

Η σημασία της παραμονής στη θεραπεία στα ρευματικά νοσήματα

Χάρης Παπαγόρας

Ρευματολόγος

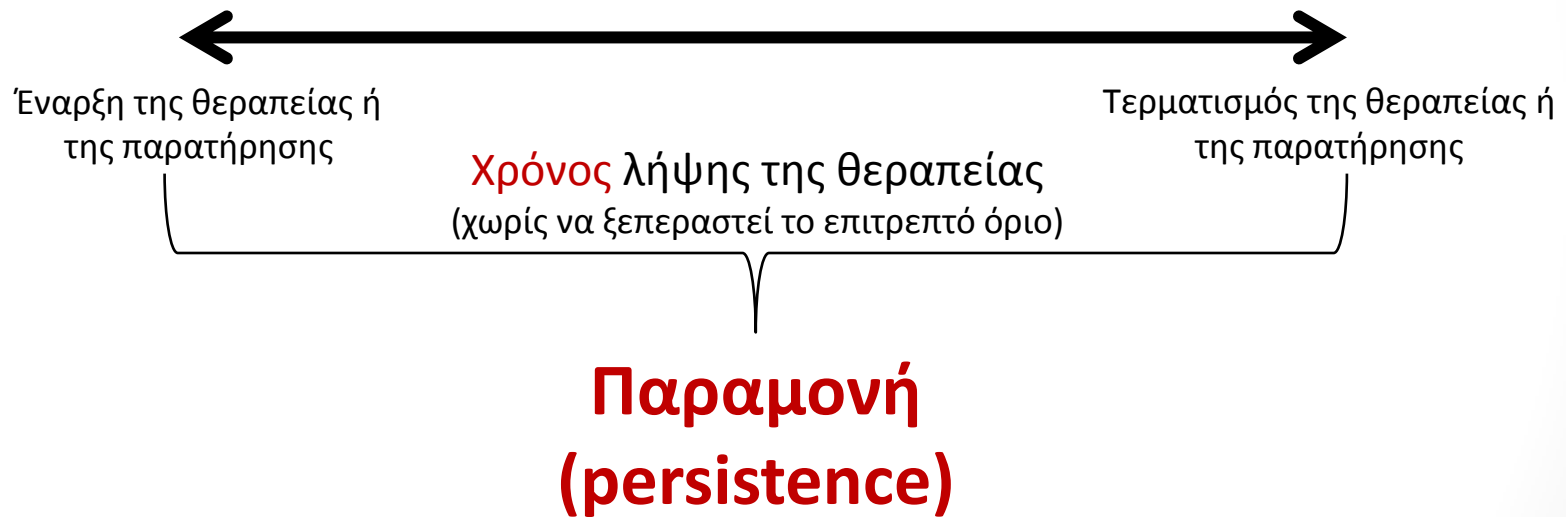
Πανεπιστημιακός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΔΠΘ

Σύγκριση συμφερόντων

- Για αυτή την ομιλία, τιμητική αμοιβή από την MSD
- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
- MSD, Roche, Abbvie

Τι είναι παραμονή στη θεραπεία;

Παραμονή στη θεραπεία: “Η διάρκεια λήψης της θεραπείας από την έναρξη μέχρι τη διακοπή της”



- *Επιτρεπτό όριο ημερών: Ο αριθμός των ημερών ανάμεσα σε δύο εκπληρώσεις συνταγών, που ορίζεται ανά μελέτη*

