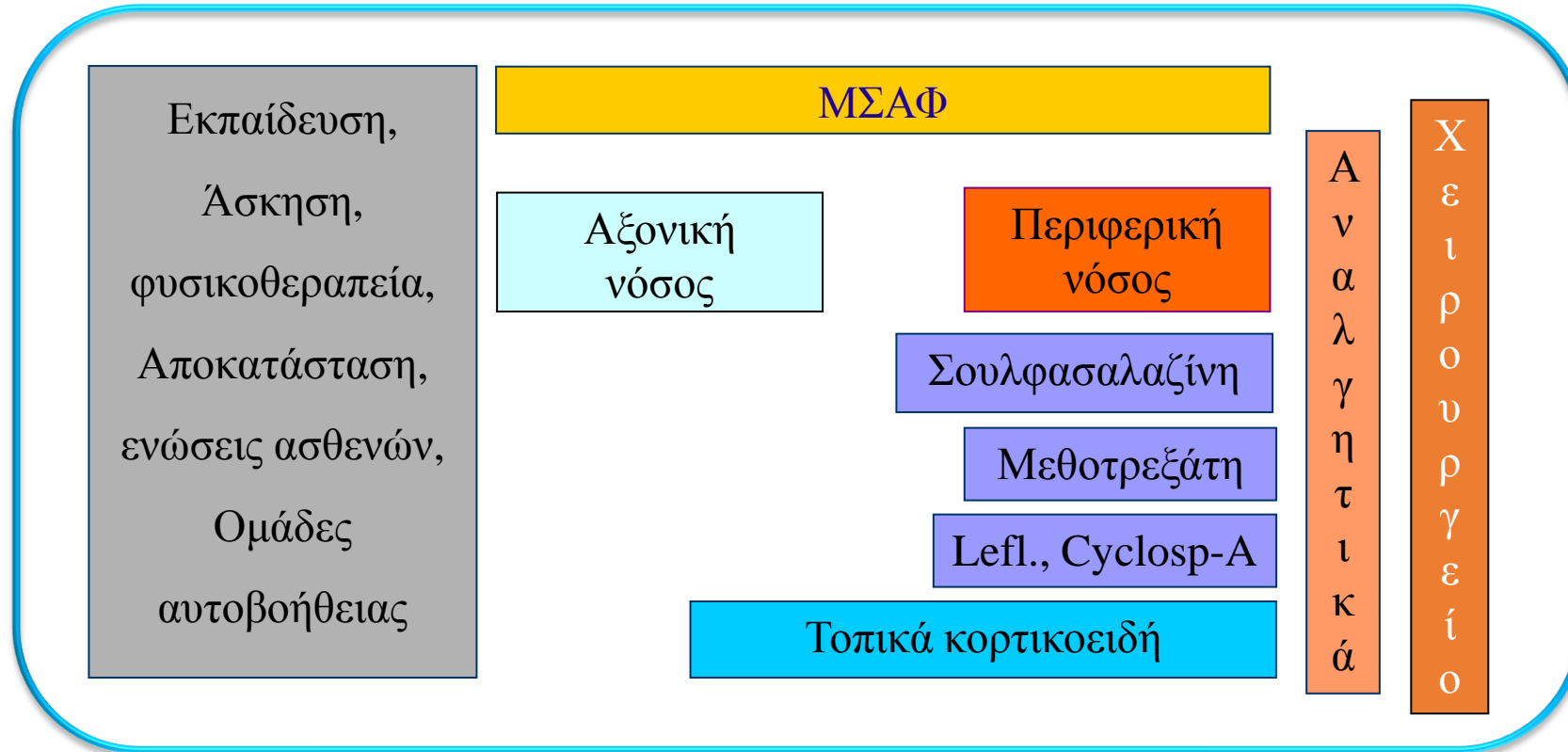
# Σύγκρουση συμφερόντων

## *Conflict of interest*

Για την παρούσα τιμητική αμοιβή: Καμιά

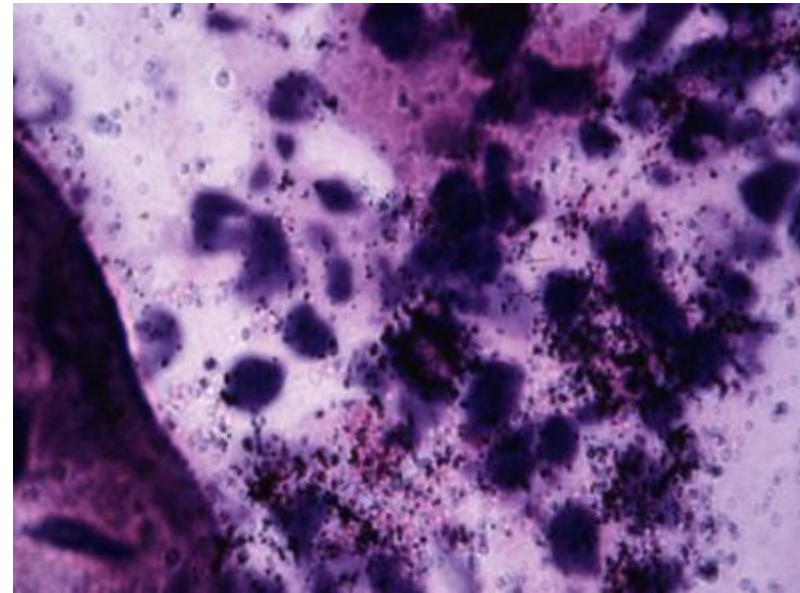
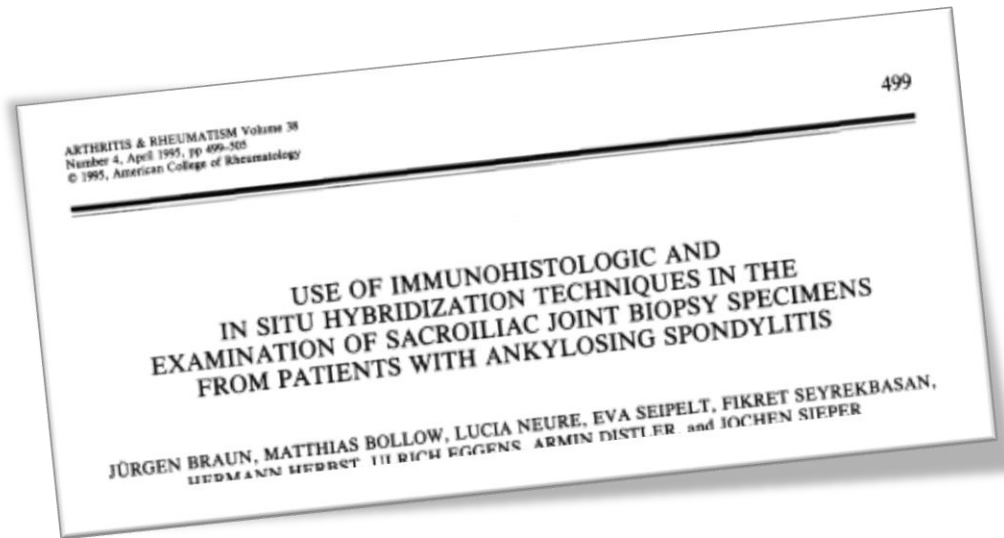
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:  
Abbvie, Amgen, Angelini Pharma, Uianex, Eporasis, Lilly, Janssen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Genesis,  
RAFAΡΝ, UCB

# Διαχείριση ασθενών με ΑξΣπΑ\* πριν 15 έτη



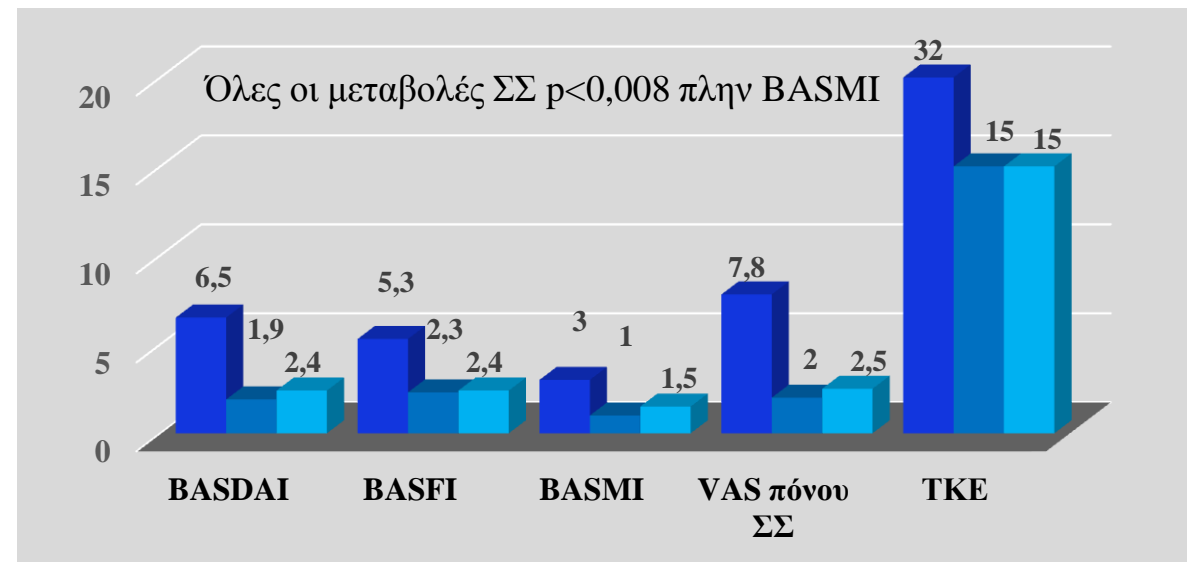
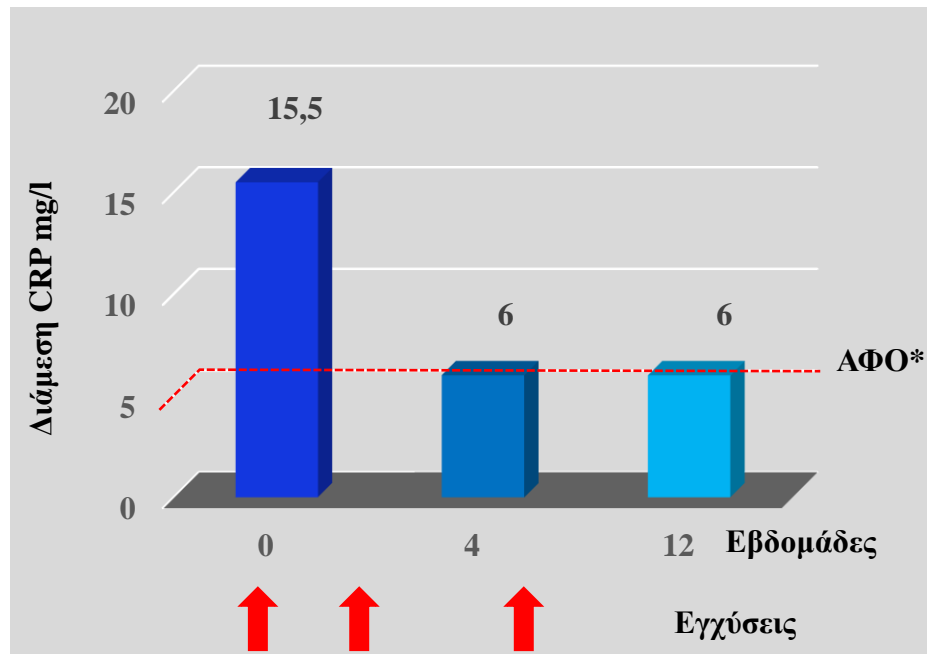
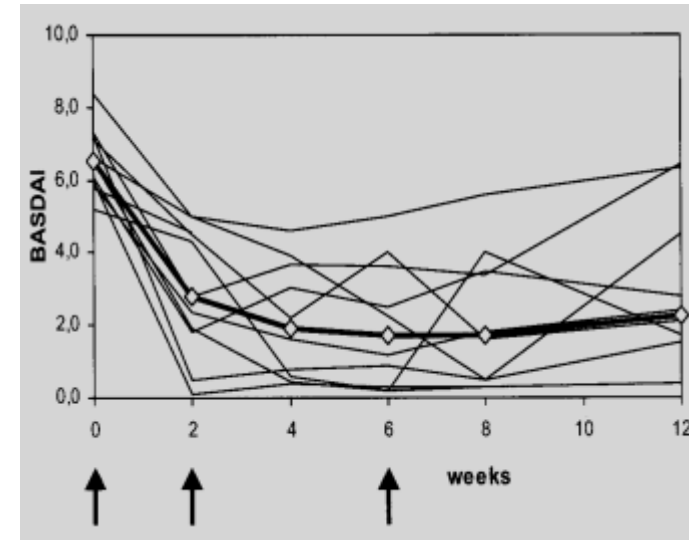
\*ΑξΣπΑ: Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

# Υπερέκφραση (TNF) mRNA σε ιερολαγόνιες ασθενών με ΑΣ\*

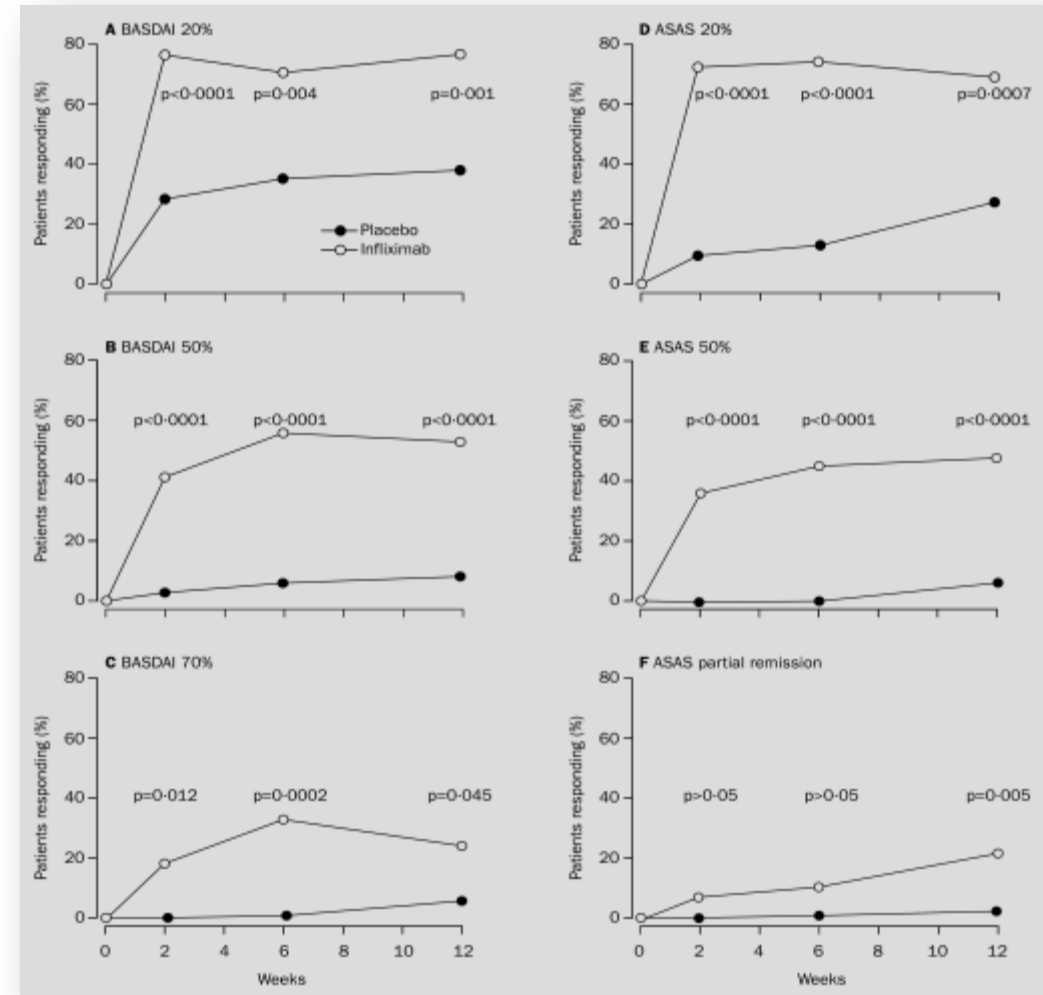
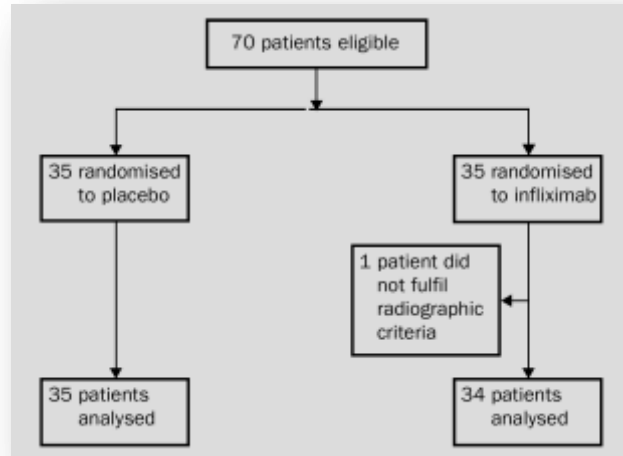


Ανάλυση με in situ υβριδισμό αποκάλυψε παρουσία μεγάλων ποσοτήτων TNF mRNA, σε περιοχές οστικής ανακατασκευής σε ασθενείς με ΑΣ.

# Χορήγηση αντι TNFa σε ΑΣ



# Χορήγηση αντι TNFa σε ΑΣ



# Διατιθέμενες θεραπευτικές επιλογές TNFα i βιολογικών στις ΣπΑ

Αναφοράς

Βιομοειδή

Adalimumab



Certolizumab



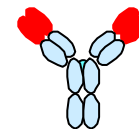
Etanercept



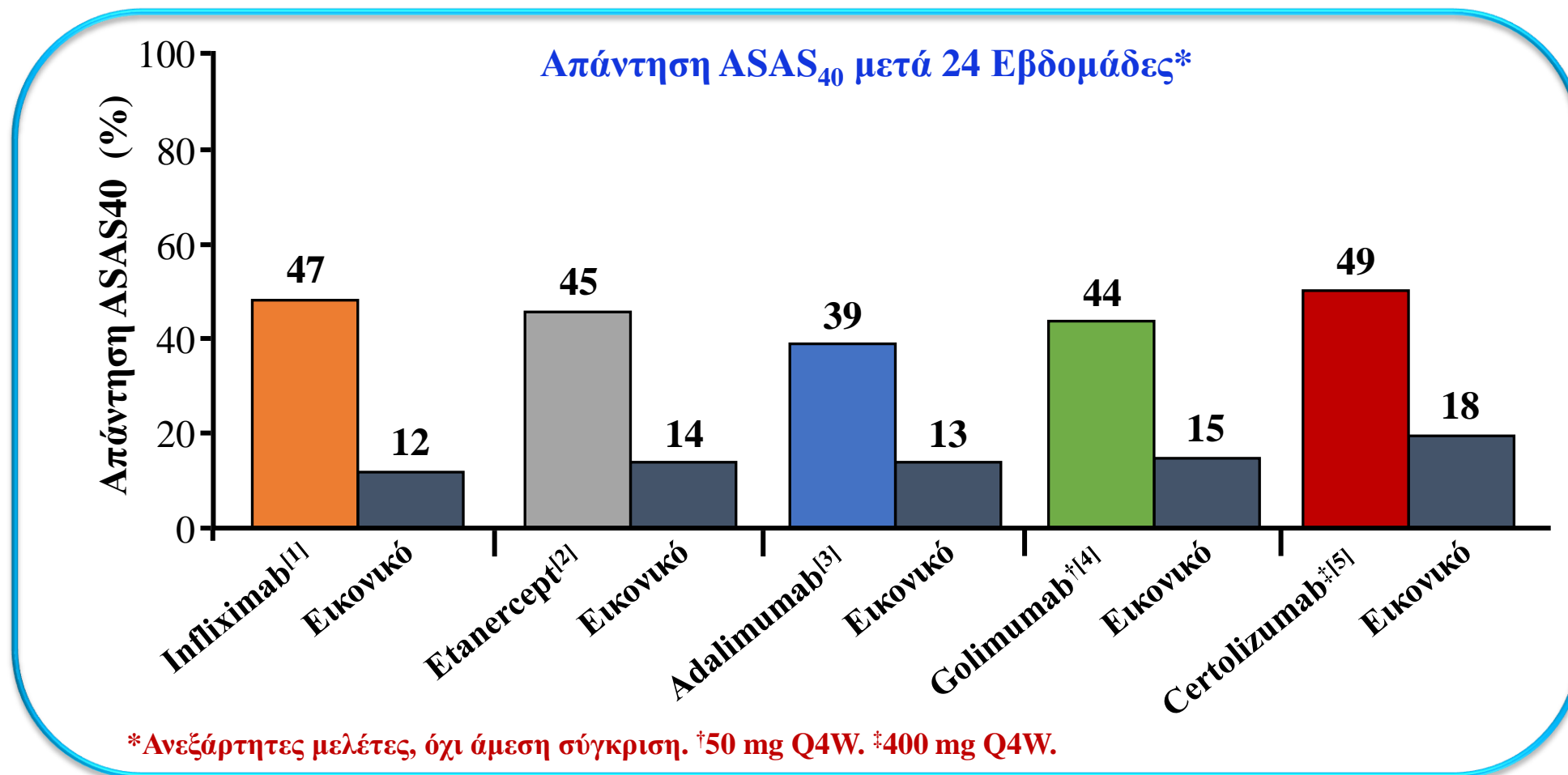
Golimumab



Infliximab



# Αναστολείς TNF στη θεραπεία της ΑΣ

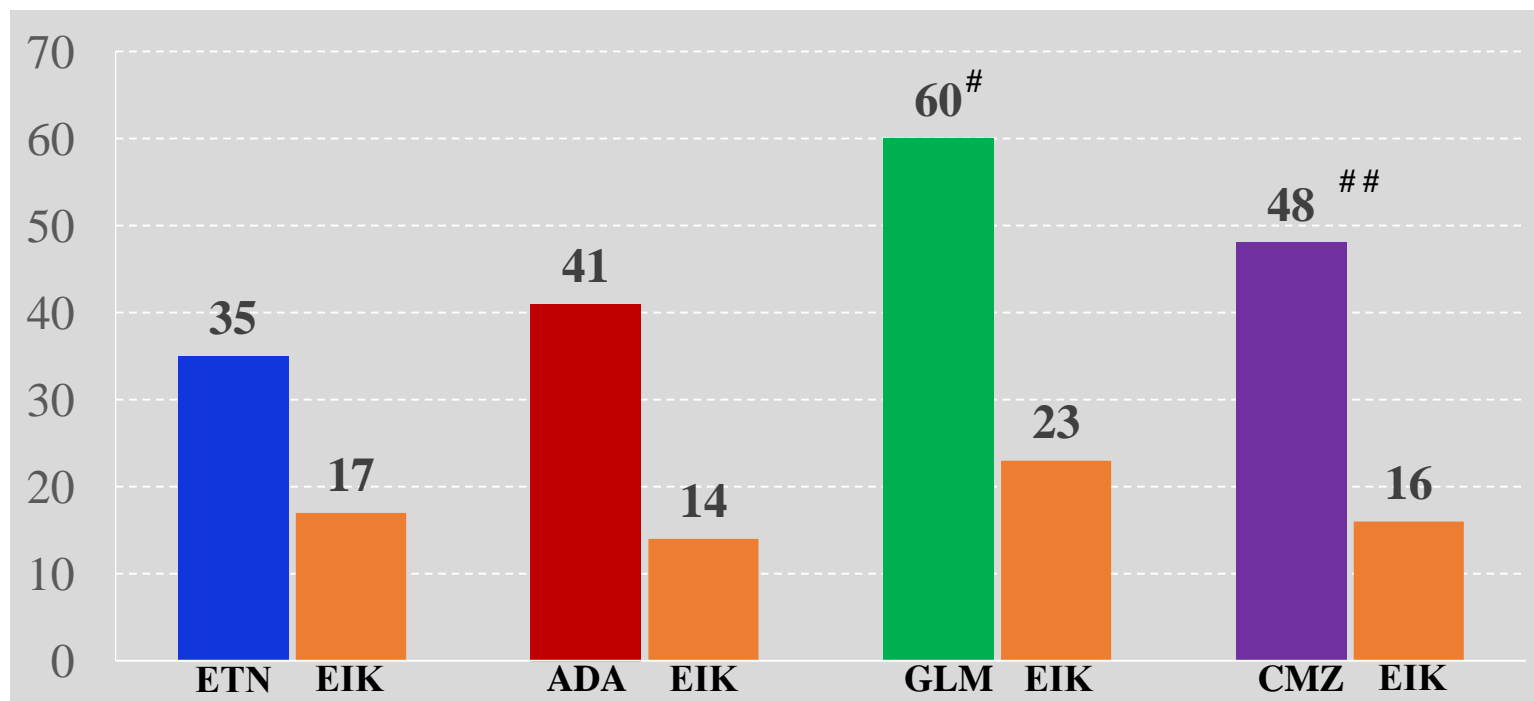




# Αναστολείς TNF στη θεραπεία της ΑΣχΑΕ

## Απάντηση ASAS<sub>40</sub> μετά τις 12 (16<sup>#</sup>) Εβδομάδες\*

Ασθενείς με αυξημένη CRP ή και ενεργό ιερολαγονίτιδα στην MRI στην έναρξη

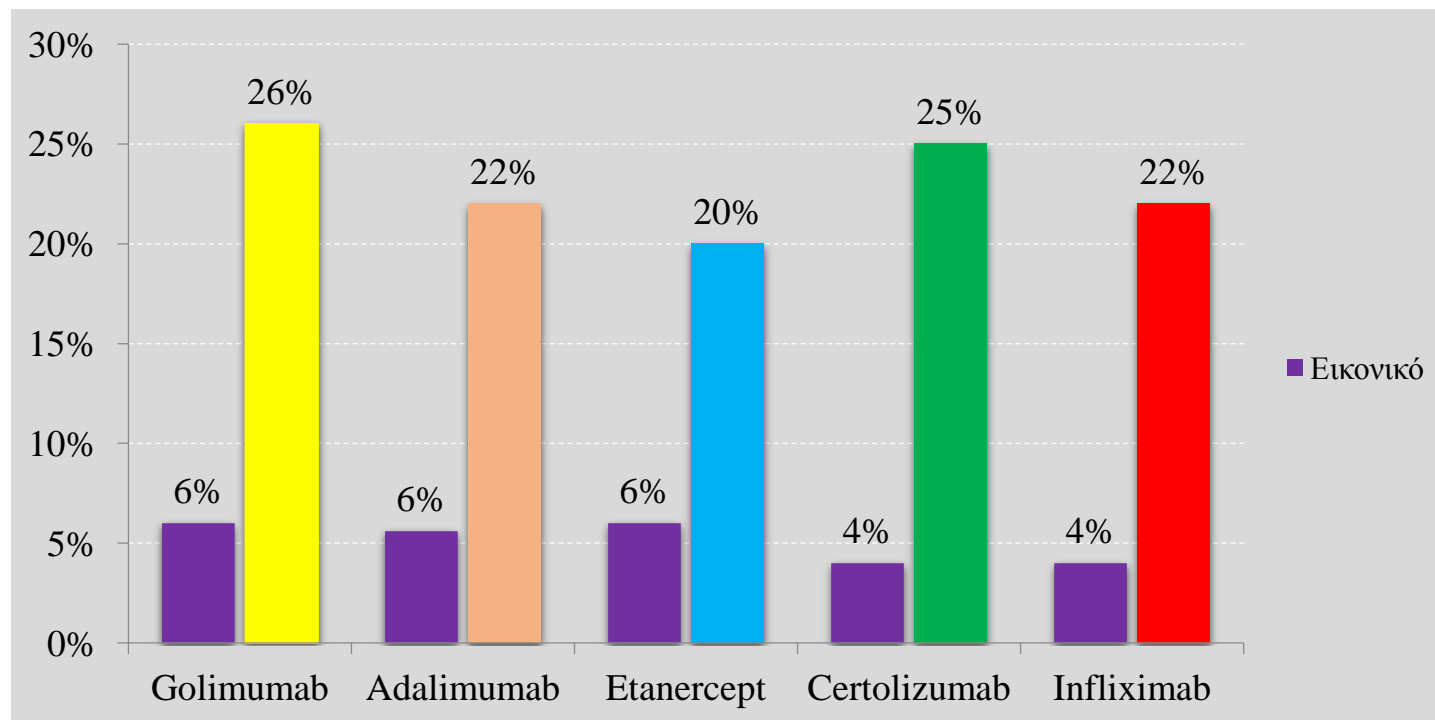


\*Ανεξάρτητες μελέτες, όχι άμεση σύγκριση.