Η παραμονή είναι διαφορετική από τη συμμόρφωση

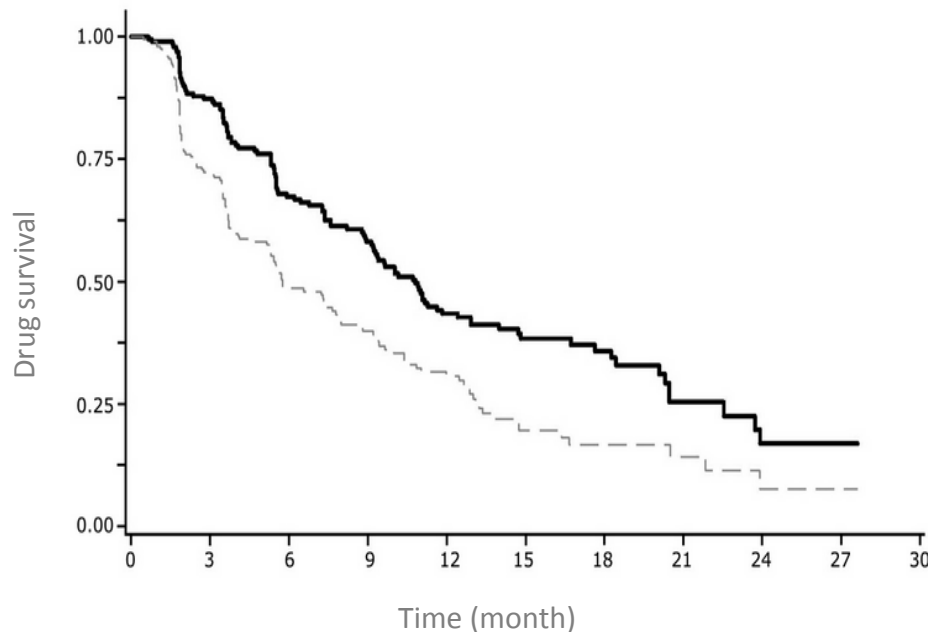


Η παραμονή στη θεραπεία και συμμόρφωση είναι στενά συνδεδεμένες

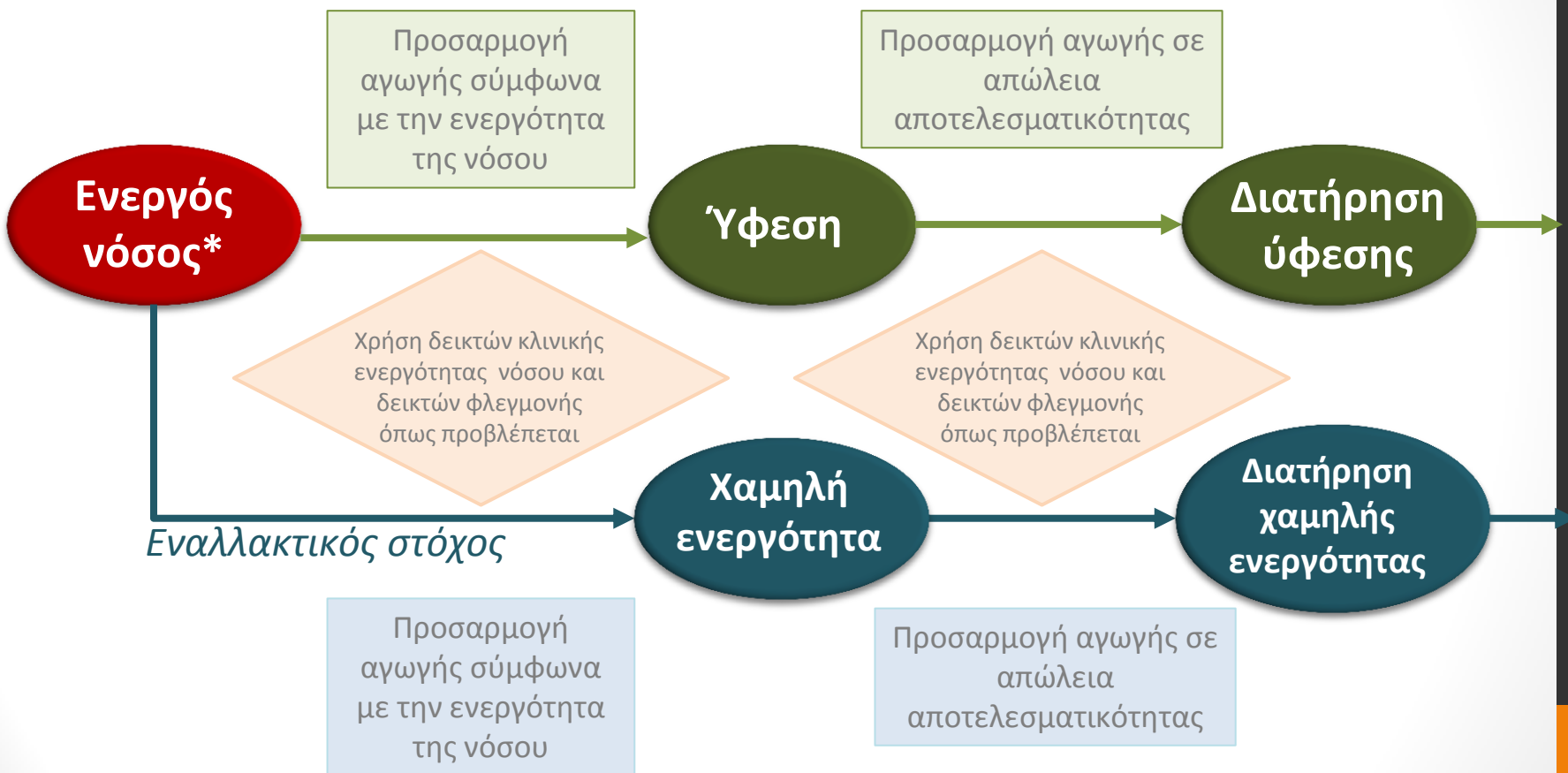
- Η παραμονή στη θεραπεία εξαρτάται από:^{1,2}
 - Αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
 - Προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου
 - Συμμόρφωση
 - Εμπειρία και επιθυμίες του ασθενή

Η παραμονή στη θεραπεία μετράται με την επιβίωση του φαρμάκου (drug survival)

- Επιβίωση του φαρμάκου μετρά το χρόνο που ένας ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει την ίδια θεραπεία
- Απεικονίζεται με καμπύλες Kaplan-Meier