<sup>##</sup> 200mg/2 εβδομάδες

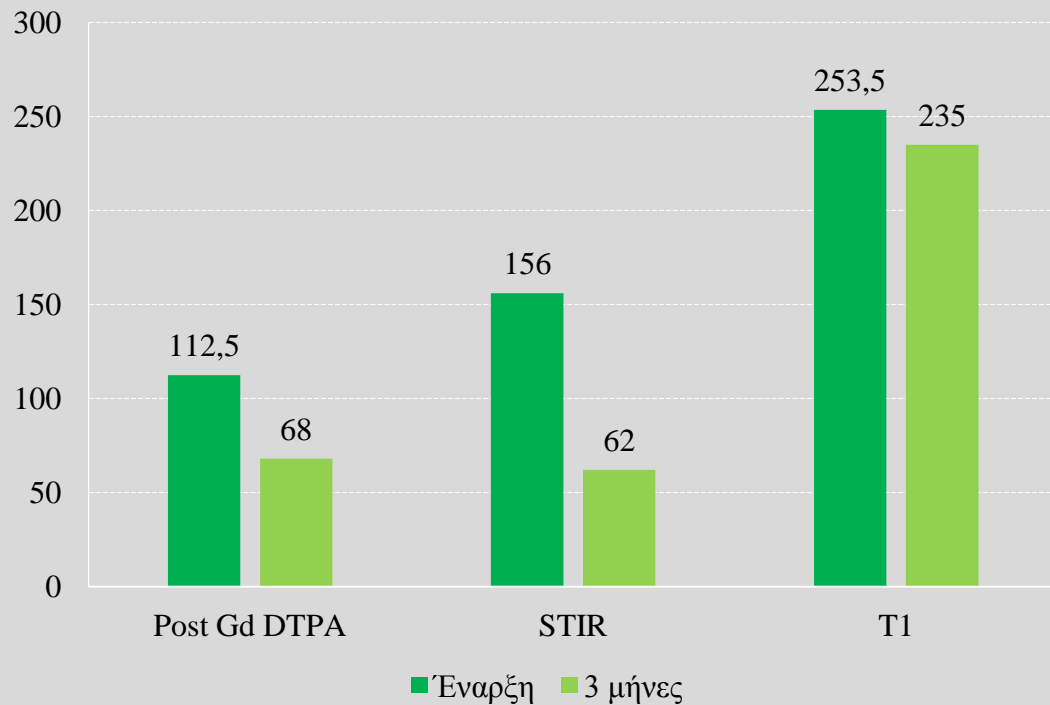
# ΑΣ μερική ύφεση : αποτελεσματικότητα αντι TNFis

Μερική ύφεση στους 6 μήνες θεραπείας

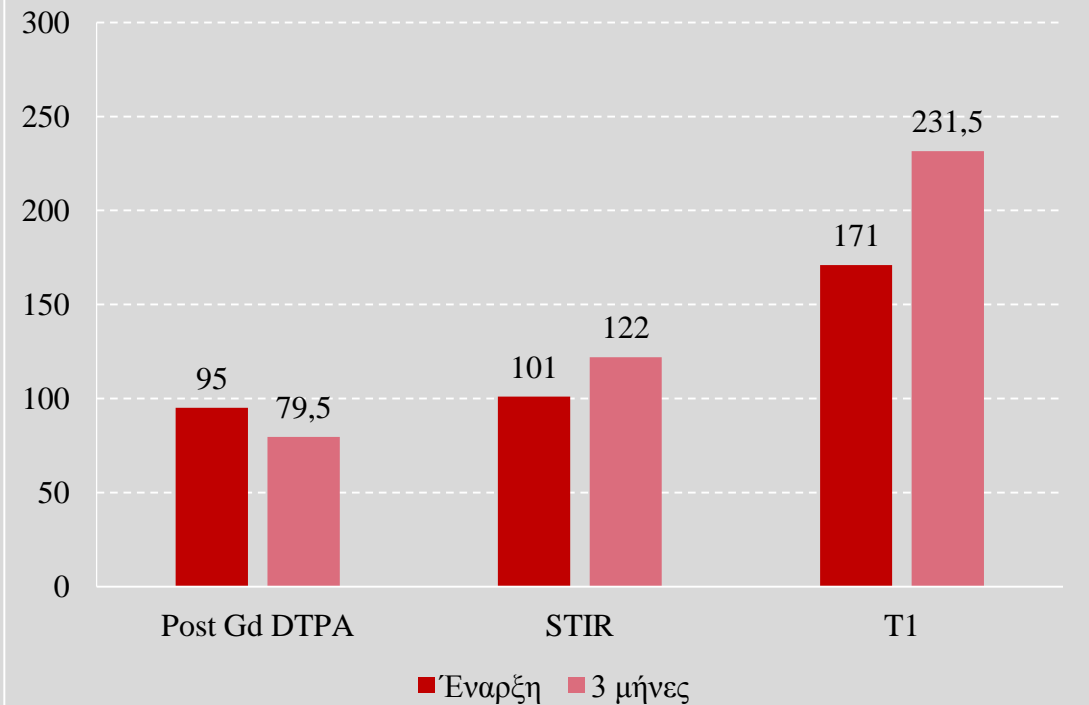


# Απεικόνιση: Αποτελεσματικότητα αντι TNF

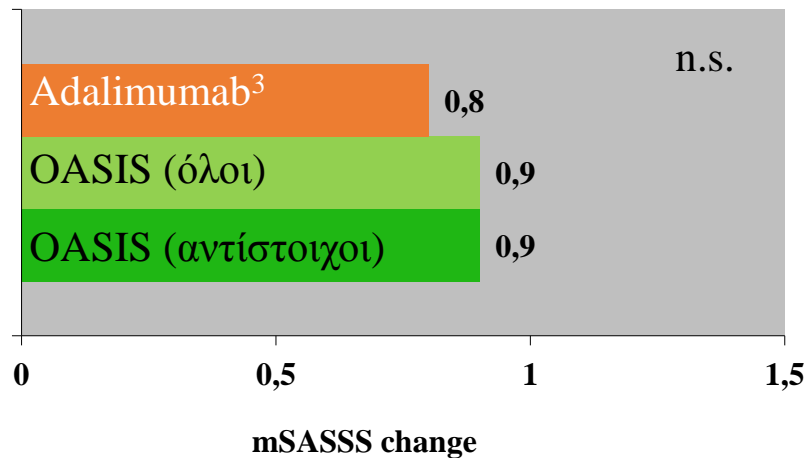
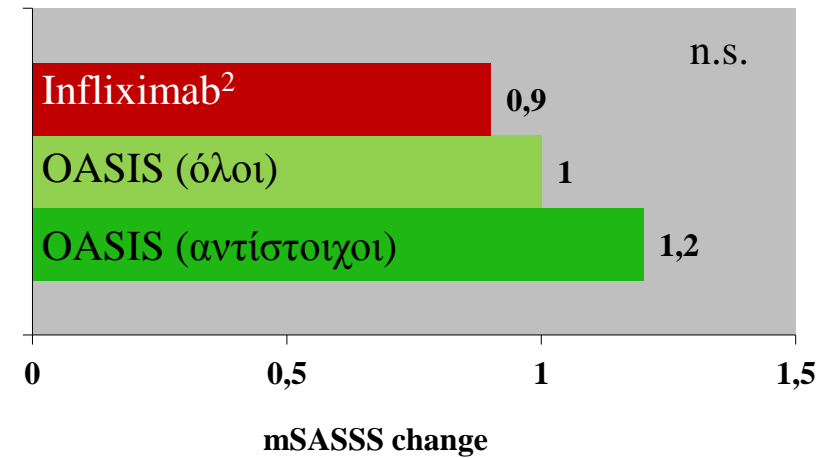
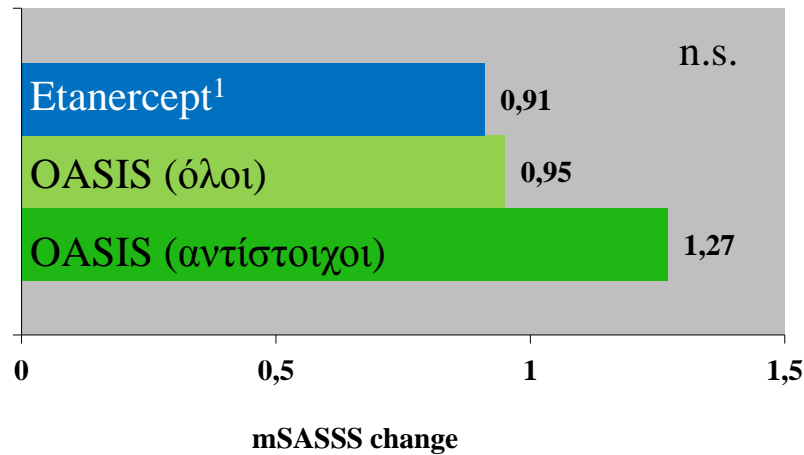
## INFX: Μεταβολή ευρημάτων MRI



## ΕΙΚΟΝΙΚΟ: Μεταβολή ευρημάτων MRI



# Ακτινολογική εξέλιξη σε ΑΣ μετά 2ετία με anti-TNF



Τουλάχιστον βραχυχρόνια  
οι αντι TNF δεν αναστέλλουν  
την ακτινολογική εξέλιξη

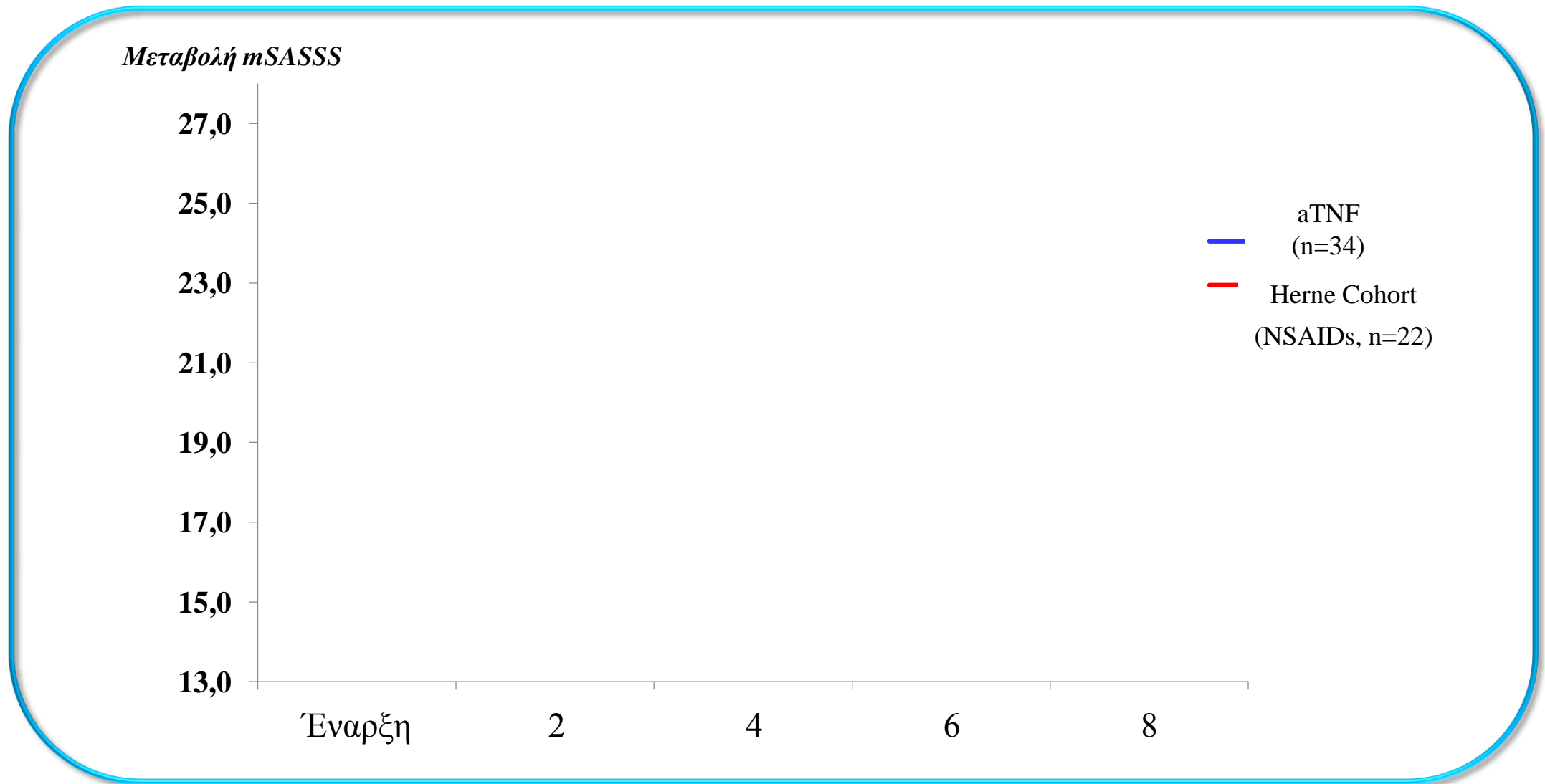
Τα χαρακτηριστικά στην έναρξη για τους αντι TNF και OASIS (αντίστοιχοι) συγκρίσιμα

<sup>1</sup>van der Heijde et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 1324-1331

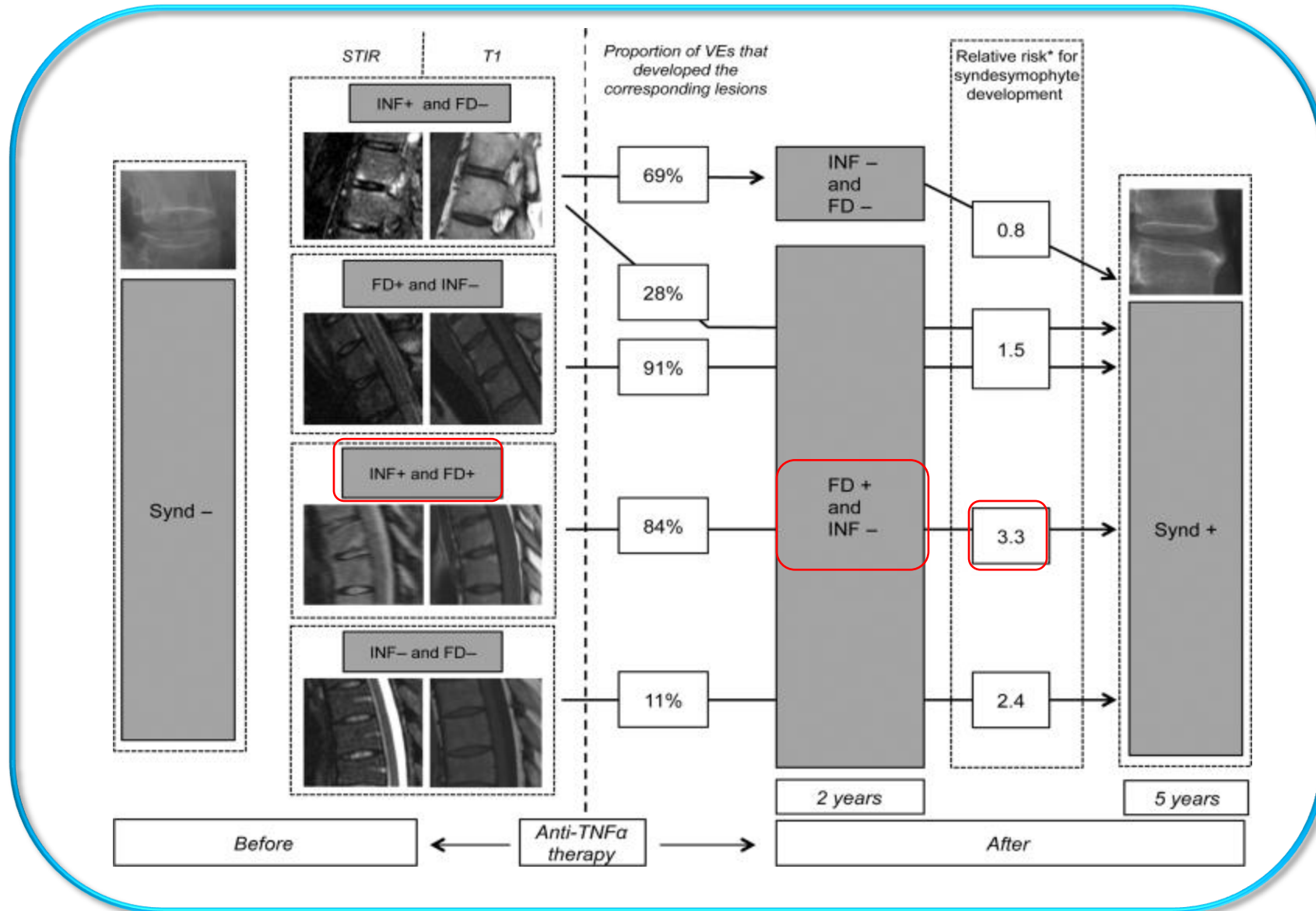
<sup>2</sup>van der Heijde et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 3063-3070

<sup>3</sup>van der Heijde et al. ACR 2008 Abstract 670

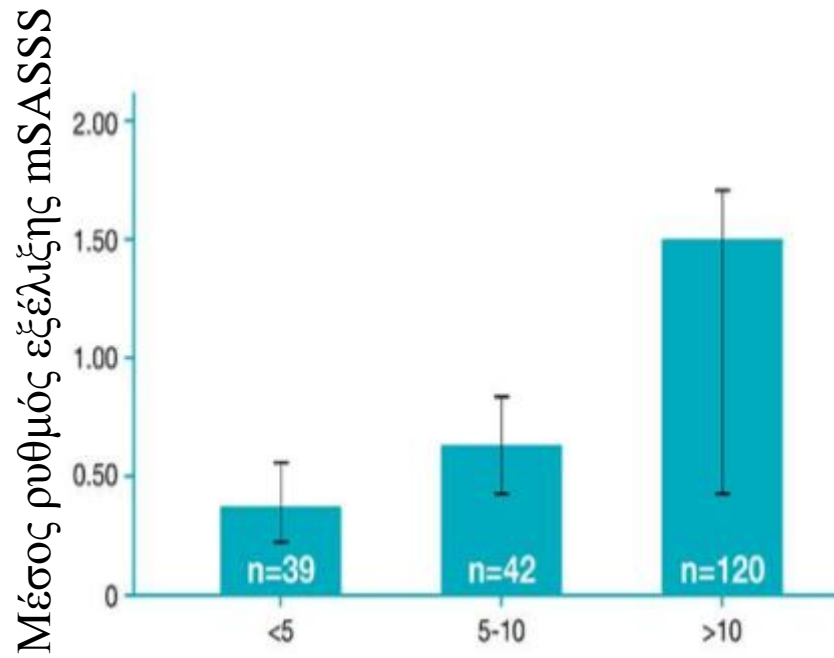
# Ακτινολογική εξέλιξη στην ΑΣ μετά 8 έτη θεραπείας με anti-TNF



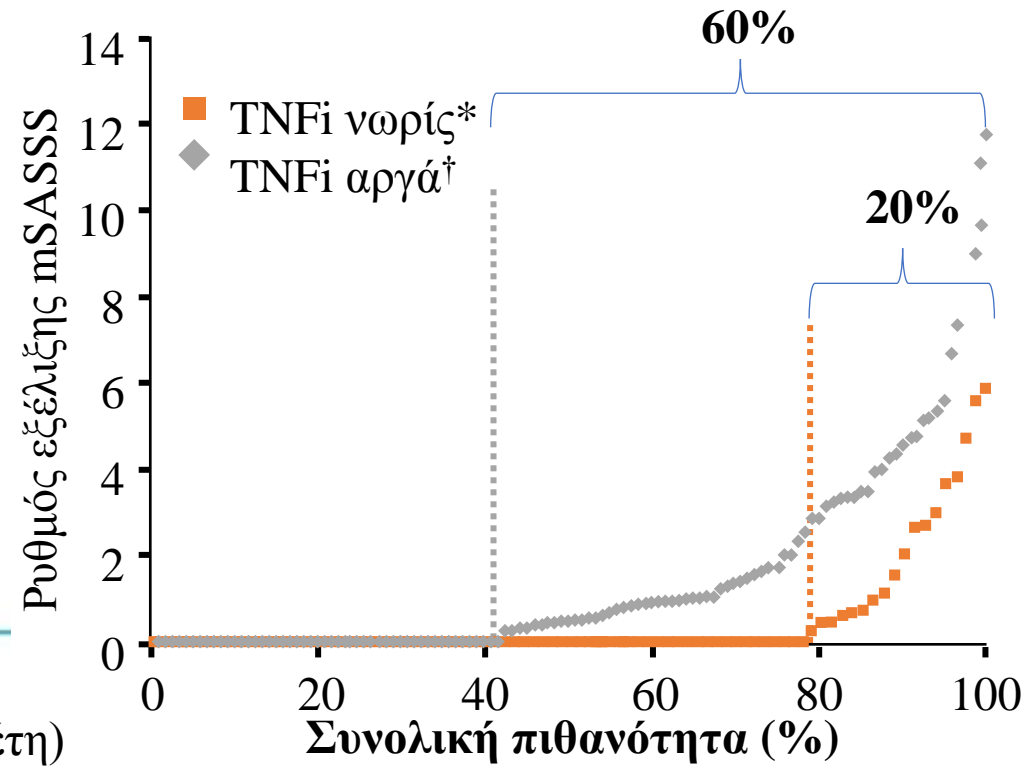
# Ποιες βλάβες MRI σχετίζονται με την εμφάνιση συνδεσμοφύτων?



# Η πρόωμη αναστολή του TNFa ίσως αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής καταστροφής στην ΑΣ



Καθυστερήση στην έναρξη anti TNF a (έτη)

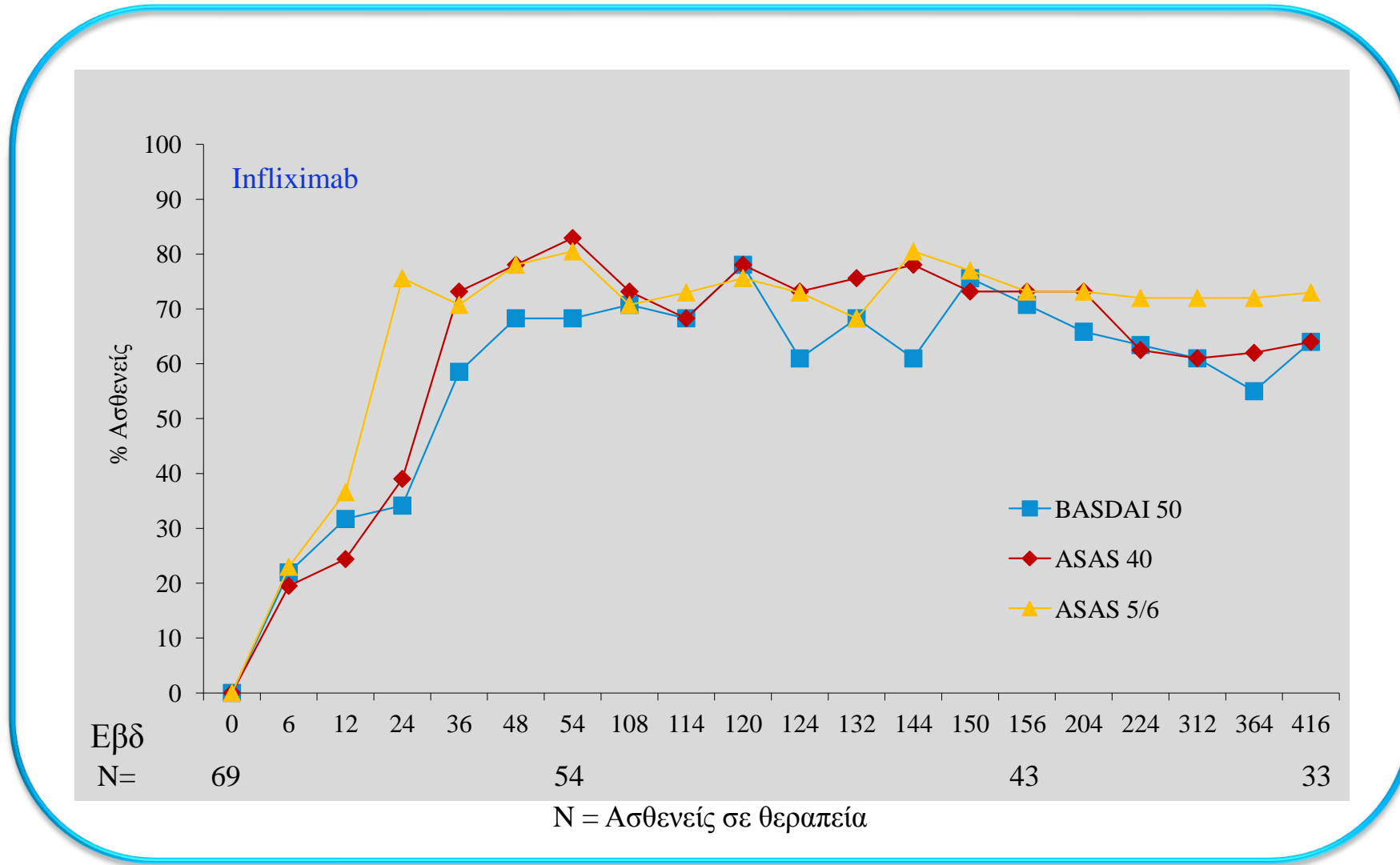


\*Θεραπεία έως 10 έτη από την εισβολή των συμπτωμάτων. † Θεραπεία μετά 10 έτη από την εισβολή.

**Συμπέρασμα.** Η θεραπεία με TNF αναστολείς φαίνεται να **μειώνει την ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ΑΣ, ιδιαίτερα όταν ξεκινά νωρίς και υπάρχει μακροχρόνια παρακολούθηση**

# Μακροχρόνια κλινική αποτελεσματικότητα αντι-TNFα στην ΑΣ.

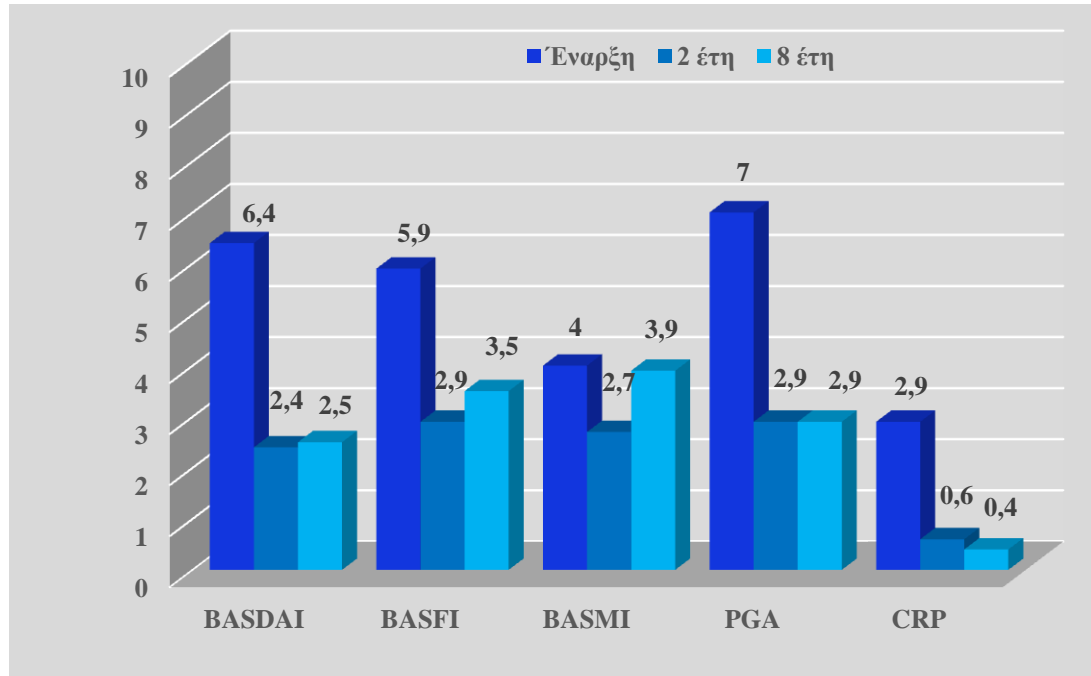
## Αποτελέσματα 8 χρόνων



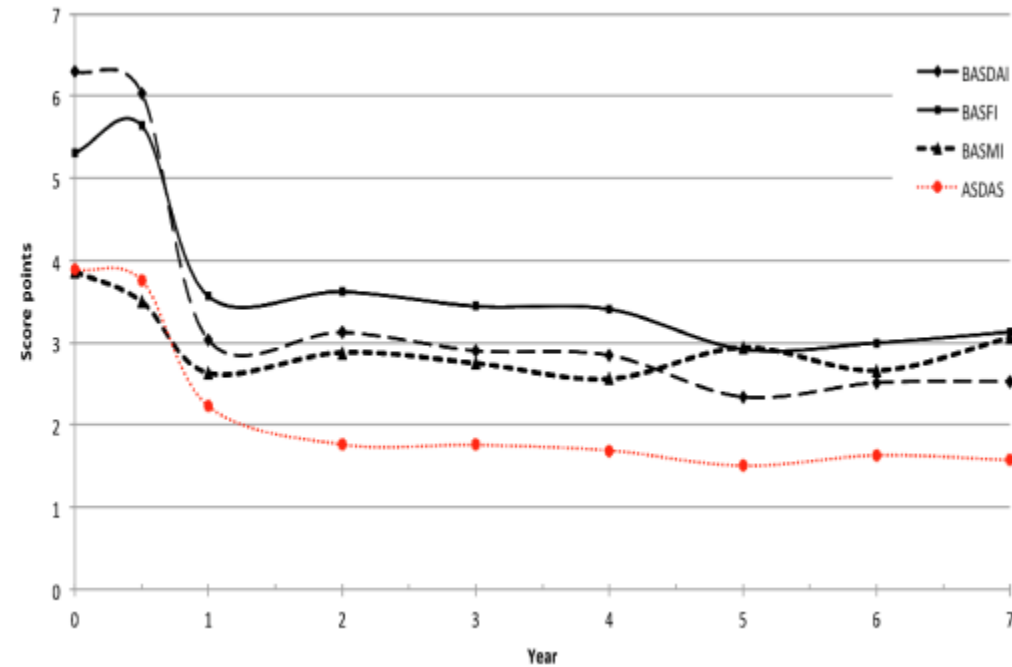


# Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα αντι-TNFα στην ΑΣ.

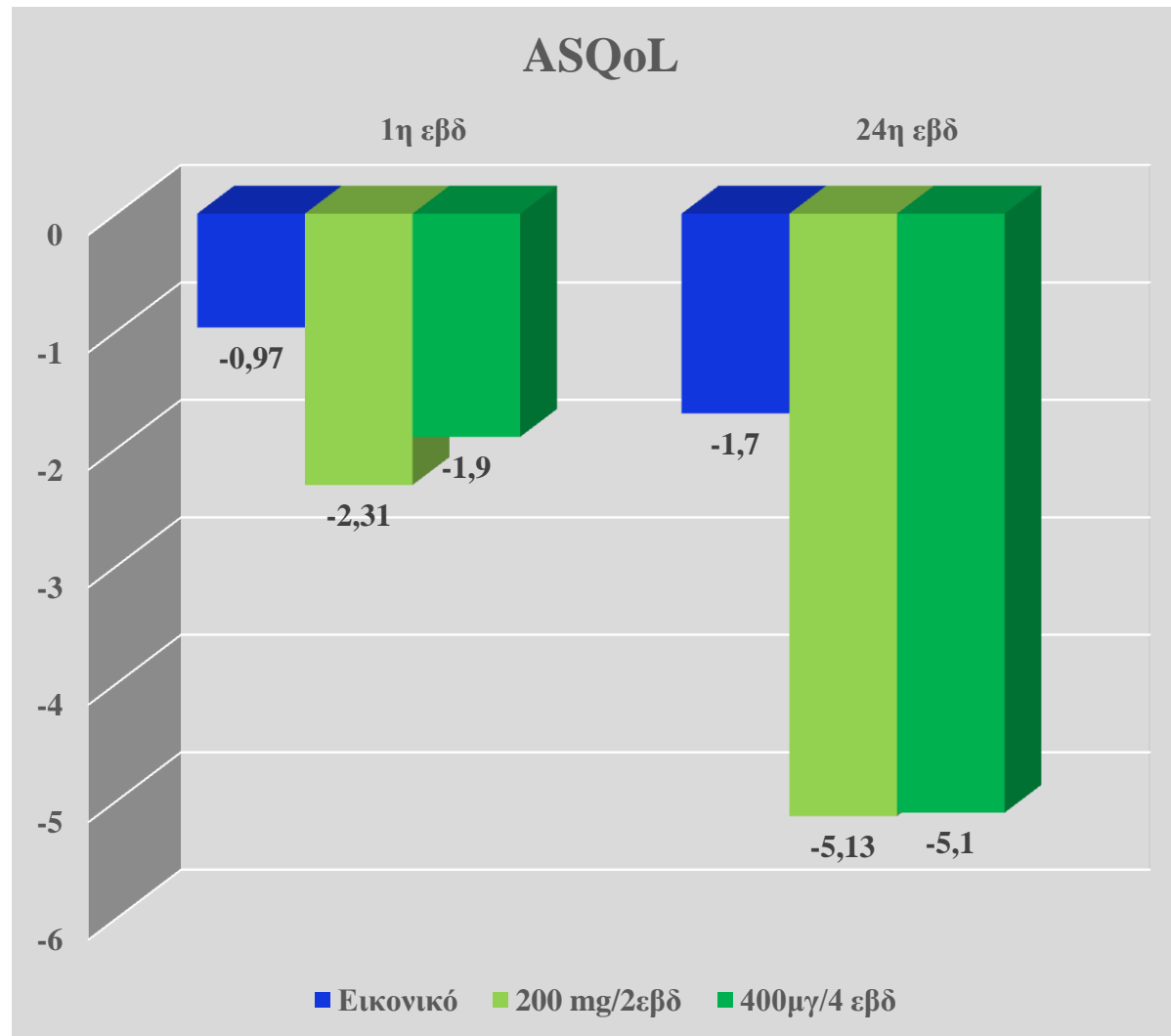
## Infliximab



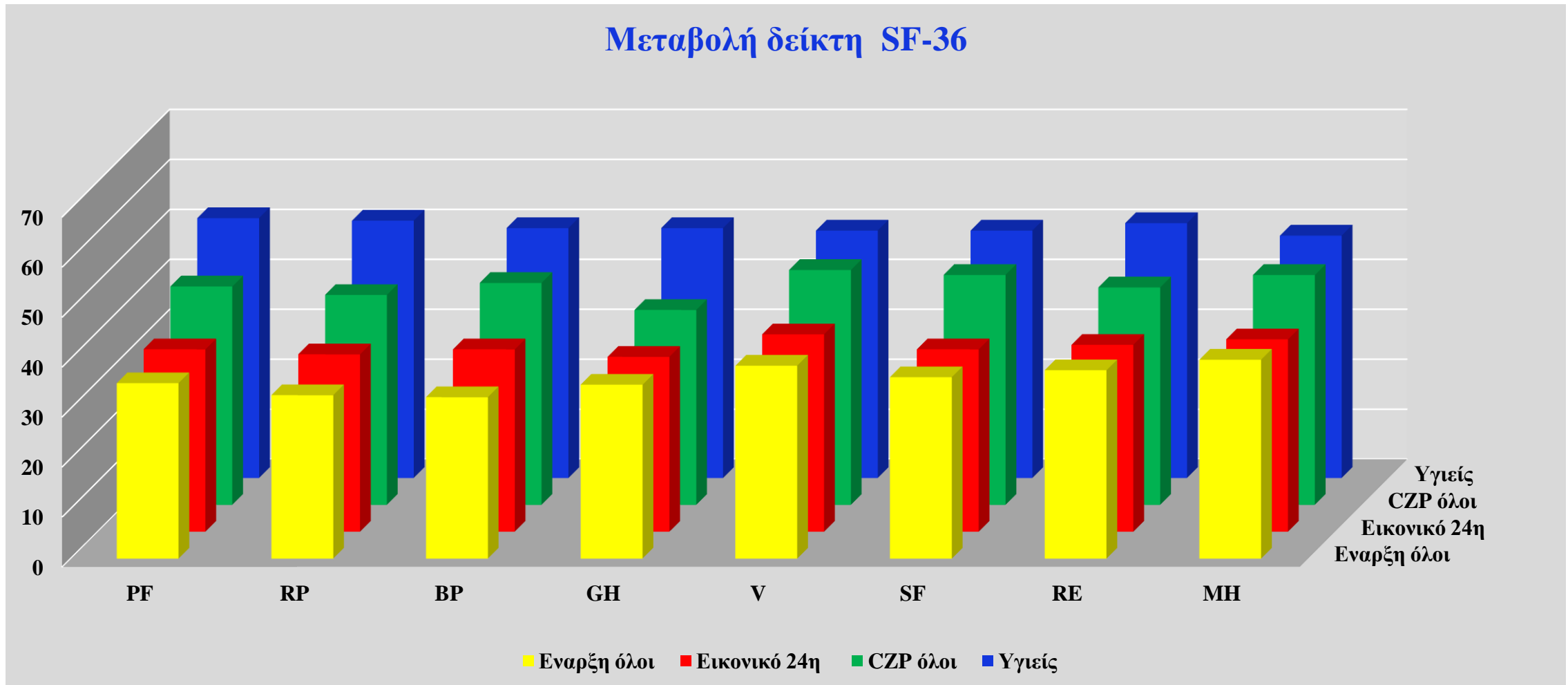
## Etanercept



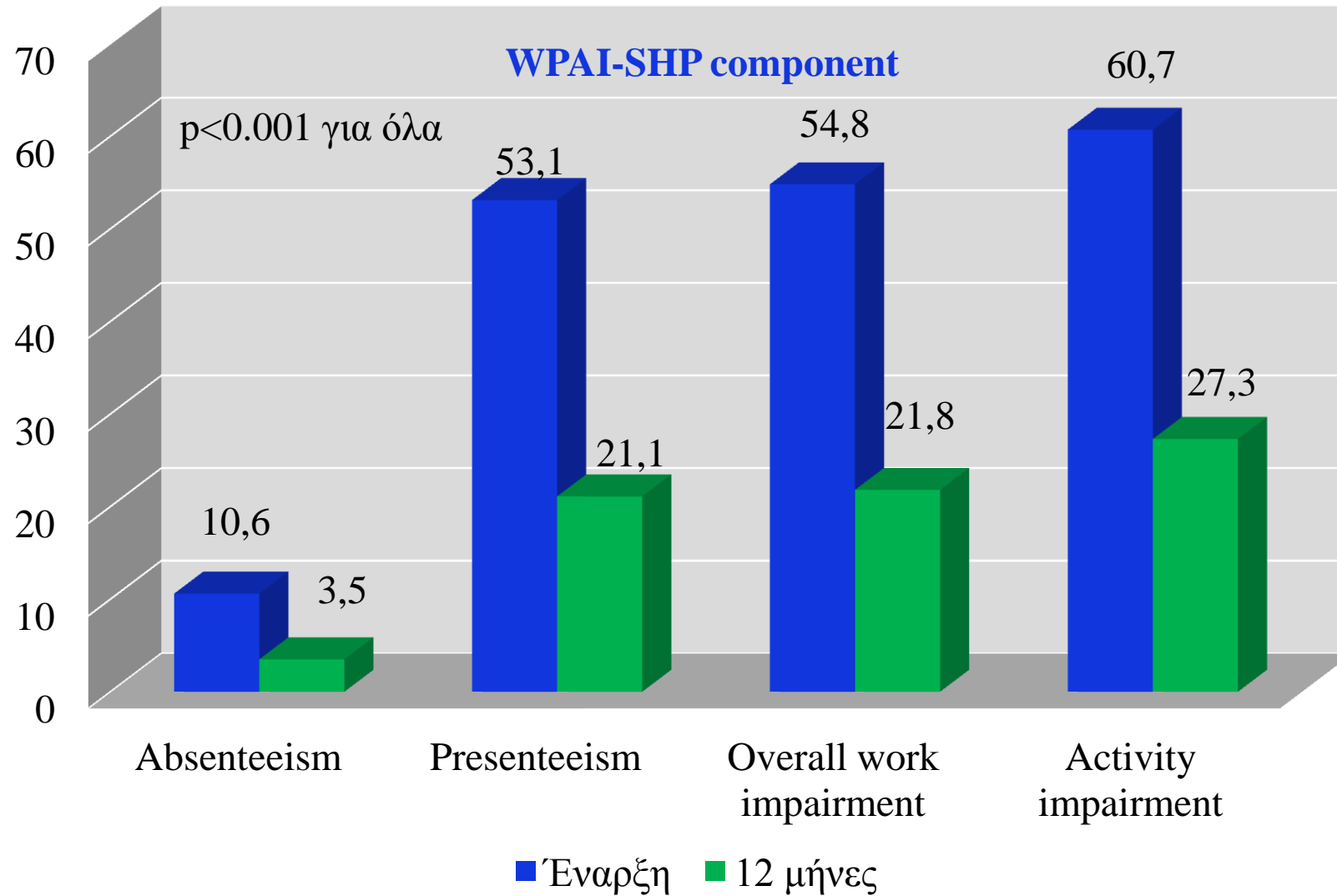
# Ποιότητα ζωής με αντι TNFa σε ΑξΣπα



# Ποιότητα ζωής με αντι TNFα σε ΑξΣπα



# Παραγωγικότητα



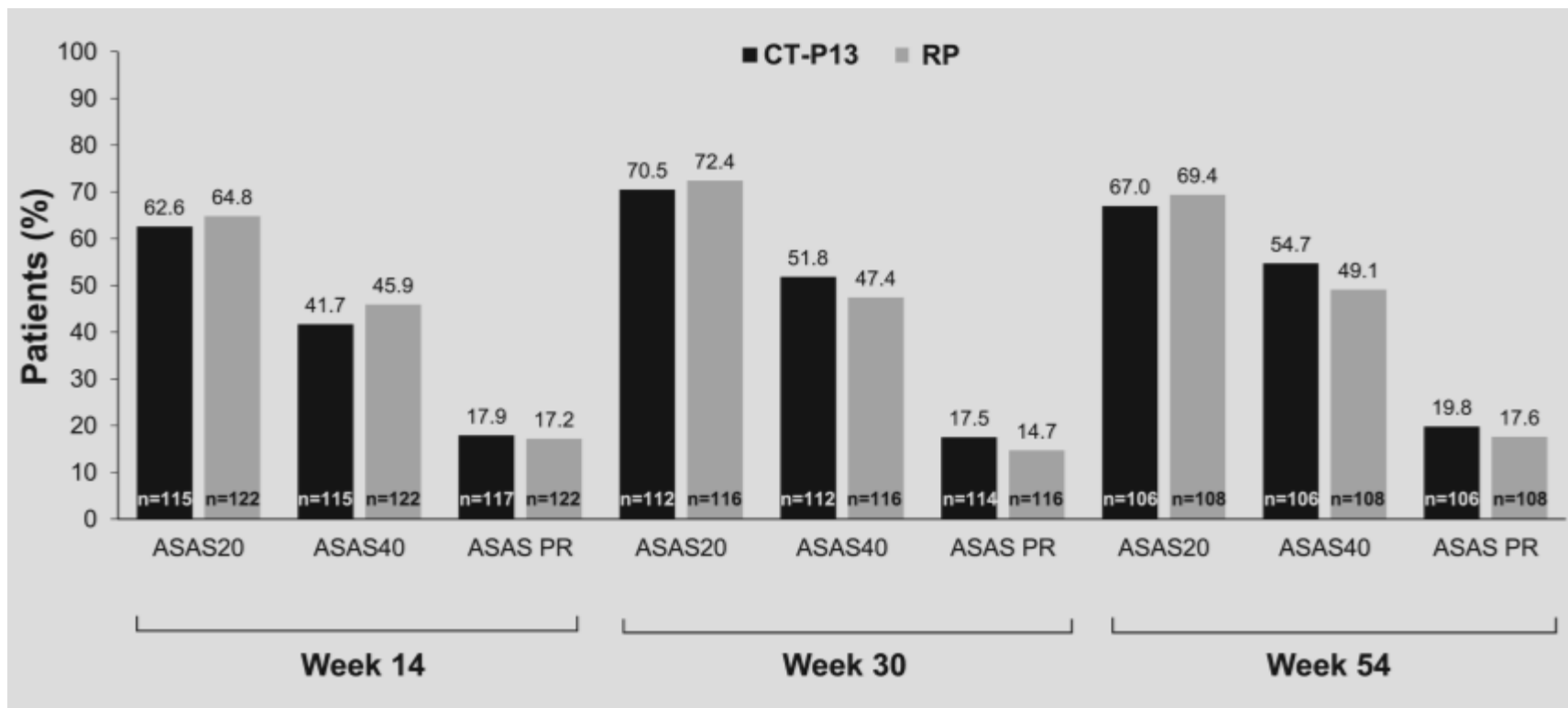
# Όμοια αποτελεσματικότητα βιομοειδών και φαρμάκων αναφοράς

Open Access



RESEARCH ARTICLE

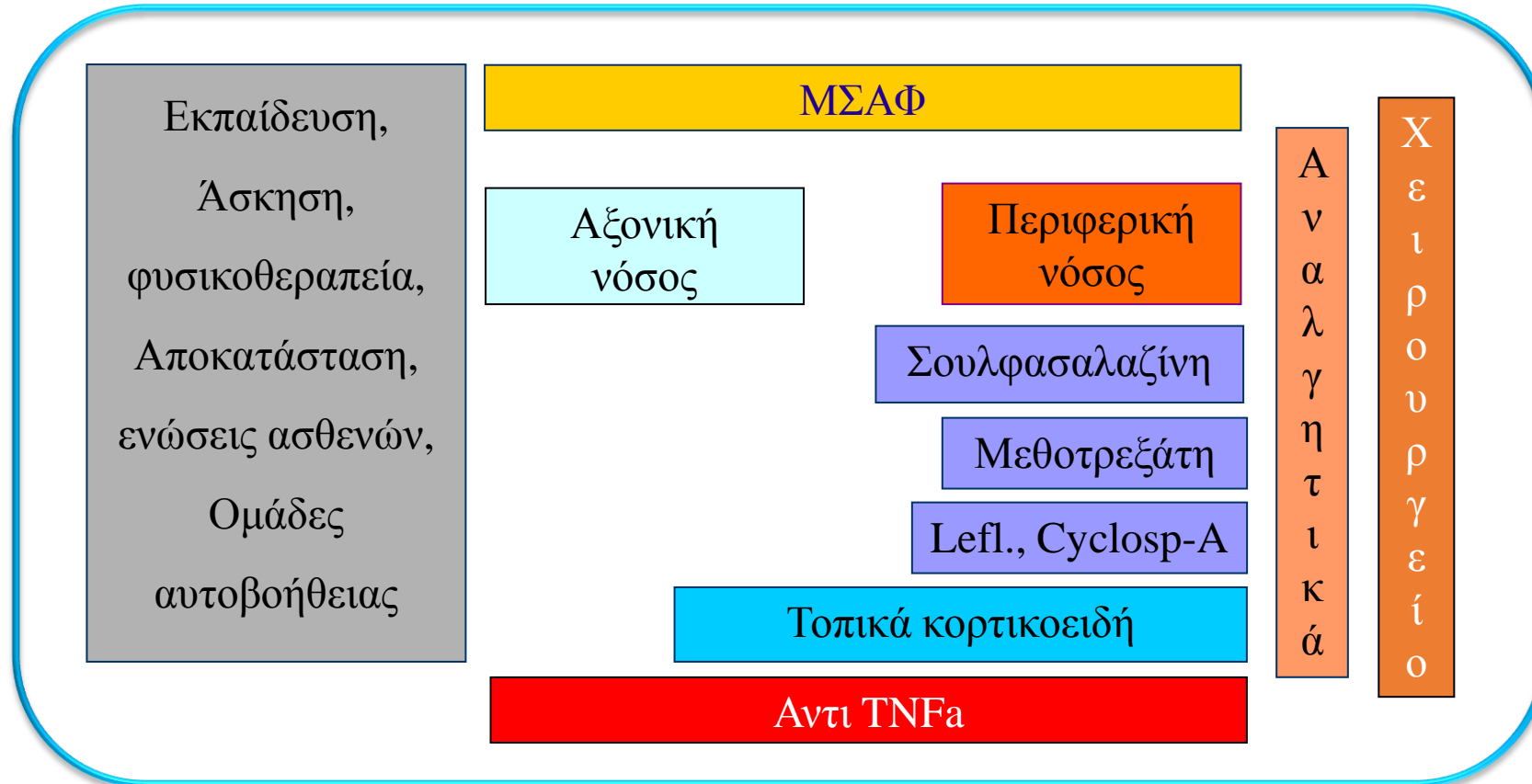
Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study



# Επιτεύγματα αντι TNFa στις ΑξΣπα

- Οι αναστολείς TNF βελτιώνουν:
- Σημεία και συμπτώματα,
- Λειτουργικότητα,
- Κινητικότητα ΣΣ,
- CRP,
- Φλεγμονώδεις βλάβες MRI,
- Ποιότητα ζωής,
- Παραγωγικότητα.

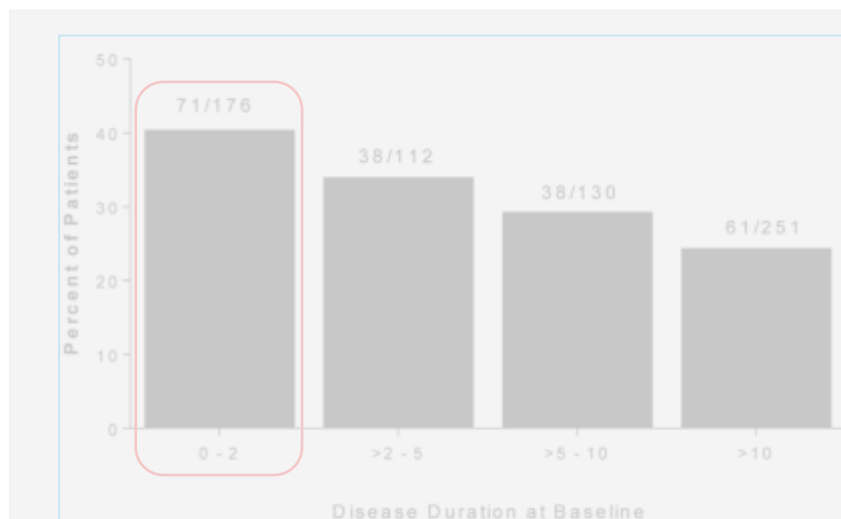
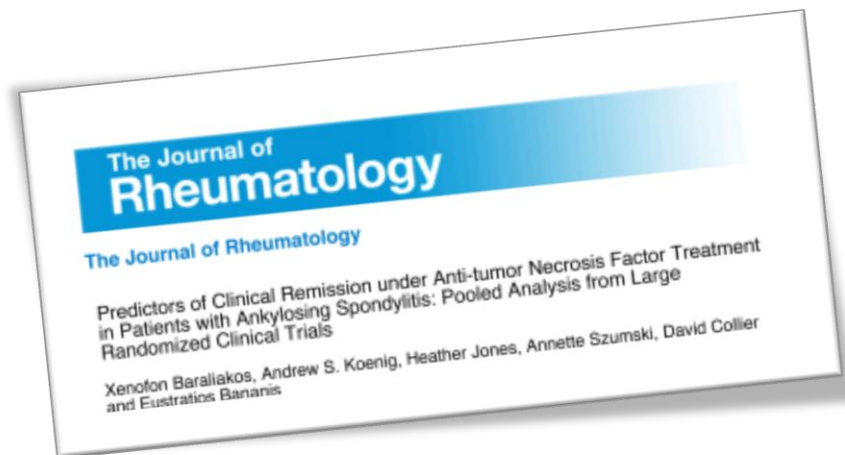
# Διαχείριση ασθενών με ΑξΣπΑ πριν 15 έτη



**Μαθαίνουμε και λύνουμε τους προβληματισμούς μας**



# Ποιοι ασθενείς με ΑξΣΠΑ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στους αντι TNF ?



		0-2 years, n/N (%)	>2-5 years, n/N (%)	>5-10 years, n/N (%)	>10 years, n/N (%)
<b>ETANERCEPT</b>	ASAS20 <sup>+</sup>	121/151 (80.1%)	73/97 (75.3%)	89/114 (78.1%)	176/266 (66.2%)
	BASDAI50 <sup>+</sup>	99/151 (65.6%)	69/98 (70.4%)	72/114 (63.2%)	146/226 (64.6%)
	ASDAS $\geq 2$	61/151 (40.4%)	43/98 (43.9%)	54/113 (47.8%)	106/266 (39.8%)
	ASDAS Inactive Disease <1.3	46/151 (30.5%)	24/98 (24.5%)	29/113 (25.7%)	58/266 (21.8%)
<b>HLA-B27+</b>	ASAS20 <sup>+</sup>	141/176 (80.1%)	83/111 (74.8%)	96/130 (73.8%)	168/251 (66.9%)
	BASDAI50 <sup>+</sup>	118/176 (65.9%)	75/112 (67.0%)	77/130 (59.2%)	139/251 (55.4%)
	ASDAS $\geq 2$	70/176 (39.8%)	49/112 (43.8%)	58/129 (45.0%)	98/251 (39.0%)
	ASDAS Inactive Disease <1.3	55/176 (31.3%)	26/112 (23.2%)	30/129 (23.3%)	60/251 (23.9%)
<b>Baseline CRP&gt;ULN</b>	ASAS20 <sup>+</sup>	99/125 (79.2%)	62/79 (78.5%)	71/91 (78.0%)	118/171 (69.0%)
	BASDAI50	77/125 (61.6%)	56/79 (70.9%)	55/91 (60.4%)	104/171 (60.8%)
	ASDAS $\geq 2$	65/125 (52.0%)	44/79 (55.7%)	52/91 (57.1%)	98/171 (57.3%)
	ASDAS Inactive Disease <1.3	28/125 (22.4%)	15/79 (19.0%)	24/91 (26.4%)	42/171 (24.6%)

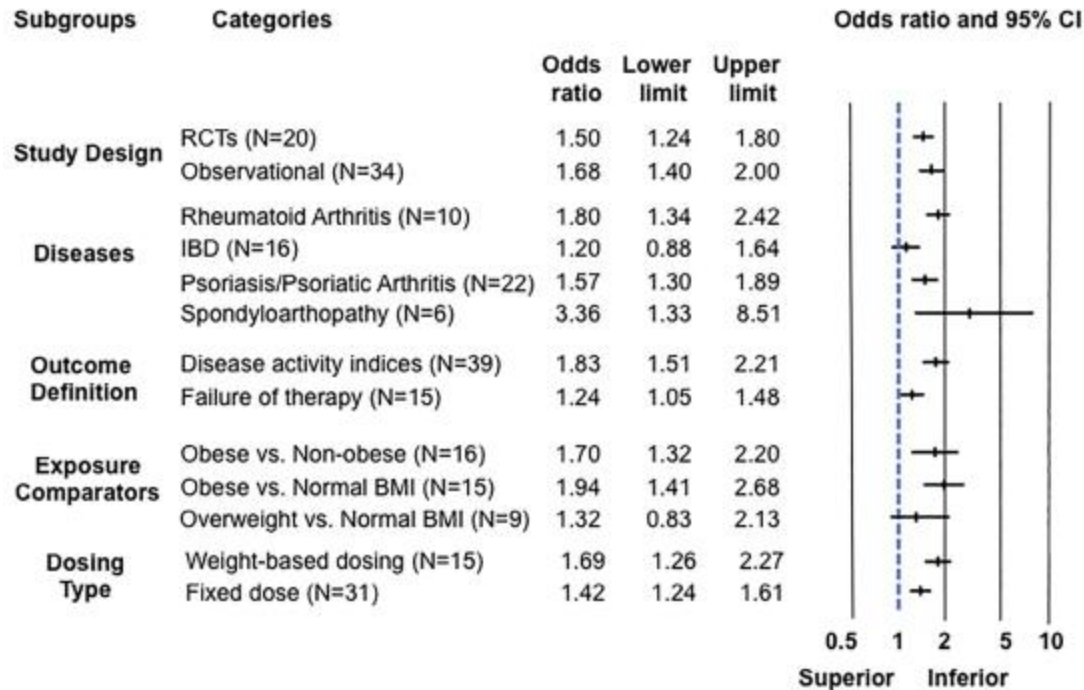
## Συμπέρασμα:

- Διάρκεια νόσου < 2 ετών
- Ηλικία < 40
- HLA B27 +
- ↑ CRP

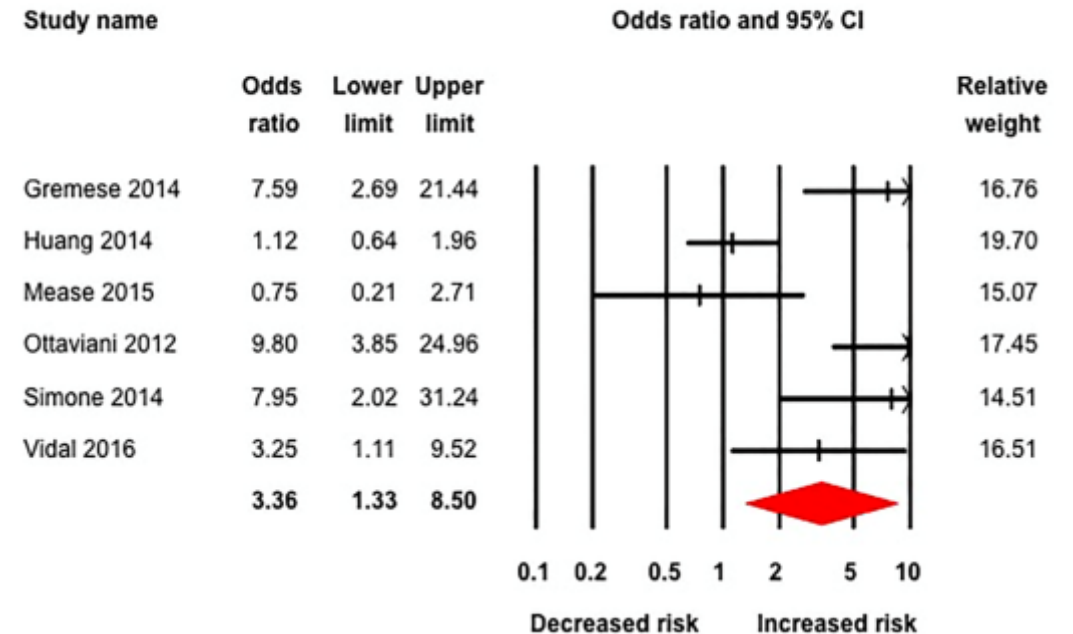


# Σωματικό βάρος και απάντηση στους αντι TNF $\alpha$ στις ΣπΑ

## Obesity and Failure to Respond to Anti-TNF Therapy



## Obesity and Failure of Anti-TNF Therapy - Spondyloarthropathy



# Το τρίγωνο της.....καταστροφής



Φλεγμονή



Ανικανότητα

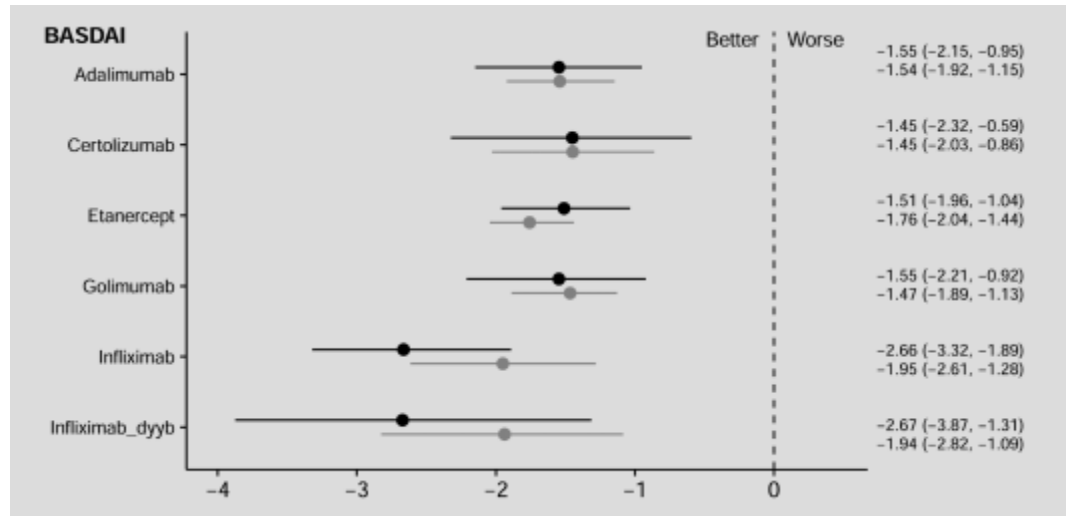


Καταστροφή

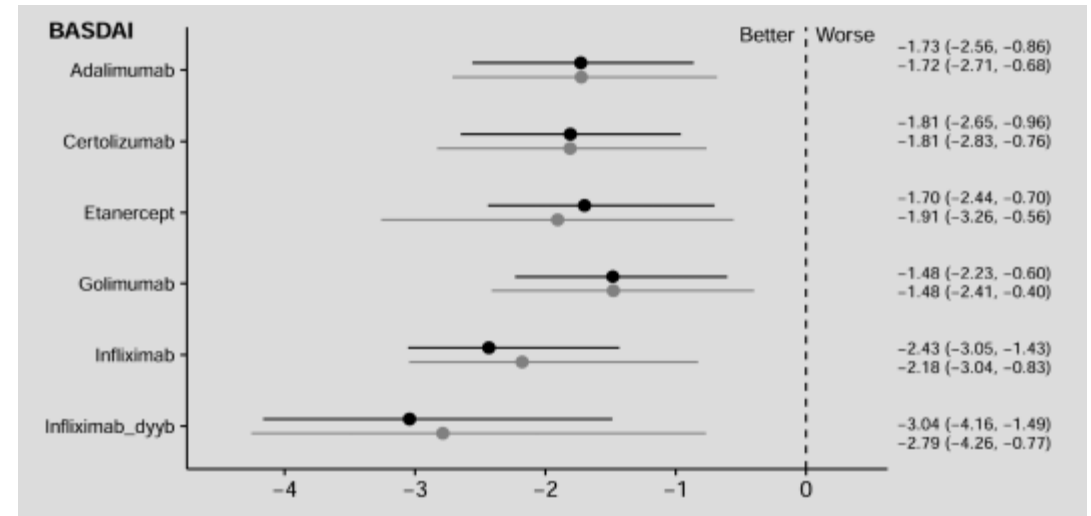


# Υπάρχει καλύτερος μεταξύ των αντι TNF?

## 12<sup>η</sup> Εβδομάδα



## 24<sup>η</sup> Εβδομάδα

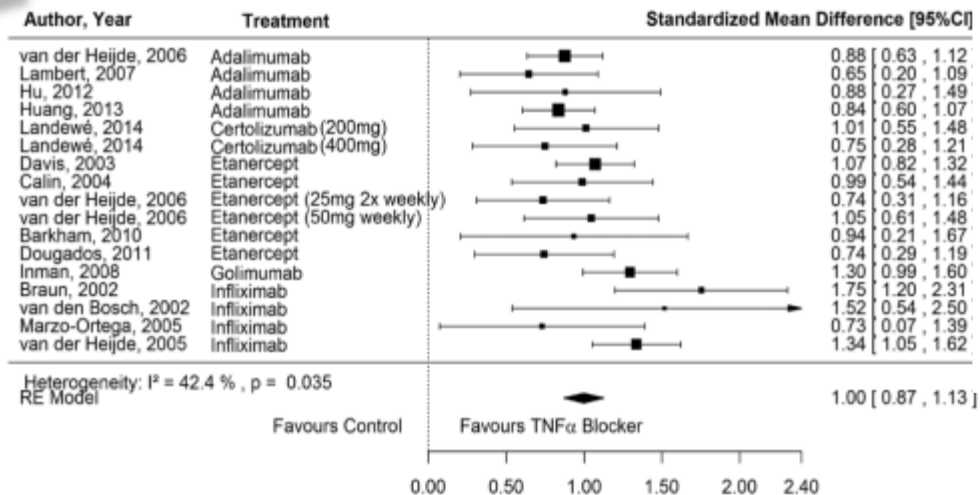


**Συμπέρασμα:** Με βάση την NMA κλινικών μελετών, το IFX ανώτερο των άλλων TNFi στη μείωση BASDAI στις 12 εβδ. ΑΛΛΑ ευαίσθητο στην συμπερίληψη μιας OL μελέτης. Μείωση αποτελεσματικότητας την 24<sup>η</sup> εβδ. Περιορισμός ανάλυσης: Λίγες άμεσης σύγκρισης μελέτες.

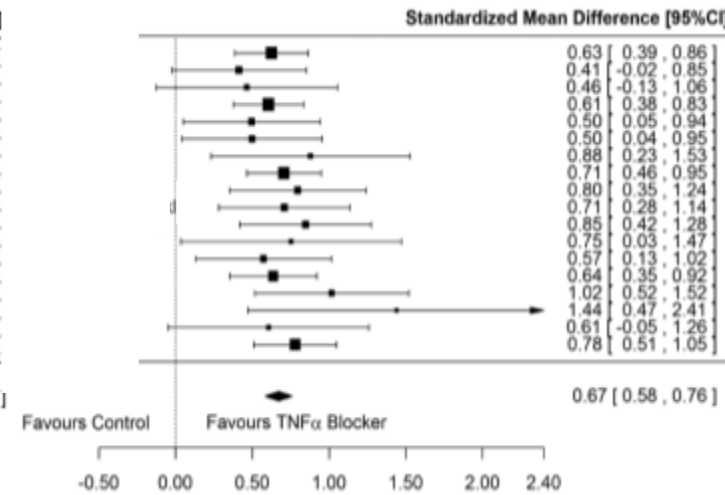
# Μετανάλυση σύγκρισης αποτελεσματικότητας αντι TNF με το εικονικό ?

**EXTENDED REPORT**  
**Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis**  
 Johanna Callhoff,<sup>1</sup> Joachim Sieper,<sup>2</sup> Anja Weib,<sup>1</sup> Angela Zink,<sup>1,3</sup> Joachim Listing<sup>1</sup>

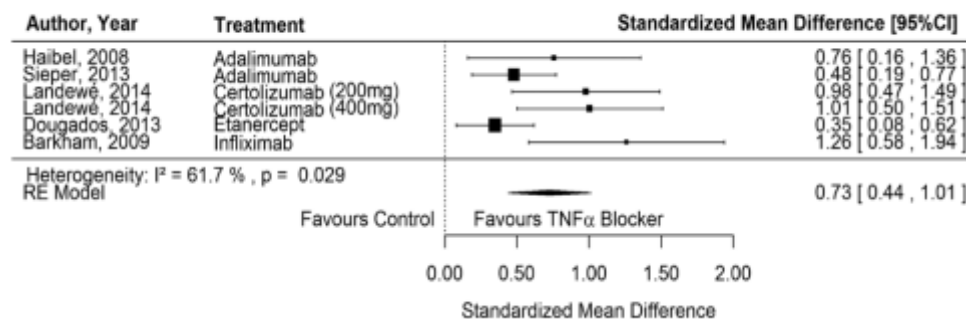
Change in BASDAI, Ankylosing Spondylitis



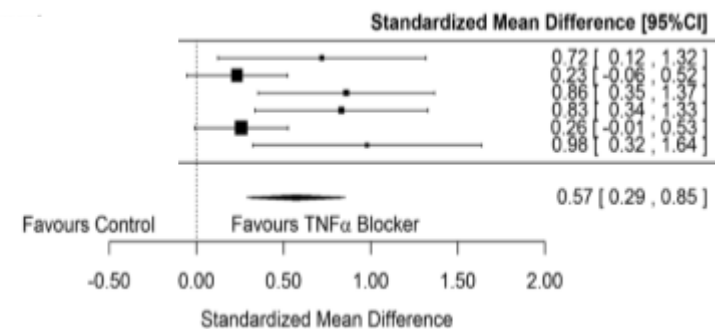
Change in BASFI, Ankylosing Spondylitis



Change in BASDAI, nr-axSpA



Change in BASFI, nr-axSpA



**Σε σύγκριση με το εικονικό οι αναστολείς του TNF $\alpha$  βελτιώνουν κλινικά σημαντικά την ενεργότητα της νόσου (BASDAI, ASAS<sub>40</sub>) και τη λειτουργική ικανότητα (BASFI) των ασθενών με ΑΣ και ΑξΣχΑΕ.**

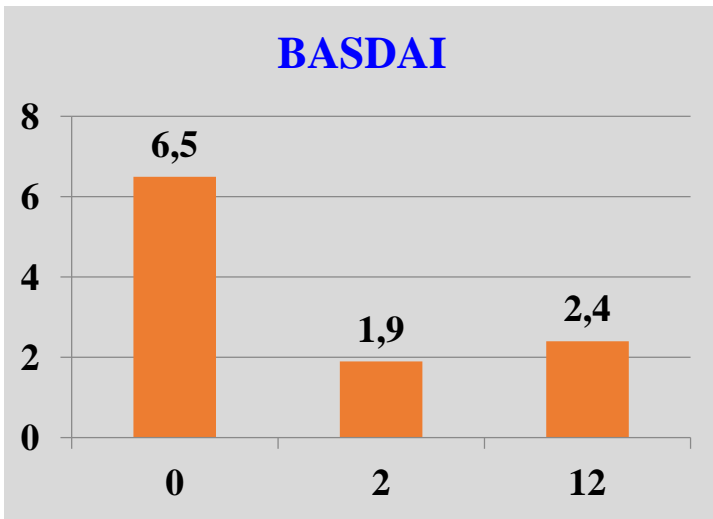
## SUCCESSFUL TREATMENT OF ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS WITH THE ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ MONOCLONAL ANTIBODY INFlixIMAB

JAN BRANDT, HILDRUN HAIBEL, DANIEL CORNELLY, WERNER GOLDER, JOSÉ GONZALEZ,  
JAQUELINE REDDIG, WOLFGANG THIRIENE, JOACHIM SIEPER, and JÜRGEN BRAUN

# Και μετά την ύφεση τι?

3 εγχύσεις infliximab 5 mg/kg (0, 2,  
και 6 εβδομάδες)

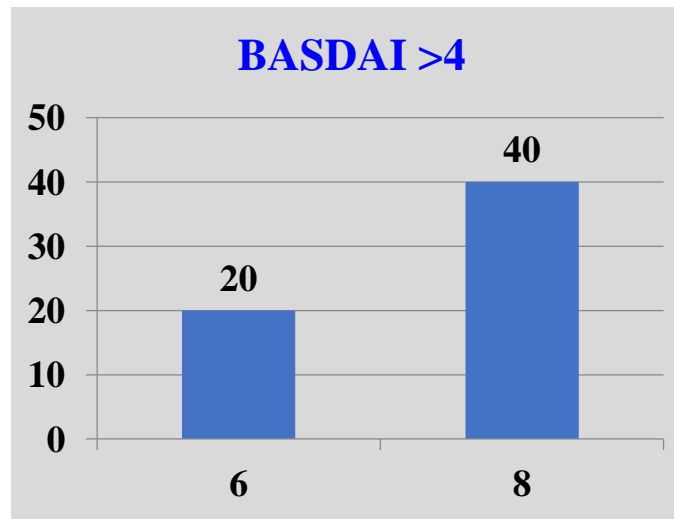
### BASDAI



Εβδομάδες

Ποσοστό ασθενών και χρόνος  
υποτροπής

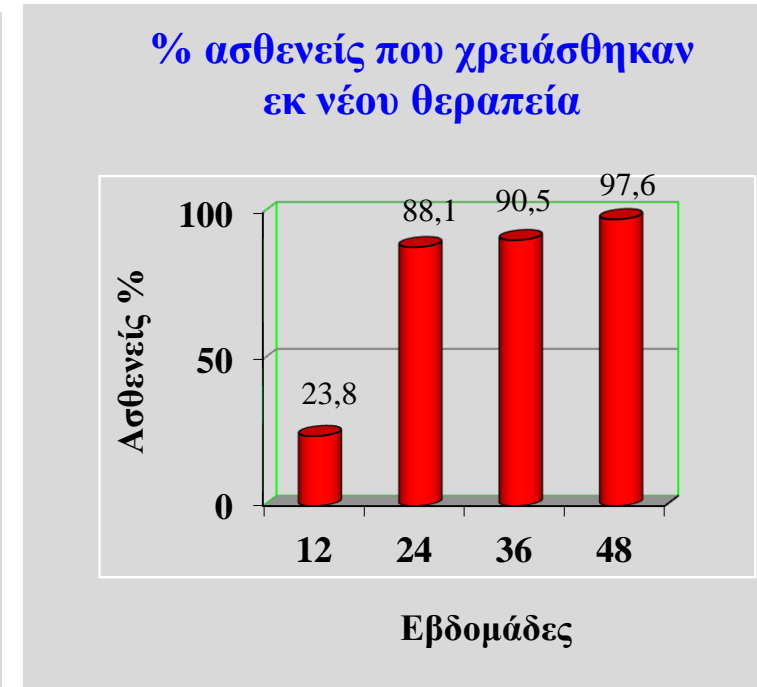
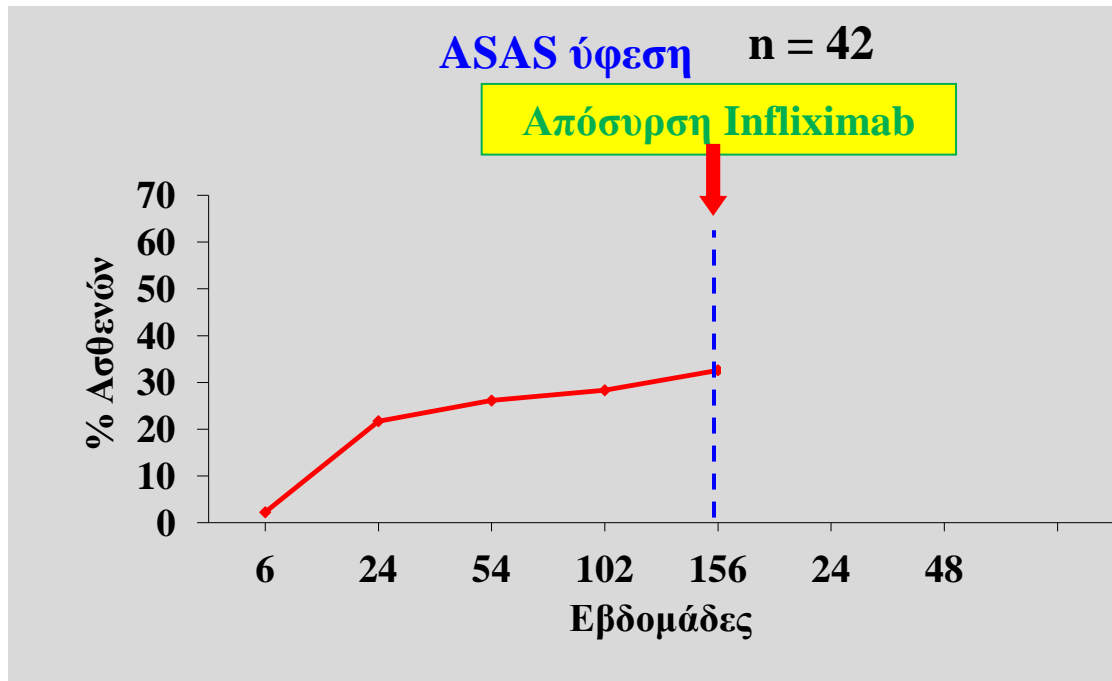
### BASDAI >4



Εβδομάδες μετά την 3<sup>η</sup> έγχυση

- Μέση διάρκεια βελτίωσης πριν  $\uparrow$  BASDAI >80% της αρχικής τιμής **9.5** (3–14 ) εβδ.
- 1<sup>η</sup> αναφορά υποκειμενικών συμπτωμάτων **6.5** (1–14 ) εβδ.
- 6 μήνες μετά 1 ασθενής σε ύφεση

# Διακοπή INF μετά 3 έτη θεραπείας σε ASAS ύφεση



Μέσος χρόνος υποτροπής  $17,5 \pm 7,9$  εβδομάδες

Όσο χαμηλότερη η δραστηριότητα της νόσου κατά τη διακοπή τόσο μεγαλύτερη διάρκεια ύφεσης και ταχύτερη η απάντηση στην επανέναρξη της θεραπείας

EXTENDED REPORT

A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study

Jakub Závada,<sup>1</sup> Michal Uher,<sup>2</sup> Katarina Sisol,<sup>1</sup> Šárka Forejtová,<sup>1</sup> Kateřina Jarošová,<sup>1</sup> Hořman Mann,<sup>1</sup> Irena Vondrušková,<sup>1</sup> Zdeněk Paulů,<sup>1</sup>

# Μείωση της δόσης

ATTRA registry

2 ομάδες ασθενών υπο αντι TNFα σε LDA

53 προσαρμοσμένα μειωμένη δόση (65% αρχικά 50% στους 12 μήνες)

83 Κλασική δόση,

Επιστροφή στην αρχική δόση 21%

**Table 2** Incidence of relapses (defined by different BASDAI cut-offs), switches of anti-TNF drugs and adverse events

	Standard dosing group	Reduced dosing group	p Value
	n=83	n=53	
*BASDAI>4	7 (8.4%)	6 (11.3%)	0.648
ΔBASDAI≥1.5	12 (14.5%)	10 (18.9%)	0.504
*BASDAI>4 AND ΔBASDAI≥1.5	6 (7.2%)	4 (7.5%)	0.969
*BASDAI>4 OR ΔBASDAI≥1.5	13 (15.7%)	12 (22.6%)	0.339
Switch of anti-TNF therapy during 12 months	6 (7.2%)	2 (3.8%)	0.467
Any AE	16 (19.3%)	6 (11.3%)	0.229
Any SAE	2 (2.4%)	1 (1.9%)	0.919
Infection	9 (10.8%)	4 (7.5%)	0.550
Infusion reaction	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0.572

**Table 3** Measures of activity/function, quality of life and costs of anti-TNF therapy over one year of observation

		Standard dosing group	Reduced dosing group	p Value
		83	53	
BASDAI at baseline	Mean (SD)	1.4 (1.0)	1.4 (1.1)	0.796
BASDAI at 12 M	Mean (SD)	1.9 (1.5)	1.7 (1.3)	0.453
Change in BASDAI (per year)	Mean (95% CI)	0.47 (0.18 to 0.76)	0.36 (0.01 to 0.71)	0.615
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	-0.12 (-0.57 to 0.34)	
CRP at baseline	Mean (SD)	4.4 (5.9)	4.3 (7.9)	0.713
CRP at 12 M	Mean (SD)	7.5 (15.6)	5.4 (7.9)	0.992
Change in CRP (per year)	Mean (95% CI)	3.42 (-0.16 to 7.01)	2.19 (-2.09 to 6.47)	0.663
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	-1.23 (-6.81 to 4.35)	
HAQ at baseline	Mean (SD)	0.4 (0.4)	0.4 (0.4)	0.833
HAQ at 12 M	Mean (SD)	0.4 (0.4)	0.4 (0.5)	0.479
Change in HAQ (per year)	Mean (95% CI)	0.07 (0.00 to 0.14)	0.08 (-0.01 to 0.17)	0.942
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	0.00 (-0.11 to 0.12)	
BASFI at baseline	Mean (SD)	1.9 (1.7)	1.8 (1.7)	0.644
BASFI at 12 M	Mean (SD)	2.1 (1.8)	1.9 (1.7)	0.481
Change in BASFI (per year)	Mean (95% CI)	0.07 (-0.21 to 0.35)	0.09 (-0.24 to 0.43)	0.907
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	0.03 (-0.41 to 0.46)	
EQ-5D* utility at baseline	Mean (SD)	0.80 (0.09)	0.79 (0.11)	0.667
EQ-5D* utility at 12 months	Mean (SD)	0.78 (0.14)	0.78 (0.11)	0.901
QALY area under the curve†	Mean (SD)	0.78 (0.12)	0.76 (0.14)	0.436
Annual cost of anti-TNF therapy (€)	Mean (SD)	12 000 (-)	7784 (2 254)	<0.001
Incremental effectiveness‡	Mean (95% CI)	0.020 (-0.016 to 0.057)	Reference	
Incremental cost (€)‡	Mean (95% CI)	4214 (3701 to 4707)	Reference	
ICER (€)	Mean (95% CI)	211 426 (95% CI undefined)§	Reference	
Net monetary benefit (€)	Mean (95% CI)	-3 354 (-4989 to -1666)	Reference	



# Ανασκόπηση μελετών μείωσης, διακοπής

RHEUMATOLOGY

26

doi:10.1093/rheumatology/kes002

Original article

Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review

Victoria Navarro-Compán<sup>1</sup>, Chamaida Plasencia-Rodríguez<sup>1</sup>, Eugenio de Miguel<sup>1</sup>, Alejandro Balsa<sup>2</sup>, Emilio Martín-Mola<sup>1</sup>, Daniel Senana-Mato<sup>2</sup> and Juan de Dios Cañete<sup>3</sup>

- 13 μελέτες από 763 αναφορές
- Λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα
- Μελέτες με ασθενές επίπεδο αποδείξεων

## Μηνύματα κλειδιά:

- Η βιβλιογραφία στρατηγικών διακοπής ή μείωσης στις ΑξΣΠΑ φτωχή και ασθενής
- Η διακοπή οδηγεί σε έξαρση στους περισσότερους
- Η μείωση είναι επιτυχής στη διατήρηση LDA

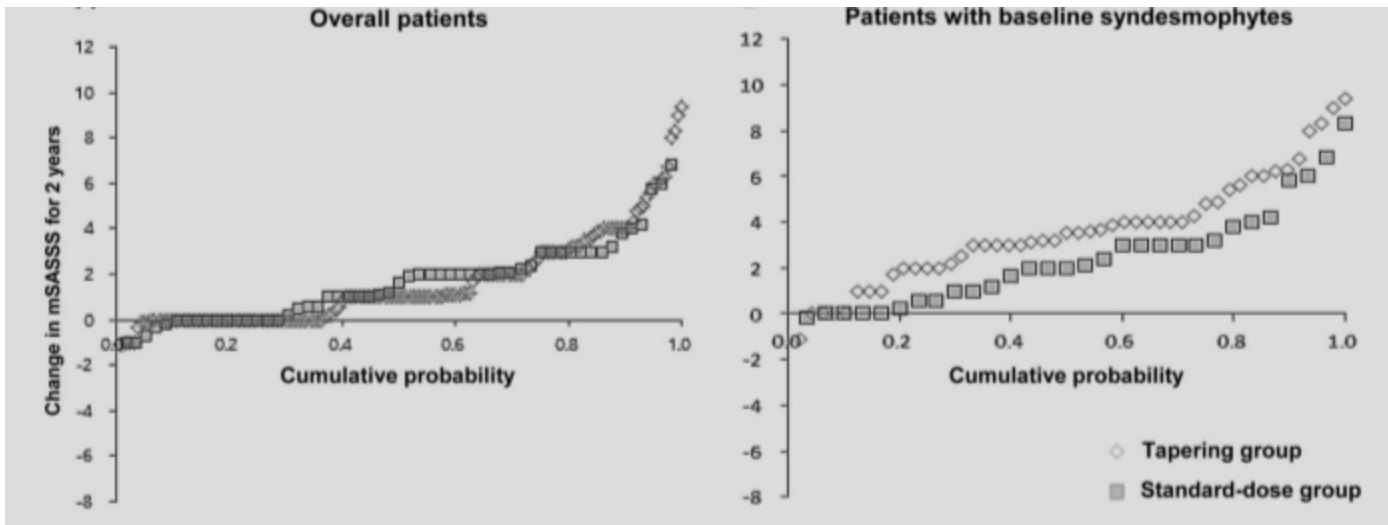
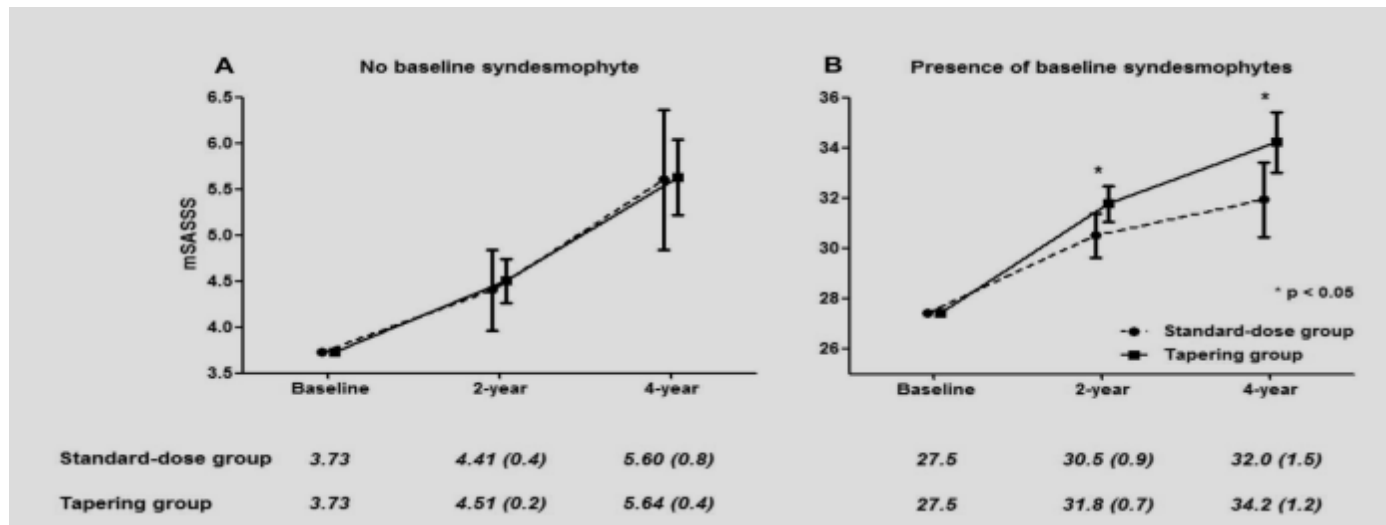
- 5 μελέτες διακοπής
  - 76-100% υποτροπή
  - Μέσος χρόνος παρακολούθησης 52 εβδ.
  - Μέσος χρόνος υποτροπής 16 εβδ.

- 8 μελέτες μείωσης δόσης
  - 53-100% LDA ή ύφεση (5 μελέτες)

RESEARCH ARTICLE  
**Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis**

Jun Won Park<sup>1</sup>, Hyun Mi Kwon<sup>1</sup>, Jin Kyun Park<sup>1</sup>, Ja-Young Choi<sup>2</sup>, Eun Bong Lee<sup>1</sup>, Yeong Wook Sohn<sup>1</sup>, Eun Youn Lee<sup>1\*</sup>

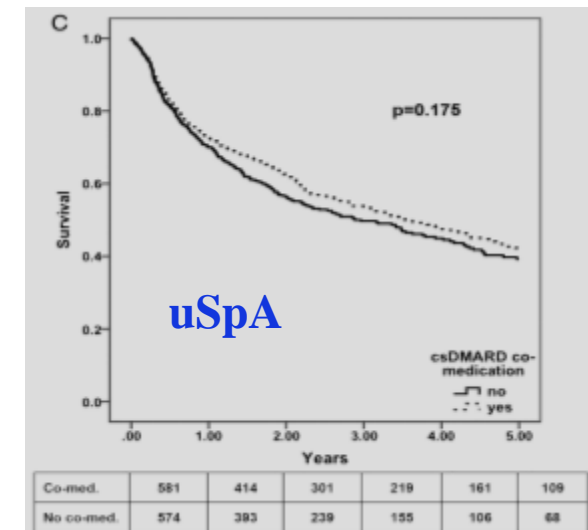
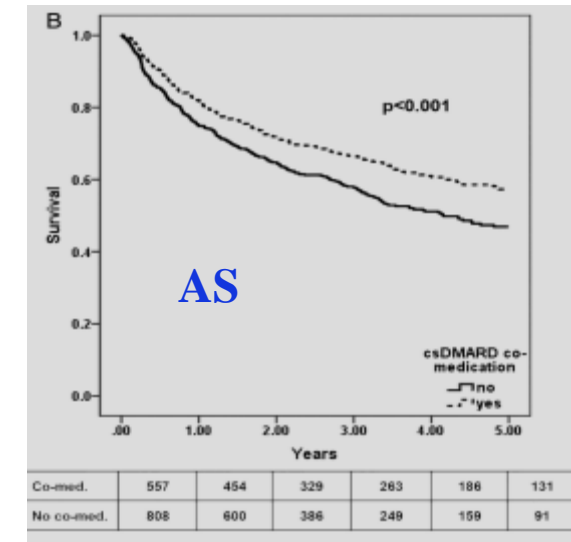
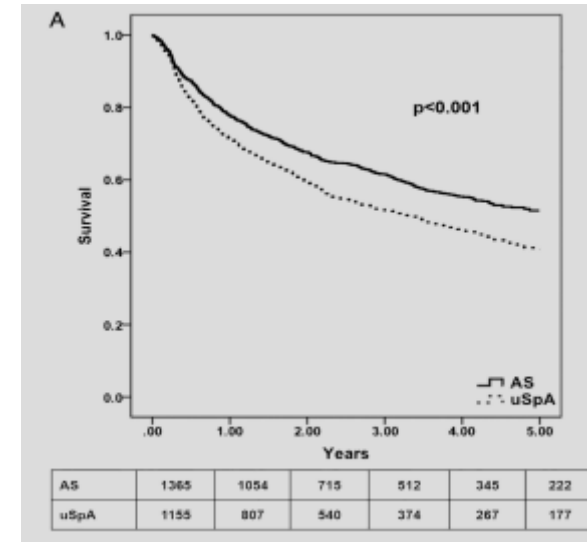
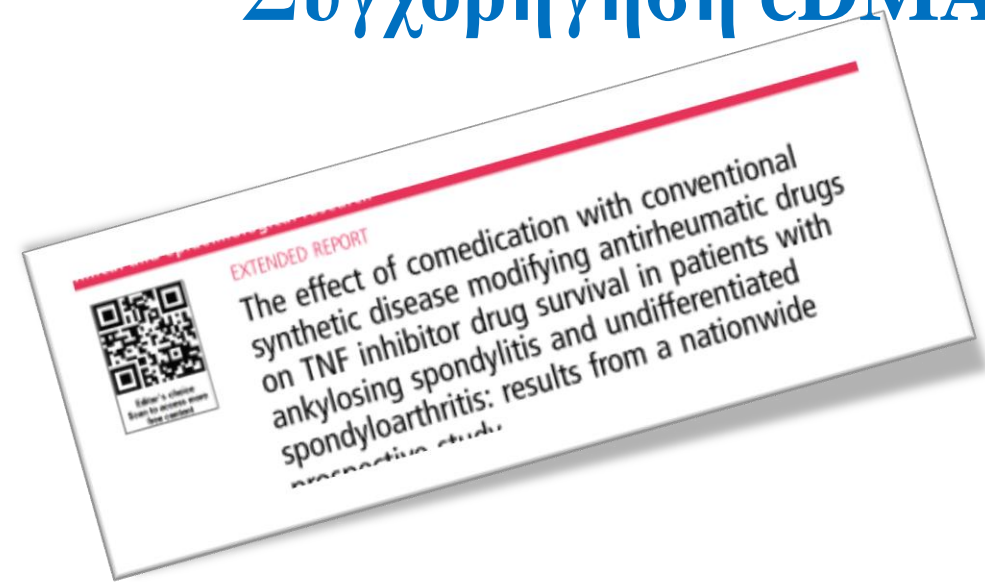
# Ακτινολογική εξέλιξη μετά την μείωση?



## Συμπέρασμα:

Η στρατηγική μείωσης της δόσης των TNFi is συνοδευτήκε από ταχεία ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ΑΣ και συνδεσμόφυτα στην έναρξη

# Συγχορήγηση csDMARDs με αντιTNFα σε ΑΣ και ΑδΣπΑ



## Εθνικό αρχείο Σουηδίας

1365 ΑΣ και 1155 Αδ. ΣπΑ 40.8% και 50.3% csDMARDs στην έναρξη

Ανάλυση χωρίς προσαρμογή: υψηλότερη επιβίωση TNFi μόνο σε AS + DMARDs ( $p < 0.001$ ) όχι σε uSpA ( $p = 0.175$ )

Πολυπαραγοντική ανάλυση: η συγχορήγηση csDMARDs σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση του anti-TNF τόσο στην AS (HR 0.71,  $p < 0.001$ ) όσο και στην uSpA (HR 0.82,  $p = 0.020$ )

# Συγχορήγηση csDMARDs με αντιTNFα

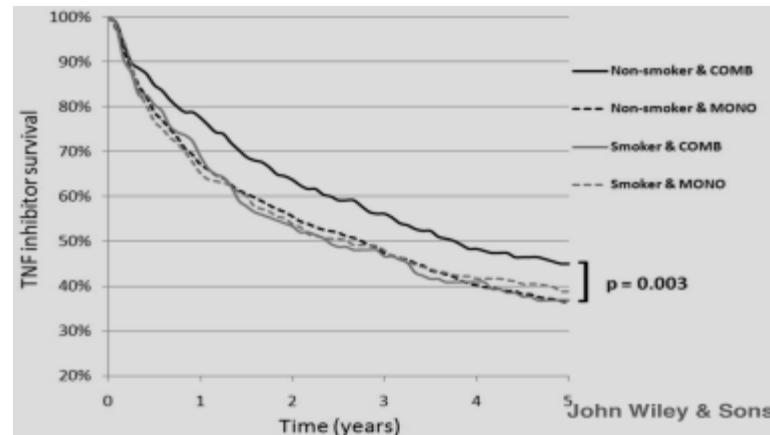
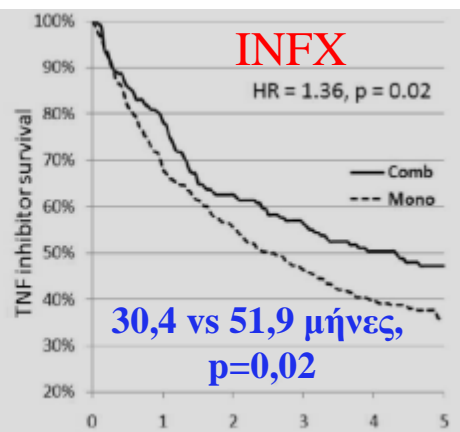
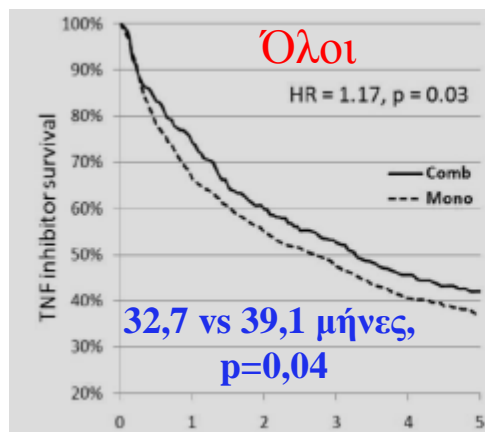
- 1214 ασθενείς με ΑξΣπΑ υπό αντι-TNFα
- 20,4% + csDMARDs

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY  
Vol. 56, No. 9, September 2014, pp 2140–2150  
DOI 10.1002/art.27001  
© 2014, American College of Rheumatology

The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis

	No.	BASDAI		No.	ASDAS-CRP	
		Monotherapy	Cootherapy		Monotherapy	Cootherapy
All treatment courses	1,928	-2.02	-2.00	1,967	-1.14	-1.12
Fulfilled ASAS criteria	1,215	-2.05	-2.15	1,248	-1.15	-1.21
Fulfilled modified New York criteria	1,042	-2.03	-2.10	1,093	-1.16	-1.20
Nonradiographic axial SpA	151	-1.98	-1.96	174	-1.09	-1.16
First TNFi	1,365	-2.15	-2.17	1,446	-1.22	-1.20
Infliximab-treated patients	503	-2.01	-2.08	514	-1.10	-1.19
Peripheral involvement	1,081	-2.01	-1.96	1,091	-1.13	-1.09
First TNFi and fulfilled modified New York criteria	738	-2.21	-2.29	792	-1.27	-1.28

**Συμπέρασμα:** Ο συνδυασμός βελτίωσε την επιβίωση του βιολογικού σε ασθενείς με ΑξΣπΑ ιδιαίτερα στην ομάδα του INF



# Κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ΑΣ υπό αντιTNFα

## Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and Risk of Malignant Lymphoma

A Cohort Study Based on Nationwide Prospectively Recorded Data From Sweden

K. Hellgren,<sup>1</sup> K. E. Smedby,<sup>1</sup> C. Backlin,<sup>2</sup> C. Sundstrom,<sup>2</sup> N. Feltelius,<sup>3</sup> J. K. Eriksson,<sup>1</sup>

Vol. 66, No. 5, May 2014, pp 1282-1290  
DOI: 10.1093/arthritis/ark659  
© 2014, American College of Rheumatology

- Swedish National Patient Registry
- 8.707 ασθενείς με AS
- 1.908 υπό anti-TNF-α
- Έλεγχος με 5X άμεσα συγκρίσιμο πληθυσμό
- AS: κίνδυνος (HR) ανάπτυξης λεμφώματος vs γενικό πληθυσμό 0.9 (95% CI: 0.5-1.6) (14 λεμφώματα)
- Χωρίς ουσιαστική διαφορά μεταξύ ασθενών αντι-TNF-α + ή -

	No. of lymphomas among AS patients/no. of lymphomas among general population	HR (95% CI)
Overall	14/75	0.9 (0.5-1.6)
Stratified by sex		
Female	2/18	0.5 (0.1-2.3)
Male	12/57	1.0 (0.5-1.8)
Stratified by age at start of followup		
18-49 years	2/21	0.4 (0.1-1.9)
50-74 years	11/51	1.2 (0.5-2.0)
≥75 years	1/3	1.5 (0.2-15)
Stratified by calendar period at start of followup		
2001-2004	12/65	0.9 (0.5-1.6)
2005-2010	2/10	1.0 (0.2-4.4)
Stratified by duration of followup		
≤1 year	3/13	1.1 (0.3-3.1)
>1 year	11/62	0.8 (0.5-1.6)
Ever RA diagnosis excluded†	11/75	0.8 (0.4-1.5)

**Συμπερασματικά οι αντι-TNF-α αναστολείς ΔΕΝ επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος σε ΑξΣΠΑ**

## EXTENDED REPORT

## Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers

Karin Hellgren,<sup>1,2</sup> Lene Dreyer,<sup>3,4</sup> Elizabeth V Arkema,<sup>2</sup> Bente Glimborg,<sup>3,4</sup>  
 Lennart T H Jacobsson,<sup>5</sup> Lars-Erik Kristensen,<sup>4,6</sup> Nils Feltelius,<sup>1,7</sup>  
 Merete Lund Hetland,<sup>8,9</sup> Johan Askling,<sup>1,2</sup> For the ARTIS Study Group, For the  
 DANBIO Study Group

# Αντι TNFα και κακοήθειες

- Ασθενείς με ΣπΑ TNFi + : 8703 147 ca RR vs TnFi- 0.8 (95% CI 0.7-1.0)
- Ασθενείς με ΣπΑ TnFi- : 28,164 1188 ca RR 1.1 (95% CI 1.0 - 1.2)
- Σουηδοί προσαρμοσμένος πληθυσμός = 131 687
- Σύνδεση με S&DCR

RR θέσης : Προστάτη	0.5 (95% CI 0.3 - 0.8)
Πνεύμονα	0.6 (95% CI 0.3 - 1.3)
Εντέρου	1.0 (95% CI 0.5 - 2.0)
Μαστού	1.3 (95% CI 0.9 - 2.0)
Λέμφωμα	0.8 (95% CI 0.4 - 1.8)
Μελάνωμα	1.4 (95% CI 0.7 - 2.6)

**Συμπέρασμα:** Σε ασθενείς με ΣπΑ, η θεραπεία με TNFi δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, ούτε συνολικά ούτε με τους 6 πιο συχνούς τύπους καρκίνου

# Λοιμώξεις σε ΑξΣπα υπό αντιTNFa

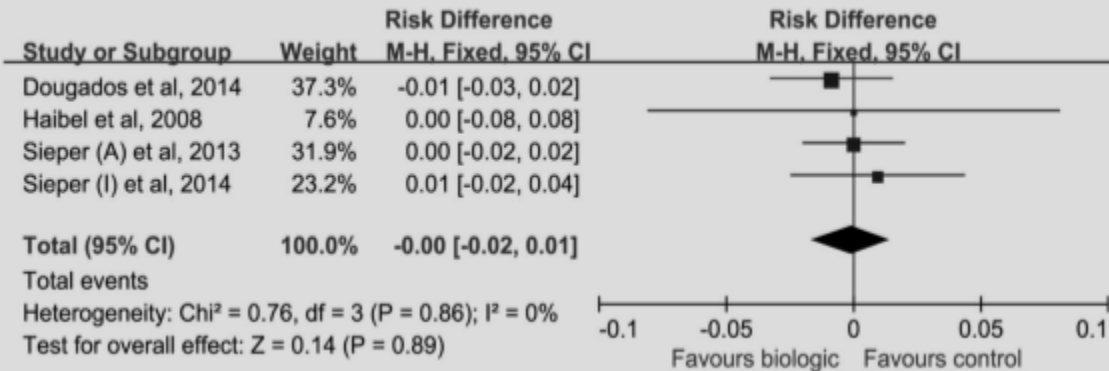
Clinical Rheumatology  
<https://doi.org/10.1007/s10067-017-3966-1>

ORIGINAL ARTICLE

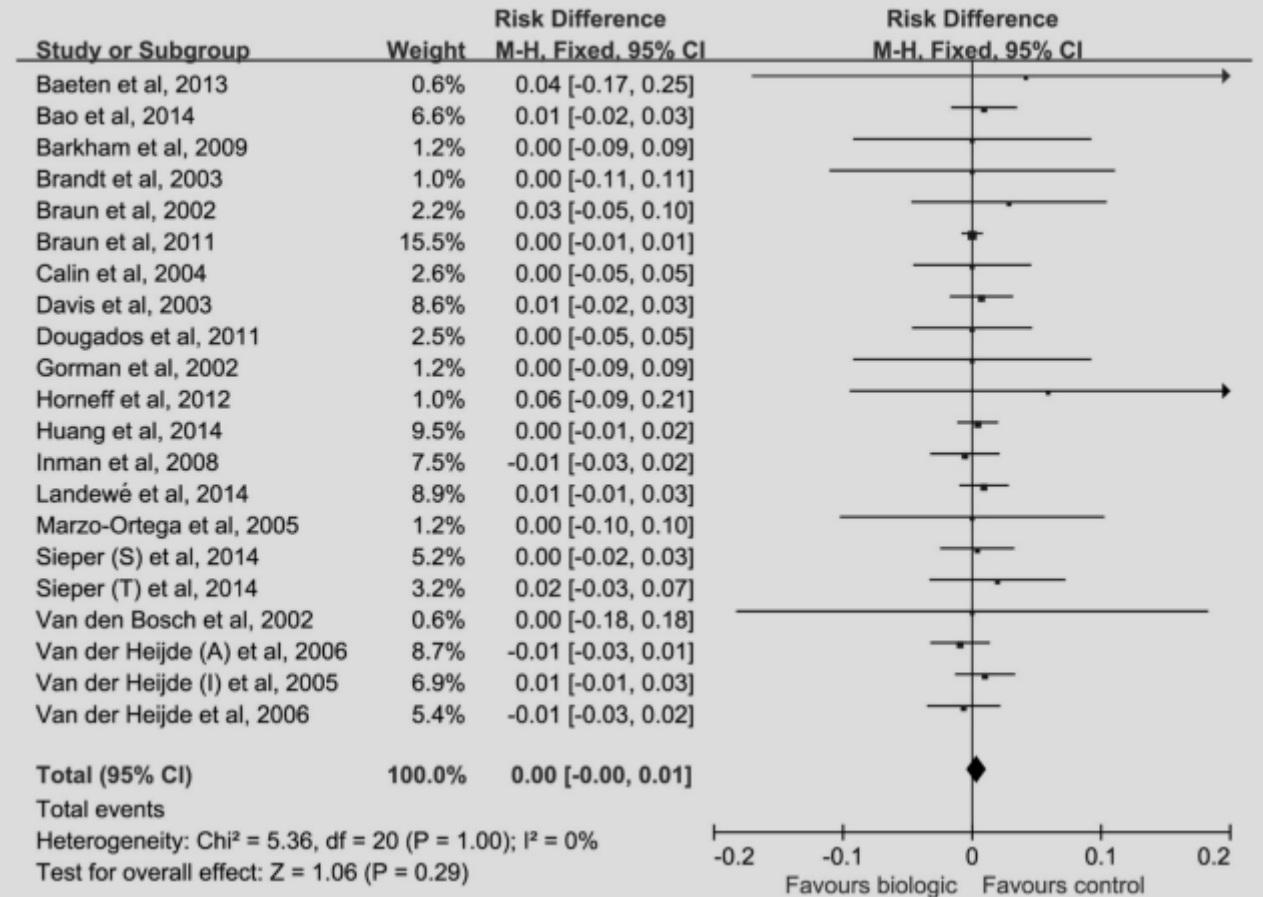
Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis

Sen Wang<sup>1</sup> · Qian He<sup>1</sup> · Zongwen Shuai<sup>1</sup>

## B. Patients with nr-axSpA



## A. Patients with AS



Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά (μόνο ελάχιστη αριθμητική) στις σοβαρές λοιμώξεις μεταξύ ασθενών υπό βιολογικό με ΑξΣπα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου  
Δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ των διαφόρων βιολογικών  
Δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ ασθενών με AS ή nr-axSpA

## Θετικοποίηση ελέγχου TB από αντιTNFα

70 ασθενείς (PA, SpA κα) με αρχικό έλεγχο για TB (-) (TST, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT), α/α θώρακα) επανελέγχθησαν σε 1 χρόνο μετά αντι-TNF-α αγωγή

**20 (29%) παρουσίασαν αλλαγή σε κάποια από τις μεθόδους:**

TST σε 9 (13%),

T-SPOT.TB σε 7 (10%) και

QFT-GIT σε 5 (7%)

Μόνο 1 + σε 2 μεθόδους

Infliximab: μειωμένη συχνότητα θετικοποίησης

0 TB

40% ισονιαζίδη





# Αλλαγές αντιTNFa

## Η πιο συχνή αιτία αλλαγής αναστολέα TNF:

- Αναποτελεσματικότητα 14% - 68%,
- Απώλεια αποτελεσματικότητας 13% - 61%,
- ΑΕ/δυσανοχή 13% - 57

## Ενδείκτες απάντησης σε TNF-naïve

- HLA-B27 +,
- Ενθεσίτιδα -,
- Ηλικία  $\leq 40$ ,  $\uparrow$  C-reactive protein
- Καλή λειτουργική κατάσταση
- Μικρότερη διάρκεια νόσου

## Παράγοντες επιβίωσης φαρμάκου:

- Ανδρικό φύλο
- Περιφερική αρθρίτιδα

## Κοινά χαρακτηριστικά ασθενών που χρειάστηκαν αλλαγή του TNFi:

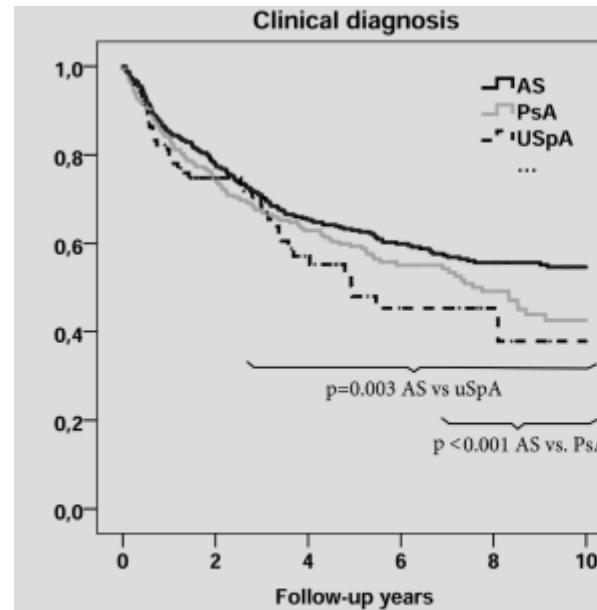
- Γυναικείο φύλο
- Μεγάλη ηλικία
- Βαριά νόσος
- Μεγαλύτερη επιβάρυνση συμπτωμάτων
- Υψηλή ΤΚΕ
- Πλήρης αγκύλωση
- Ενθεσίτιδα

## Ρυθμός επιβίωσης φαρμάκου χαμηλότερος στη διαιτία για:

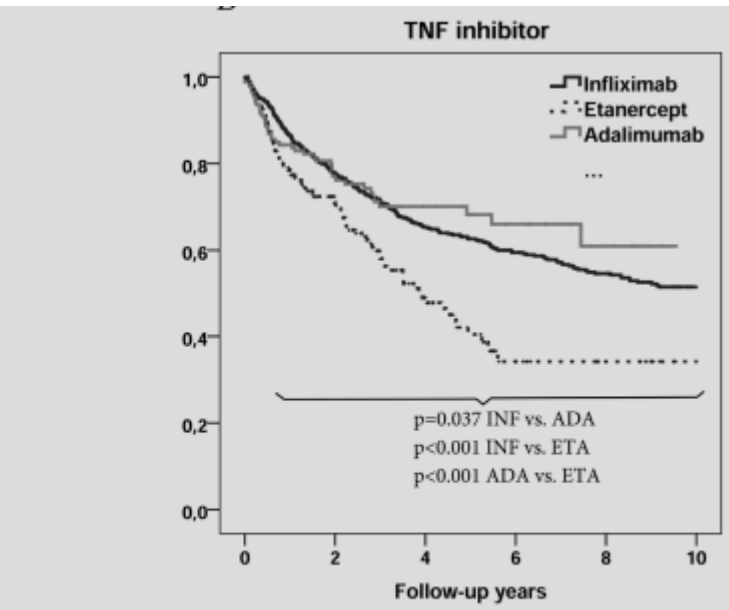
- 2° TNF i 47% - 72% vs 1° 58% - 75%
- 3° TNF i 49% στη διαιτία

**Comparative Analysis and Predictors of 10-year Tumor Necrosis Factor Inhibitors Drug Survival in Patients with Spondyloarthritis: First-year Response Predicts Longterm Drug Persistence**

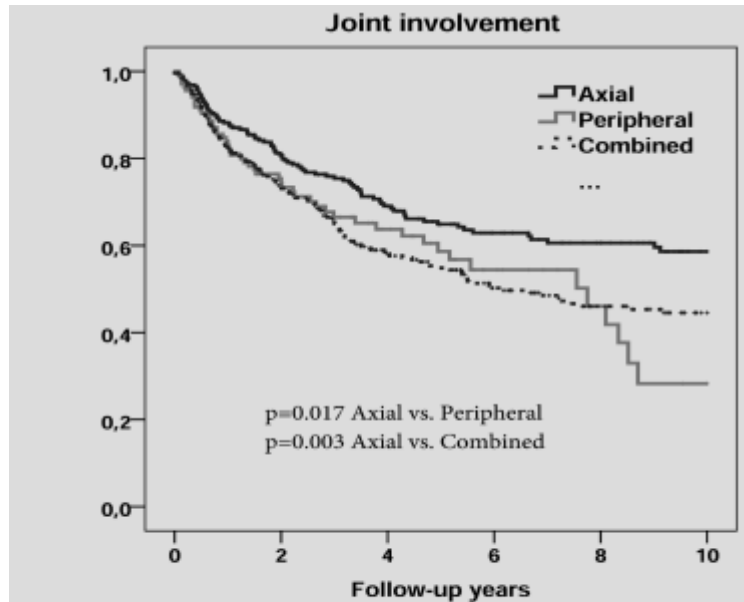
Irini D. Flouri, Theodora E. Markatseli, Kyriaki A. Boki, Ioannis Papadopoulos, Fotini N. Skopouli, Paraskevi V. Voulgari, Loukas Settas, Dimitrios Zisopoulos, Alexios Iliopoulos, Pierre Geborek, Alexandros A. Drosos, Dimitrios T. Boumpas and Prodromos Sidiropoulos



AS	561	342	226	169	128	92
PsA	375	219	132	72	51	25
uSpA	108	55	31	15	6	2



INF	655	434	313	226	172	119
ETA	200	102	42	12	8	3
ADA	184	86	41	24	10	-



Axial	292	188	125	87	70	46
Peripheral	140	73	43	19	11	5
Combined	361	209	130	91	69	50

2004–2014

Διακοπή θεραπείας 404/1077 (37.5%)

10ετής επιβίωση του TNFi 49%

Υψηλότερη επιβίωση: AS, μόνο αξονική προσβολή

Προγνωστικοί παράγοντες καλύτερης επιβίωσης: Άνδρες, MTX, αξονική προσβολή η απουσία περιφερικής αρθρίτιδας, χορήγηση mab

Σε ΑξΣπΑ ή ΠΑ: **επίτευξη μέγιστης απόκρισης το 1<sup>ο</sup> έτος ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για διατήρηση της αγωγής**

# Κύηση, Γαλουχία, Πατρότητα αντιTNFα



	Compatible peri-conception	Compatible with first trimester	Compatible with second/third trimester	Compatible with breastfeeding	Compatible with paternal exposure
Anti-TNF					
Infliximab	Yes	Yes	Stop at 16 weeks	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>a</sup>
Etanercept	Yes	Yes	Second but not third	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>a</sup>
Adalimumab	Yes	Yes	Second but not third	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>a</sup>
Certolizumab	Yes	Yes	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>a</sup>	No data
Golimumab	No data	No data	No data	No data	No data

EXTENDED REPORT

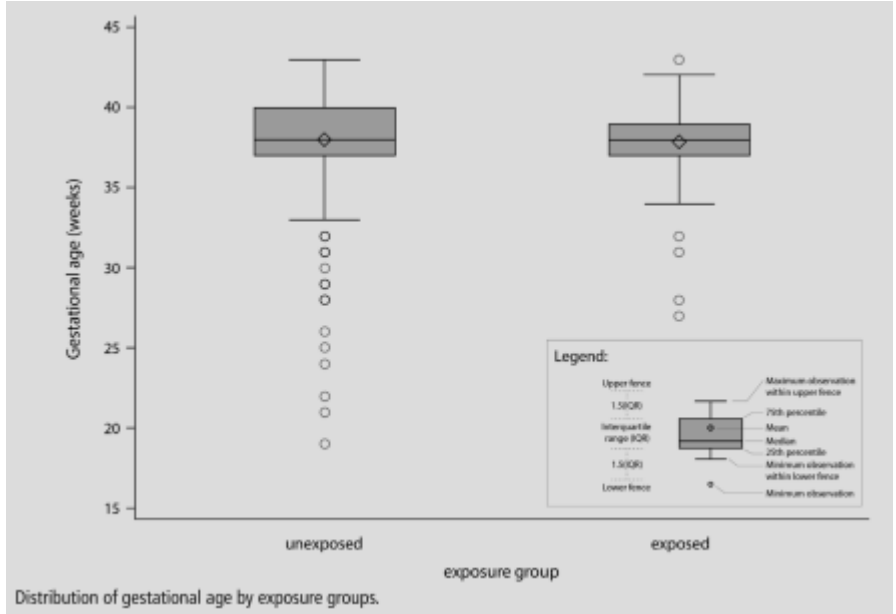
Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study

Nicole W Tsao,<sup>1,2</sup> Eric C Sayre,<sup>2</sup> Gillian Hanley,<sup>3</sup> Mohsen Sadatsafavi,<sup>1,4</sup> Larry D Lynd,<sup>1</sup> Carlo A Marra,<sup>5</sup> Marv A De Vera<sup>1,2</sup>

# Επίπτωση αντιTNFα σε διάρκεια Κύησης, βάρος νεογνού

**Table 2** Proportion of pregnancies ending in preterm delivery or SGA births based on exposure group and timing of biologic exposure

	Preterm delivery		SGA	
	Biologic exposed	Biologic unexposed	Biologic exposed	Biologic unexposed
Overall	21/120 (18%)	95/600 (16%)	11/120 (9%)	60/600 (10%)
Preconception*	20/114 (18%)	96/606 (16%)	11/114 (10%)	60/606 (10%)
First trimester	18/96 (19%)	98/624 (16%)	9/96 (9.4%)	62/624 (10%)
Second trimester	12/55 (22%)	104/665 (16%)	5/55 (9.1%)	66/665 (10%)
Third trimester	12/57 (21%)	104/663 (16%)	5/57 (8.8%)	66/663 (1%)
Unadjusted OR (95% CI)	1.64 (1.02 to 2.63)		1.34 (0.72 to 2.51)	
Model 1 OR (95% CI)†	1.13 (0.67 to 1.90)		0.91 (0.46 to 1.78)	
Model 2 OR (95% CI)‡	1.21 (0.74 to 2.00)		1.00 (0.53 to 1.92)	
Model 3 OR (95% CI)§	0.96 (0.56 to 1.64)		1.03 (0.53 to 2.01)	
Model 4 OR (95% CI)¶	0.94 (0.56 to 1.55)		1.03 (0.56 to 1.90)	



Η χρήση βιολογικών πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης ΔΕΝ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή γεννήσεις νεογνών μικρών (σε βάρος) για την ηλικία κύησης (SGA)

Μη-προσαρμοσμένη ανάλυση:  
 OR πρόωρου τοκετού: 1.64 (95% CI 1.02 - 2.63)  
 SGA 1.34 (95% CI 0.72 -2.51)  
 Αντιστοίχιση με περιπτώσεις εγκυμοσύνης χωρίς έκθεση σε βιολογικό, OR 1.13 (95% CI 0.67 - 1.90) και 0.91 (95% CI 0.46 - 1.78)

# Μεταφορά μέσω πλακούντα αντιTNFα Certolizumab

Clinical and epidemiological research

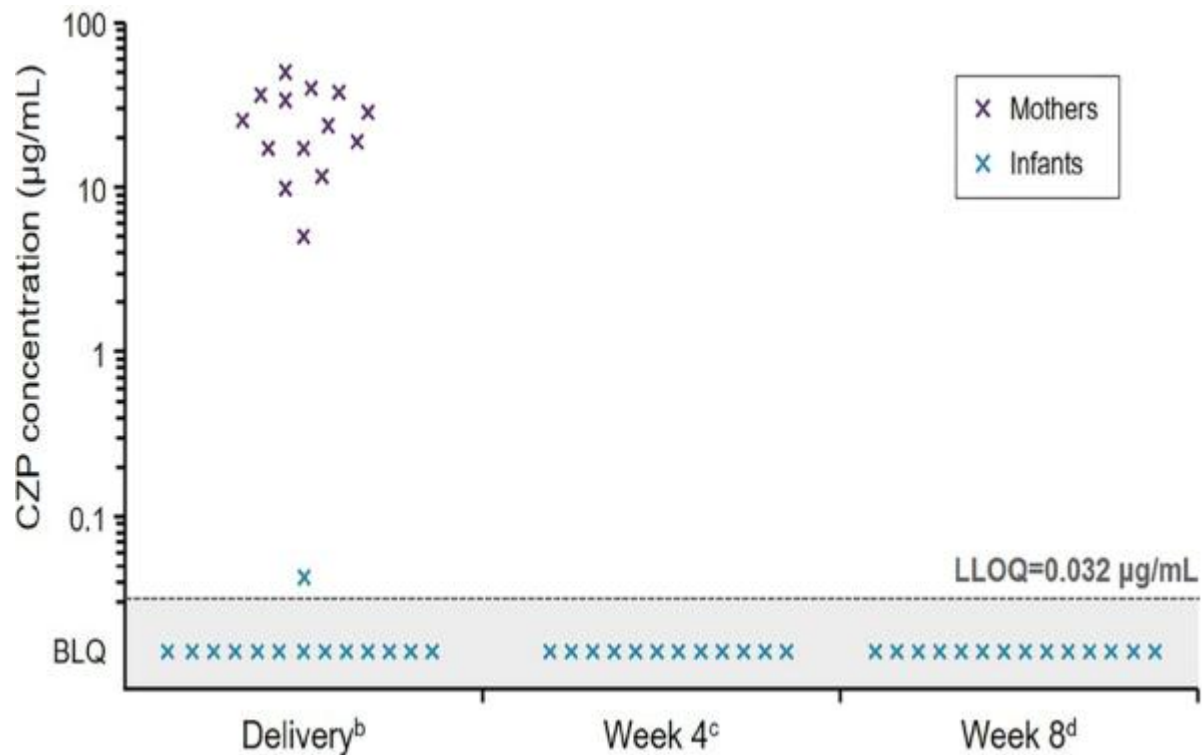


OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study

Xavier Mariette,<sup>1</sup> Frauke Förger,<sup>2</sup> Bincy Abraham,<sup>3</sup> Ann D Flynn,<sup>4</sup> Anna Moltó,<sup>5</sup> René-Marc Flipo,<sup>6</sup> Astrid van Tubergen,<sup>7</sup> Laura Shaughnessy,<sup>8</sup> Jeff Simpson,<sup>8</sup> Marie Teil,<sup>9</sup> Eric Helmer,<sup>10</sup> Maggie Wang,<sup>8</sup> Eliza F Chakravarty<sup>11</sup>



**Συμπέρασμα:** Δεν διαπιστώθηκε ελάχιστη διαπλακουντιακή μεταφορά του CZP από μητέρες σε παιδιά, που υποδηλώνει απουσία ενδομήτριας έκθεσης του εμβρύου κατά τη διάρκεια του 3 τριμήνου.



## Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study

Megan EB Clowse,<sup>1</sup> Frauke Förger,<sup>2</sup> Caroline Hwang,<sup>3</sup> John Thorp,<sup>4</sup> Radboud JEM Dolhain,<sup>5</sup> Astrid van Tubergen,<sup>6</sup> Laura Shaughnessy,<sup>7</sup> Jeff Simpson,<sup>7</sup> Marie Teil,<sup>8</sup> Nathalie Toubanc,<sup>9</sup> Maggie Wang,<sup>7</sup> Thomas W Hale<sup>10</sup>Γαλουχία αντιTNFα  
Certolizumab

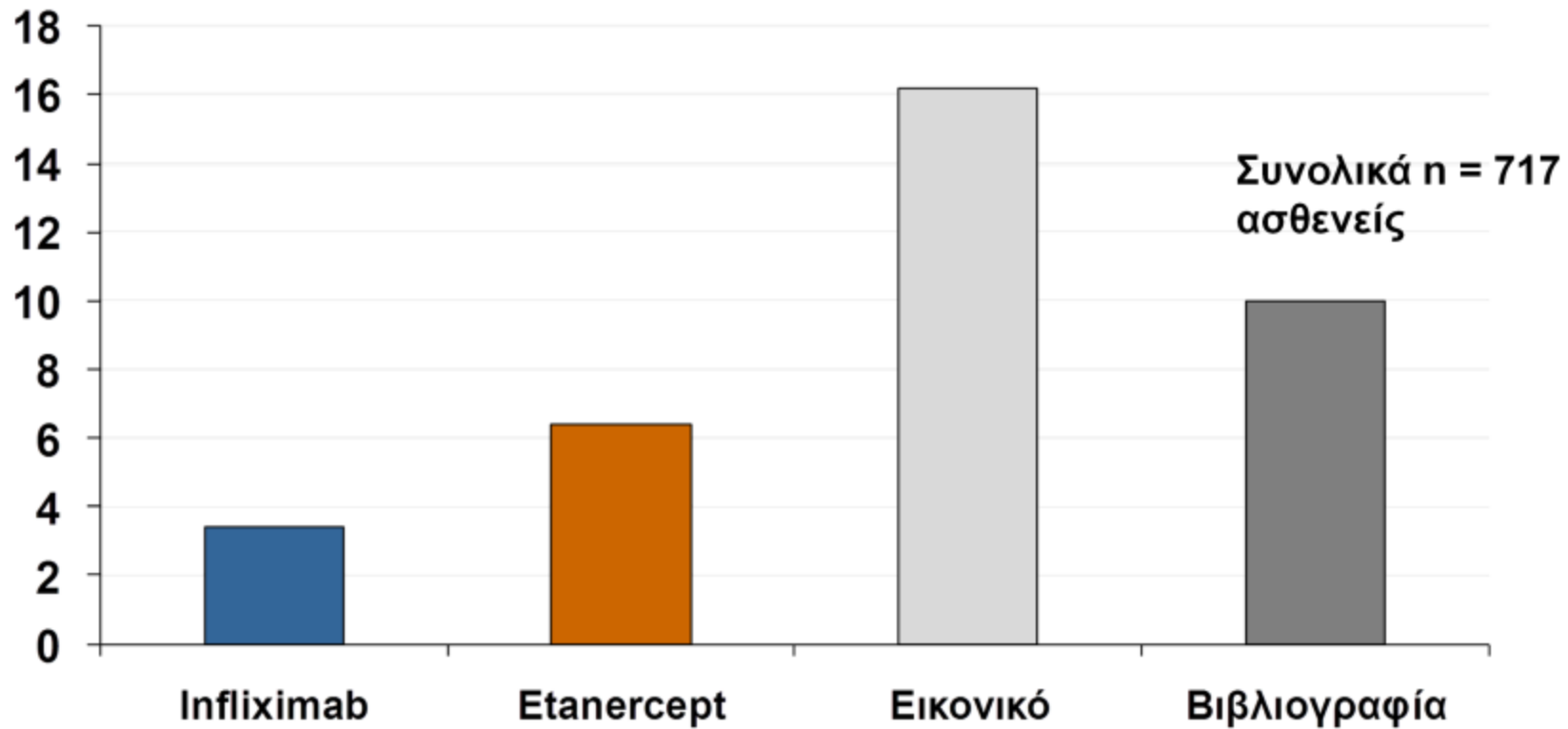
Table 2 Concentrations of CZP (µg/mL) in breast milk after administration of CZP dose in mothers

Mother number	Relative time (days)								
	0	2	4	6	8	10	12	14	28
17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	–
13	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	–
14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	–
7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.035	BLQ	BLQ	–
6	BLQ	BLQ	0.044	0.048	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	–
8	BLQ	BLQ	0.035	0.034	0.043	BLQ	BLQ	BLQ	–
10	BLQ	BLQ	BLQ	0.033	0.042	0.042	BLQ	BLQ	–
12	BLQ	BLQ	0.034	0.037	0.033	BLQ	BLQ	BLQ	–
2	BLQ	BLQ	0.035	0.037	0.041	BLQ	0.043	BLQ	–
11	BLQ	BLQ	0.051	0.038	0.042	BLQ	0.033	BLQ	–
15	BLQ	BLQ	0.041	0.034	0.033	BLQ	0.037	BLQ	–
16	0.040	0.033	0.036	0.037	0.043	BLQ	BLQ	BLQ	–
3	BLQ	0.032	0.049	0.053	0.037	0.037	0.033	0.033	–
9	0.039	0.040	0.047	0.045	0.042	0.043	0.038	0.035	–
1	0.057	0.051	0.066	0.065	0.062	0.056	0.052	0.041	–
5	0.056	0.069	0.074	0.076	0.076	0.069	0.069	0.060	–

**Συμπέρασμα:** Όταν ήταν μετρήσιμη, η συγκέντρωση του CZP ήταν <3x LLOQ (<1% συγκέντρωσης πλάσματος υπό θεραπευτικές δόσεις), υποδηλώνοντας ελάχιστη/μηδενική μεταφορά του CZP από το πλάσμα στο μητρικό γάλα.

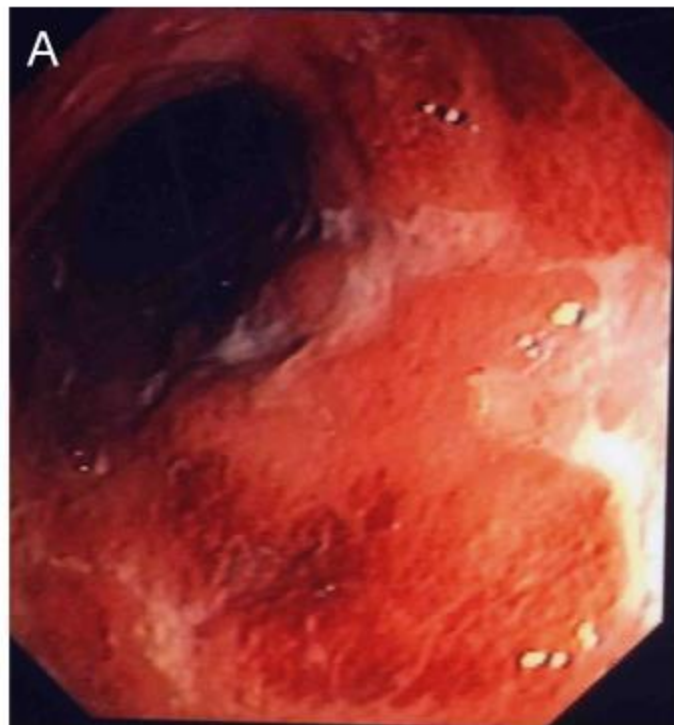
# Μειωμένη επίπτωση οξείας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με ΑΣ και αντι-TNF θεραπεία

Επίπτωση οξείας ραγοειδίτιδας/100 χρόνια ασθενών



# Αποτελεσματικότητα θεραπείας με αντι-TNF $\alpha$ στη χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Ειλεοκολονοσκόπηση σε ασθενή με νόσο του Crohn



A : πριν από θεραπεία με αντι-TNF: κολίτιδα και έλκη

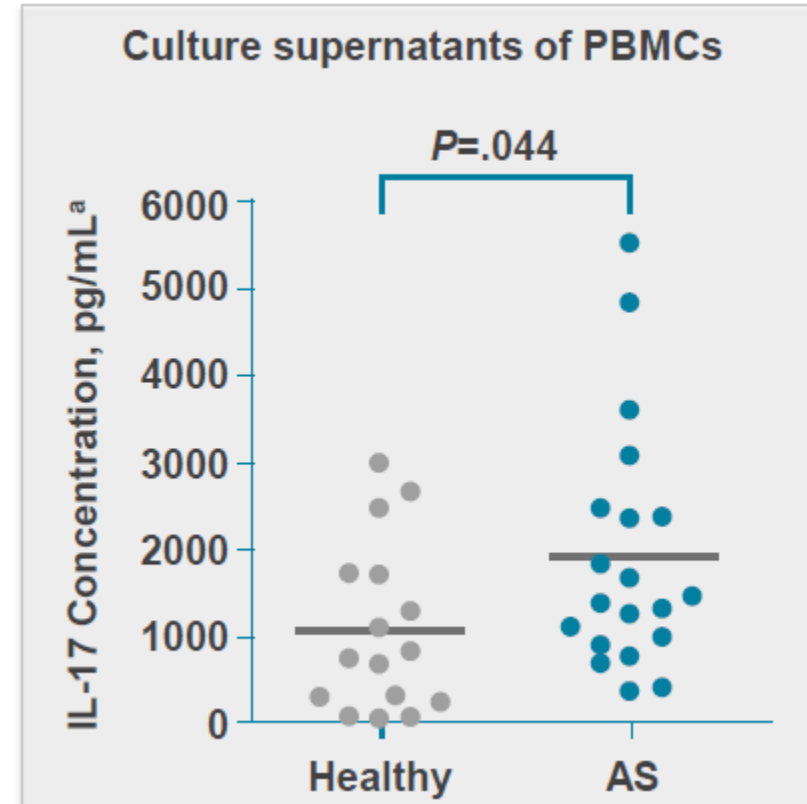
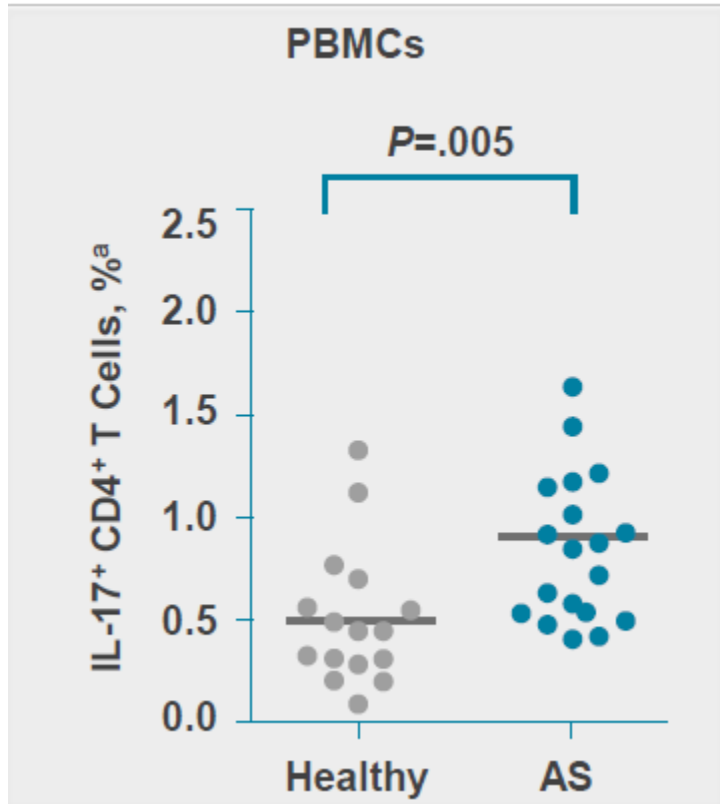
B : μετά από θεραπεία με infliximab: φυσιολογικά ευρήματα





**KEEP  
CALM  
THERE IS A  
NEW KID  
IN TOWN**

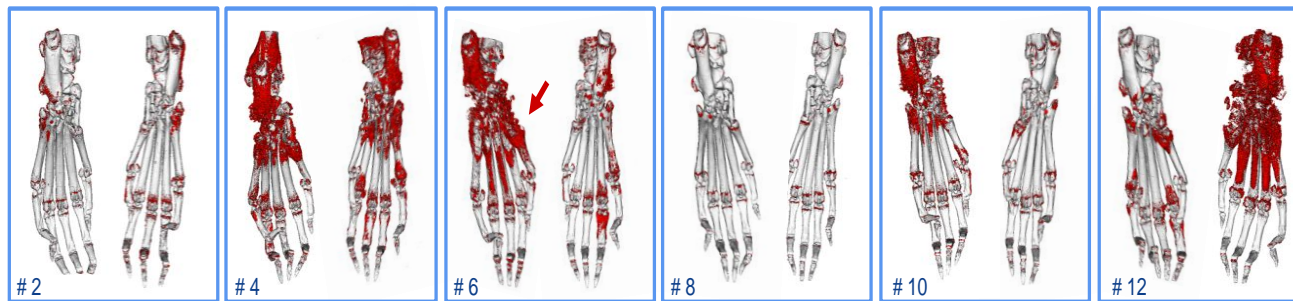
# Αυξημένα επίπεδα κυττάρων που εκφράζουν IL-17 στους ασθενείς με ΑΣ



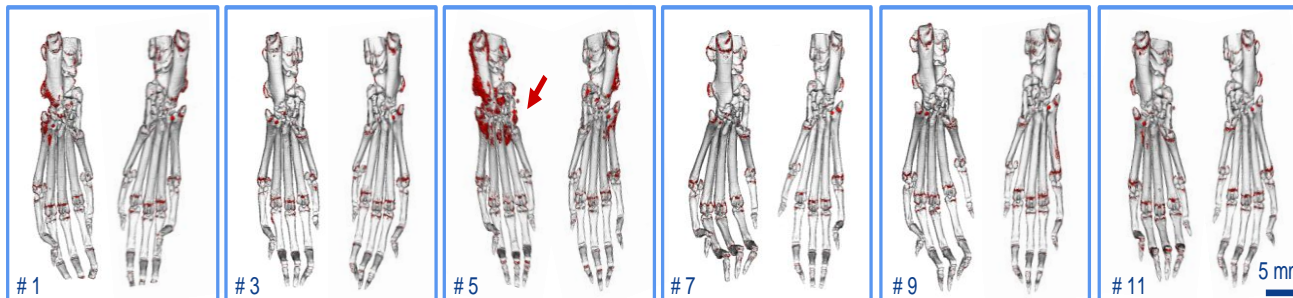
# Θεραπεία με αντι-IL-17<sup>A</sup>: μείωση σχηματισμού νέου οστού σε πειραματικό μοντέλο για ΣΠΑ

Micro-CT

IgG2a

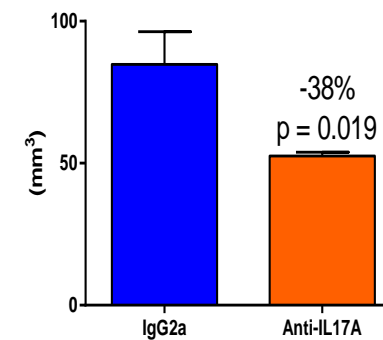


Anti-IL17A



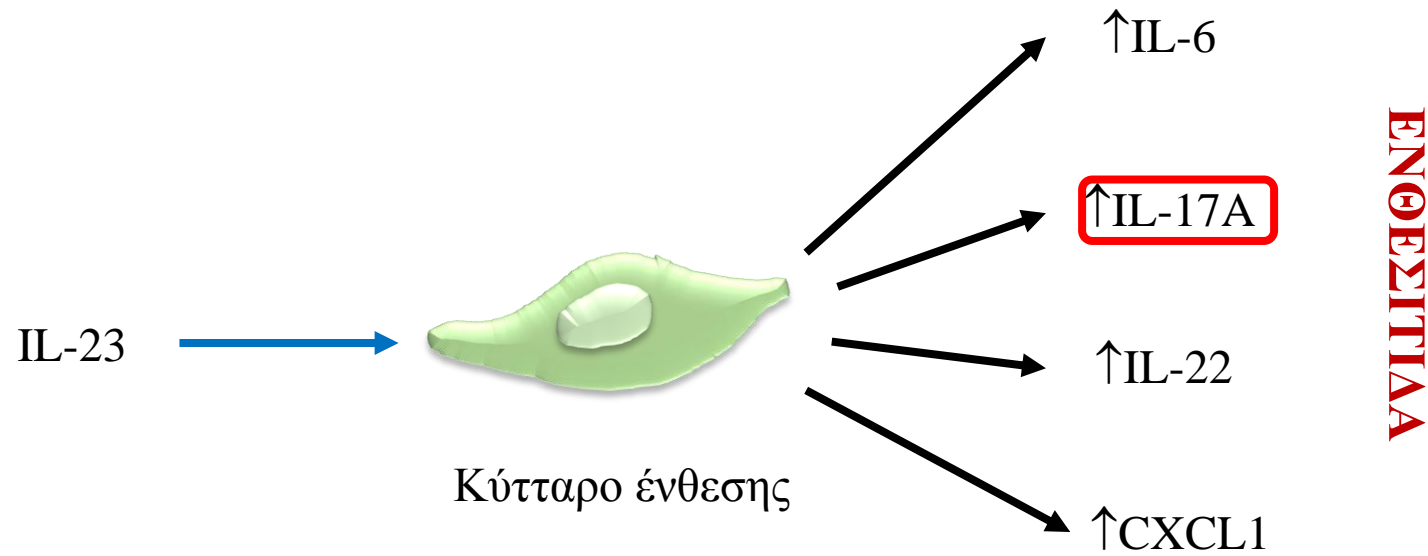
Low density newly formed bone (400-750 mg HA/ccm)

Mean low density total bone volume per foot (400-750 mgHA/ccm)



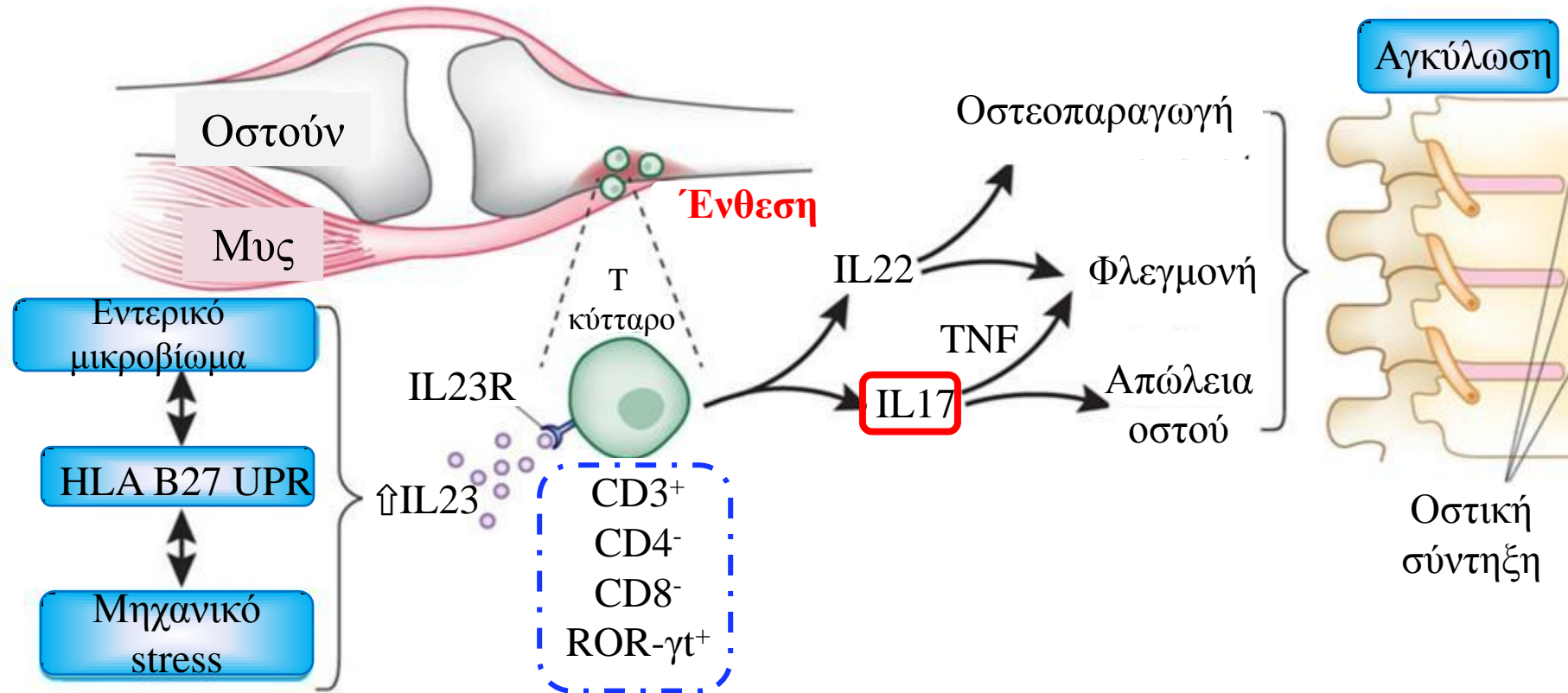
Significantly less new bone formation in anti-IL-17A treated rats.

# Η IL-17A σχετίζεται με ενθεσίτιδα στις ΣπΑ



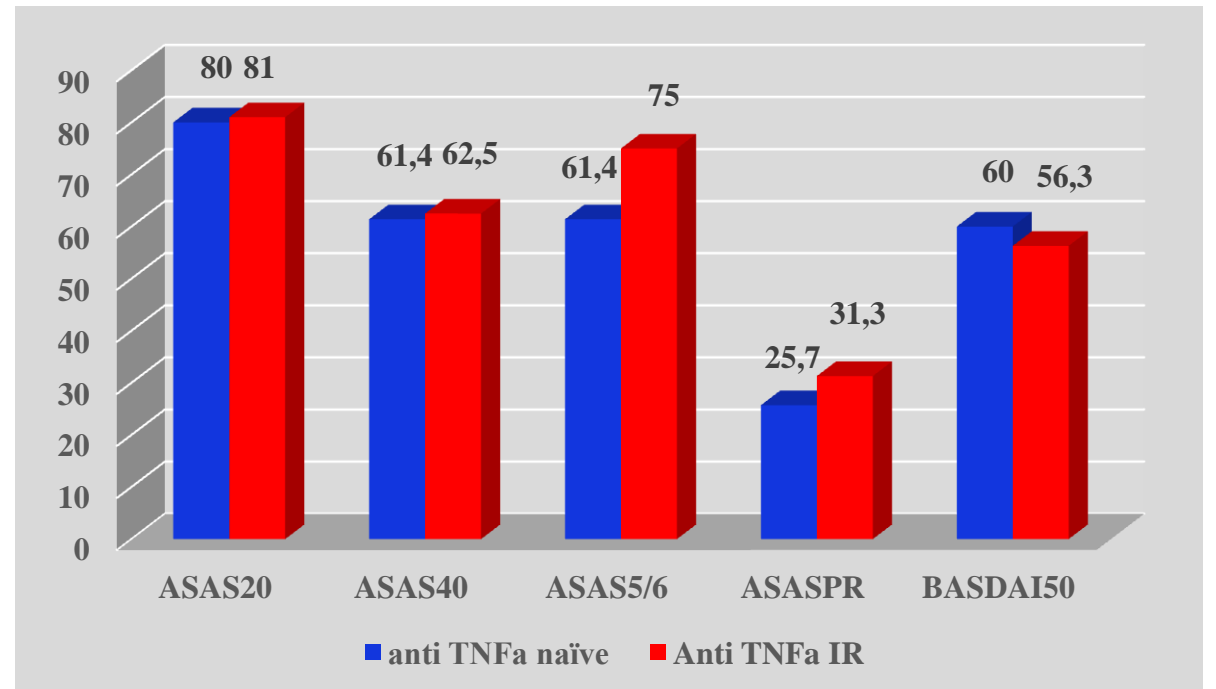
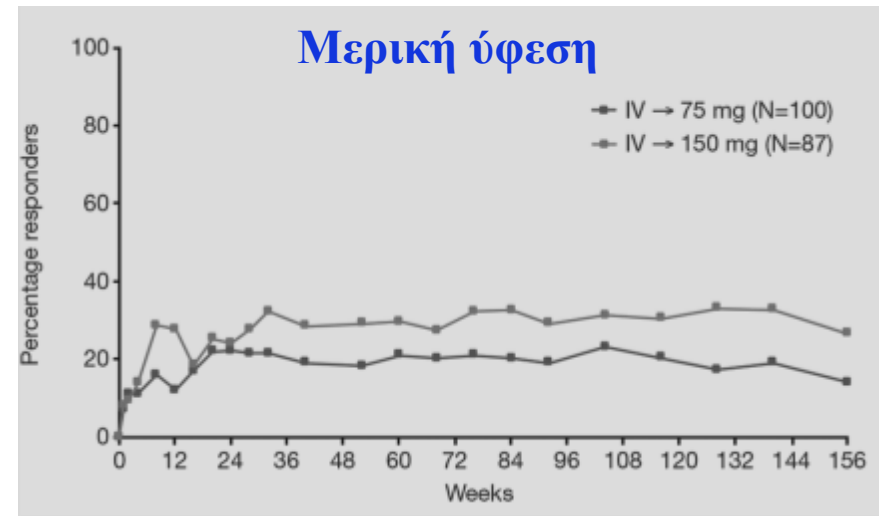
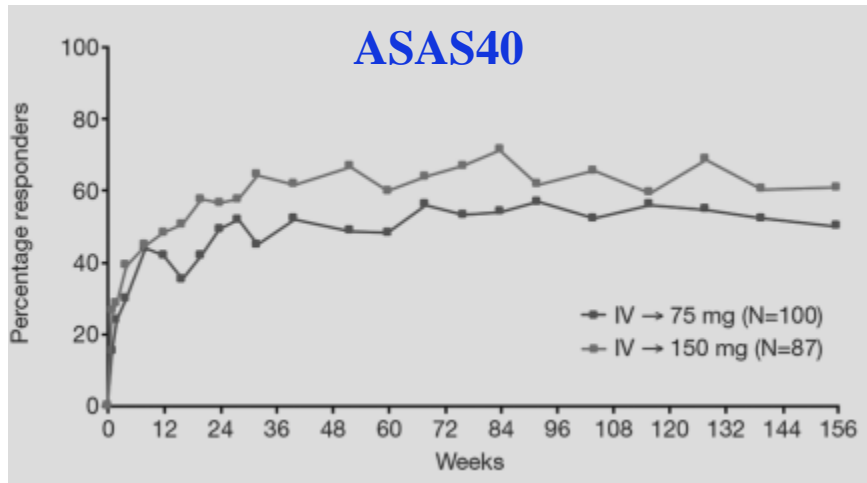
- Η IL-17A ρυθμίζεται στα κύτταρα της ένθεσης από την IL-23<sup>1</sup>
- Υψηλά επίπεδα ορού IL-17 συσχετίζονται με ενθεσίτιδα σε ασθενείς με ΣπΑ<sup>2</sup>

# Επεξήγηση ενθεσίτιδας, οστεοπαραγωγής και διαβρώσεων στις ΣΠΑ καθοδηγούμενης από IL-23/17 και T κύτταρα των ενθέσεων



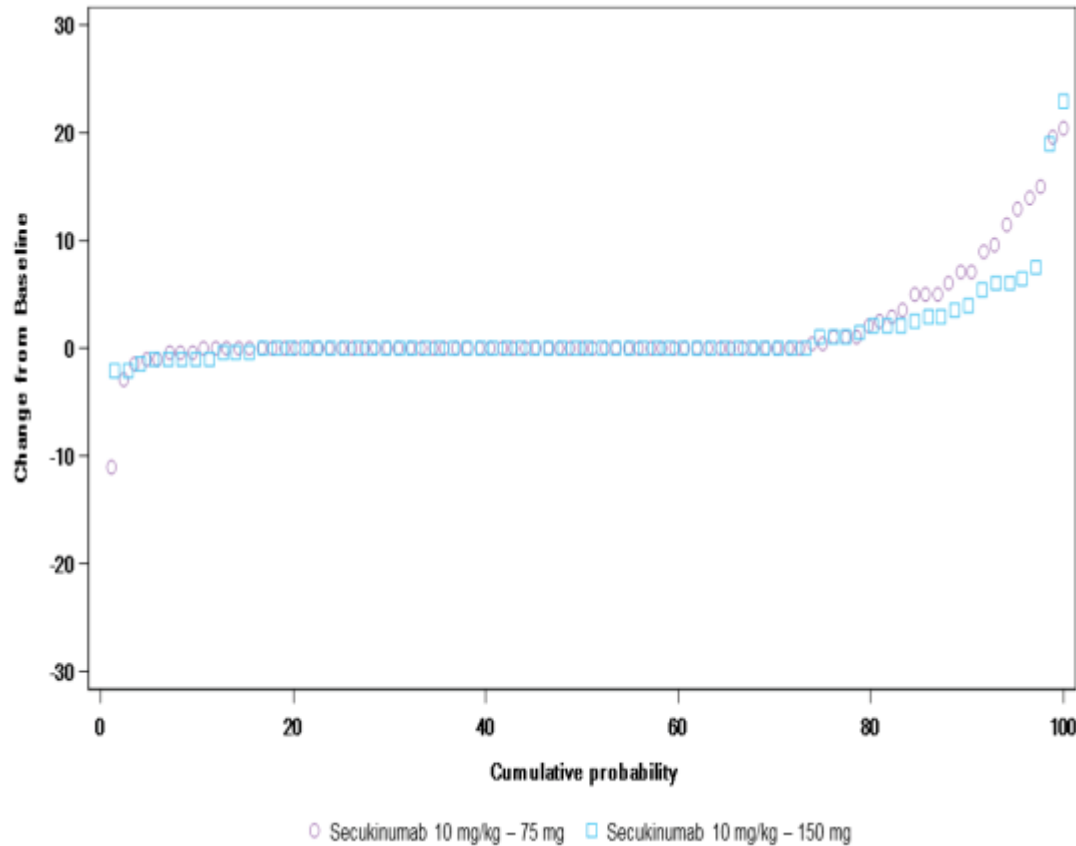
**Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial**

X. Baraliakos<sup>1</sup>, A.J. Kivitz<sup>2</sup>, A.A. Deodhar<sup>3</sup>, J. Braun<sup>1</sup>, J.C. Wei<sup>4</sup>, E.M. Delicha<sup>5</sup>, Z. Talloczy<sup>6</sup>, B. Porter<sup>6</sup>, for the MEASURE 1 study group



ABSTRACT NUMBER: 3L

## Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis



## Ακτινολογική μεταβολή από έναρξη

Καμιά σε 73% (mSASSS μεταβολή  $\leq 0$ ) και

79% (mSASSS μεταβολή από έναρξη  $< 2$ ) στις 208 εβδ.

## Μέσες mSASSS μεταβολές την 208<sup>η</sup> εβδ αριθμητικά περισσότερες σε:

♂ vs ♀,

↑ hsCRP έναρξης vs κφ,

Συνδεσμοφυτα + vs - στην έναρξη

## ΑΕ (Προσαρμοσμένος ρυθμός στην έκθεση)

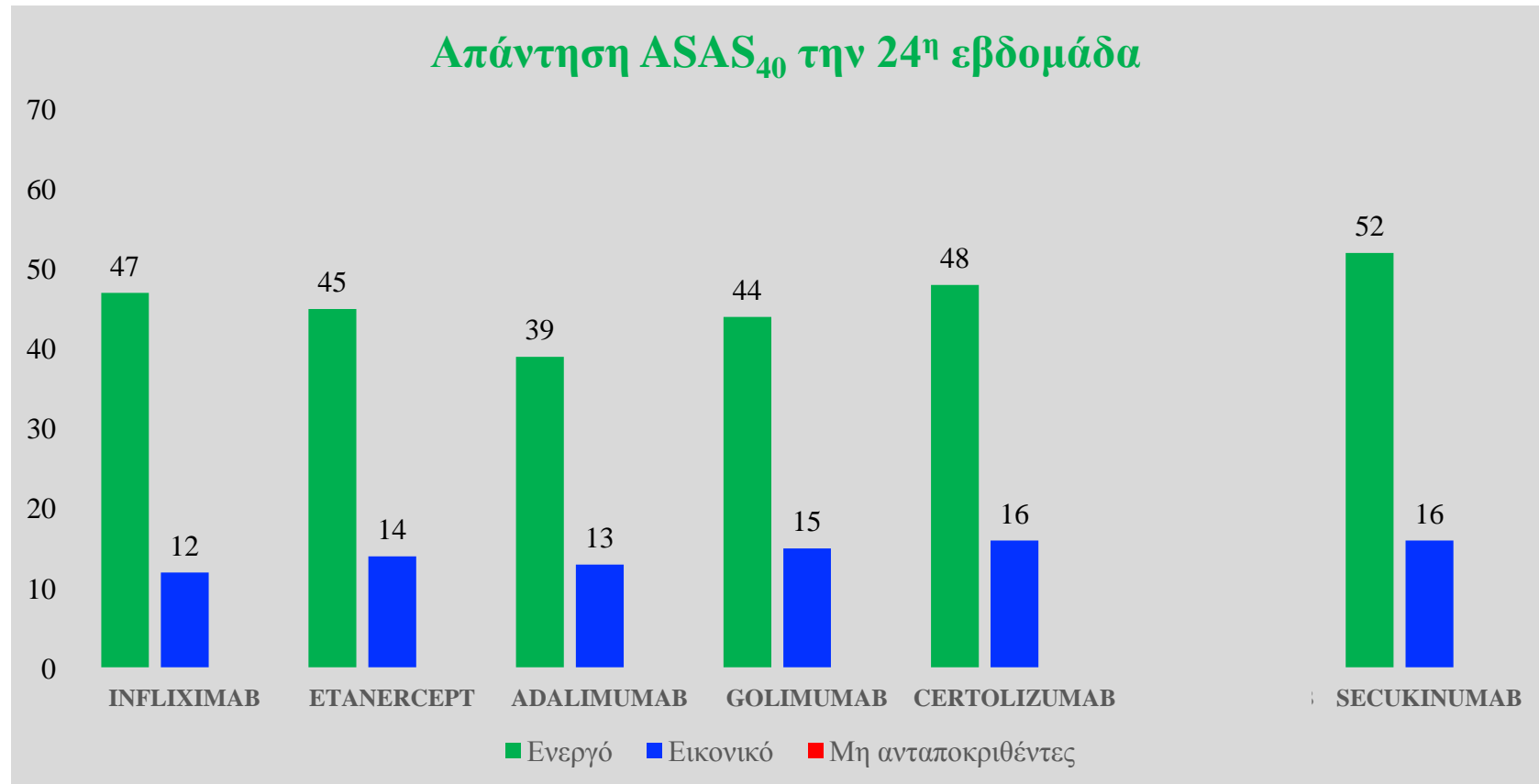
Σοβαρών λοιμώξεων 1.0

Crohn 0.6

Ιριδοκυκλίτιδα 1.8

Κακοήθεις/ μη ταυτοποιηθέντες όγκοι 0.5/ 100 ασθενοέτη

# Απάντηση ASAS<sub>40</sub> στις 24 εβδομάδες θεραπείας βιολογικούς παράγοντες σε ΑΣ\*



**\*Διαφορετικές μελέτες, όχι άμεση σύγκριση**

1. van der Heijde D. Arthritis Rheum 2005;52:582-91

6. Poddubnyy D. Ann Rheum Dis 2014;73:817-823

2. Davis JC. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62

7. Baeten D. N Engl J Med 2015;373:2534-48

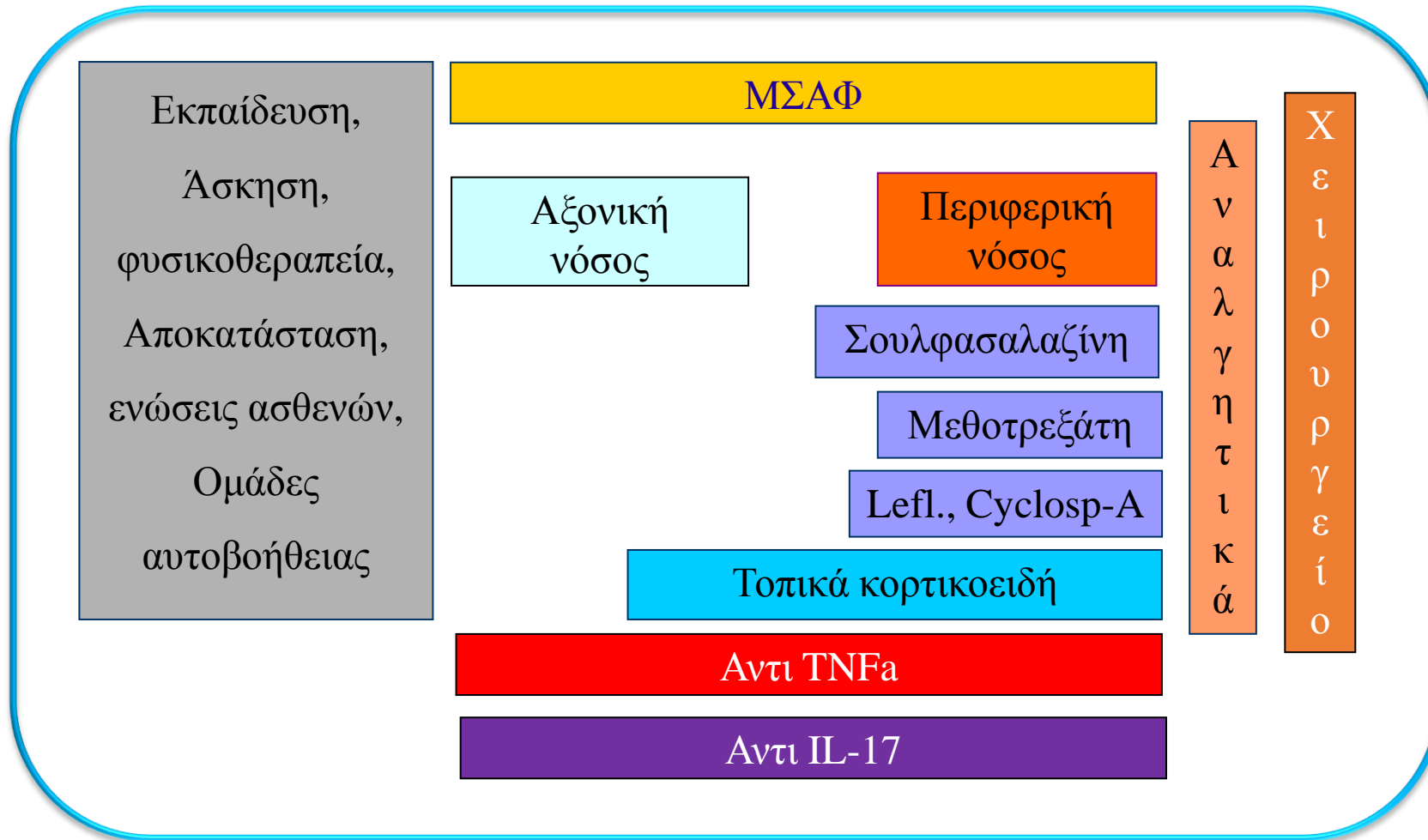
3. van der Heijde D I. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46

4. Inman RD. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12

5. Landewé . Ann Rheum Dis 2014;73:39-47.



# Διαχείριση ασθενών με ΑξΣπΑ πριν 15 έτη



# Ανεκπλήρωτες ανάγκες



# Απάντηση ASAS<sub>40</sub> στις 24 εβδομάδες θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε ΑΣ\*

**Δεν απάντησαν κατά ASAS40 την 24<sup>η</sup> Εβδομάδα**

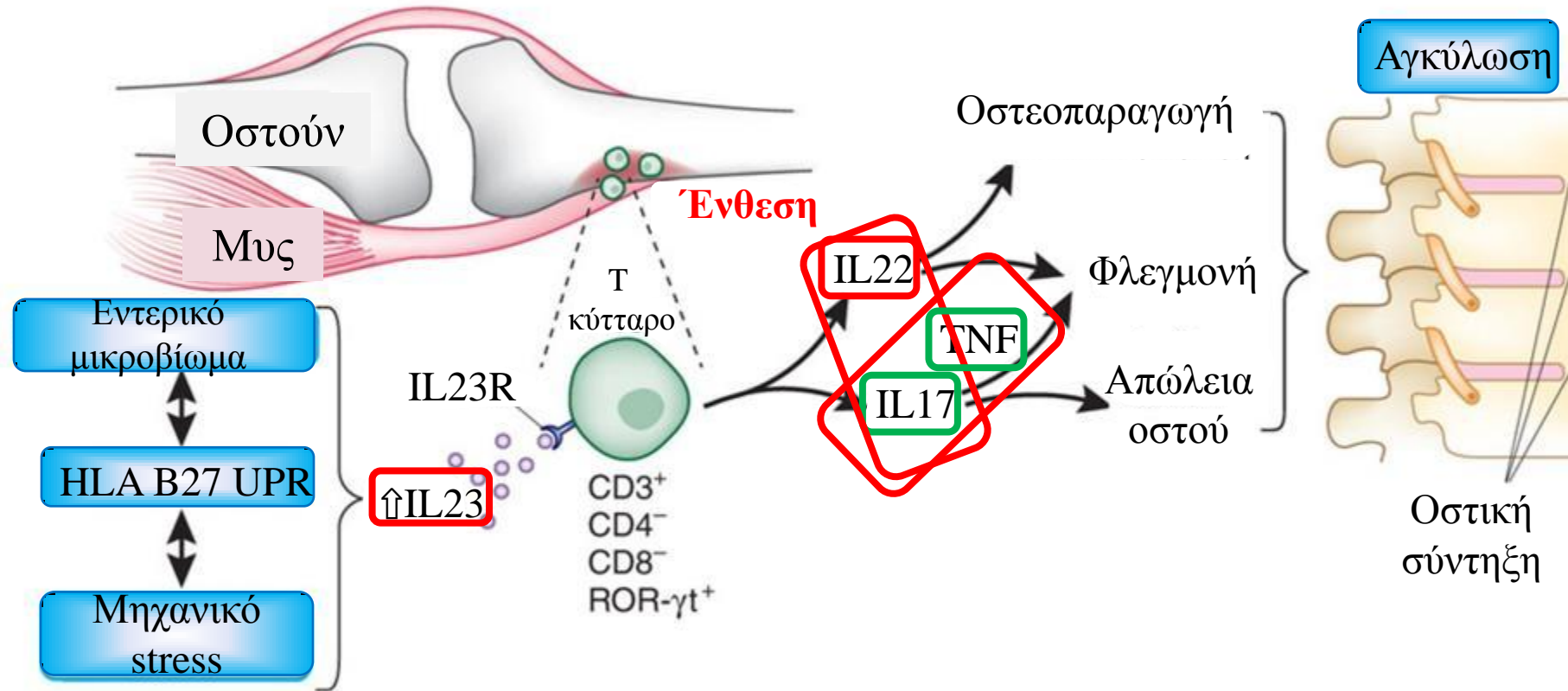


**\*Διαφορετικές μελέτες, όχι άμεση σύγκριση**

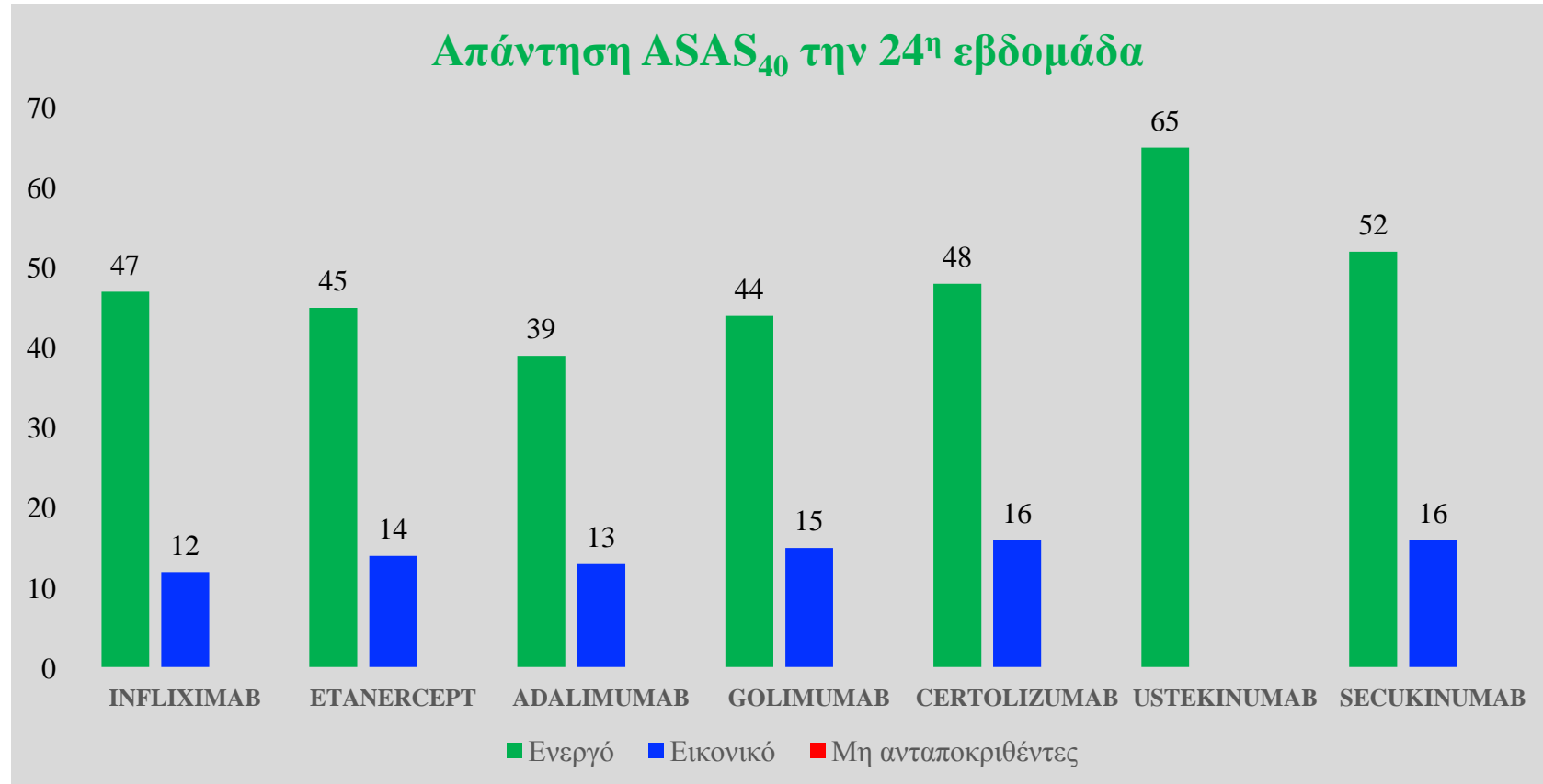
1. van der Heijde D. Arthritis Rheum 2005;52:582-91
2. Davis JC. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62
3. van der Heijde D I. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46
4. Inman RD. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12
5. Landewé . Ann Rheum Dis 2014;73:39-47.

6. Poddubnyy D. Ann Rheum Dis 2014;73:817-823
7. Baeten D. N Engl J Med 2015;373:2534-48

# Νέες θεραπείες με βάση τον μηχανισμό?



# Απάντηση ASAS<sub>40</sub> στις 24 εβδομάδες θεραπείας βιολογικούς παράγοντες σε ΑΣ\*



**\*Διαφορετικές μελέτες, όχι άμεση σύγκριση**

1. van der Heijde D. Arthritis Rheum 2005;52:582-91

2. Davis JC. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62

3. van der Heijde D I. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46

4. Inman RD. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12

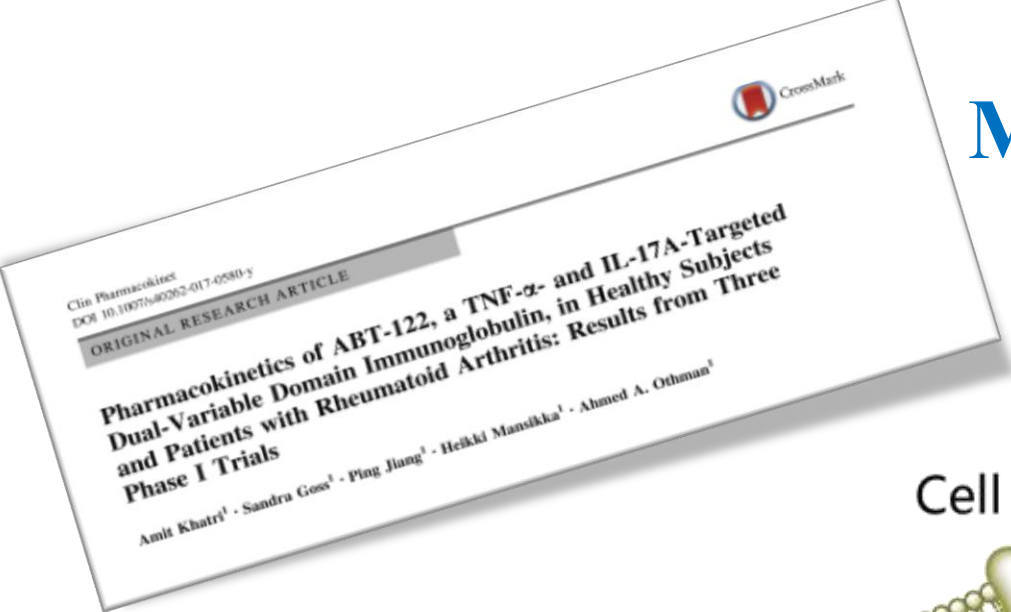
5. Landewé . Ann Rheum Dis 2014;73:39-47.

6. Poddubnyy D. Ann Rheum Dis 2014;73:817-823

7. Baeten D. N Engl J Med 2015;373:2534-48

# Ανεκπλήρωτες ανάγκες θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε ΑξΣπΑ

1. Μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν απαντά στη θεραπεία
2. Μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν παραμένει στη θεραπεία
3. Ποια η επίδραση τους στις δομικές βλάβες
4. Μήπως ο κάθε βιολογικός έχει τη θέση του σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών? Ποιόν βιολογικό και που? (Προσωποποιημένη ιατρική)
5. Μήπως ο ταυτόχρονος ή εν σειρά συνδυασμός αναστολής διαφορετικών δρόμων θα ήταν η απάντηση στις ανεκπλήρωτες ανάγκες?



# Μονοκλωνικά αντισώματα με 2 στόχους