Η θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων στοχεύει στην **μακροχρόνια ύφεση** και **προστασία** από την εξέλιξη της νόσου

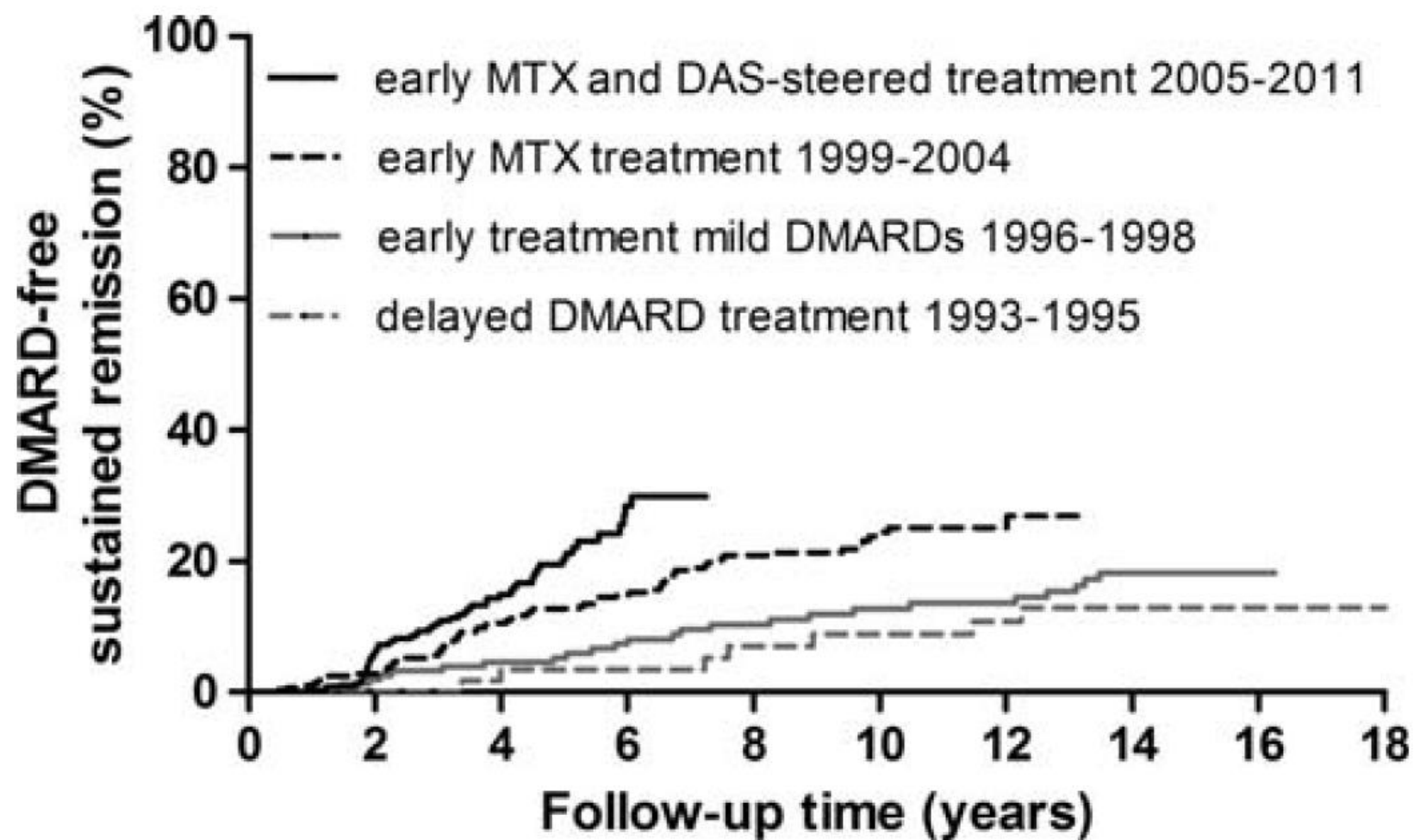


* Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, Περιφερική αρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα

EXTENDED REPORT

Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms

S Ajeganova,^{1,2} H W van Steenbergen,¹ J A B van Nies,¹ L E Burgers,¹
T W J Huizinga,¹ A H M van der Helm-van Mil¹



Στα χρόνια νοσήματα η **παραμονή** στη θεραπεία αντανακλά το **μακροχρόνιο κλινικό όφελος** και την **ασφάλειά** της στην κλινική πράξη^{1,2}

- Ο ασθενής θα συνεχίσει να λαμβάνει τη θεραπεία^{1,3}
 - όσο αισθάνεται όφελος
 - όσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρές
 - αν το δοσολογικό σχήμα τον βολεύει, ή η εμπειρία χορήγησης δεν τον ενοχλεί

Ποιες πηγές χρησιμοποιούμε;

Registries

**Randomized
Control Trials**

Observational studies

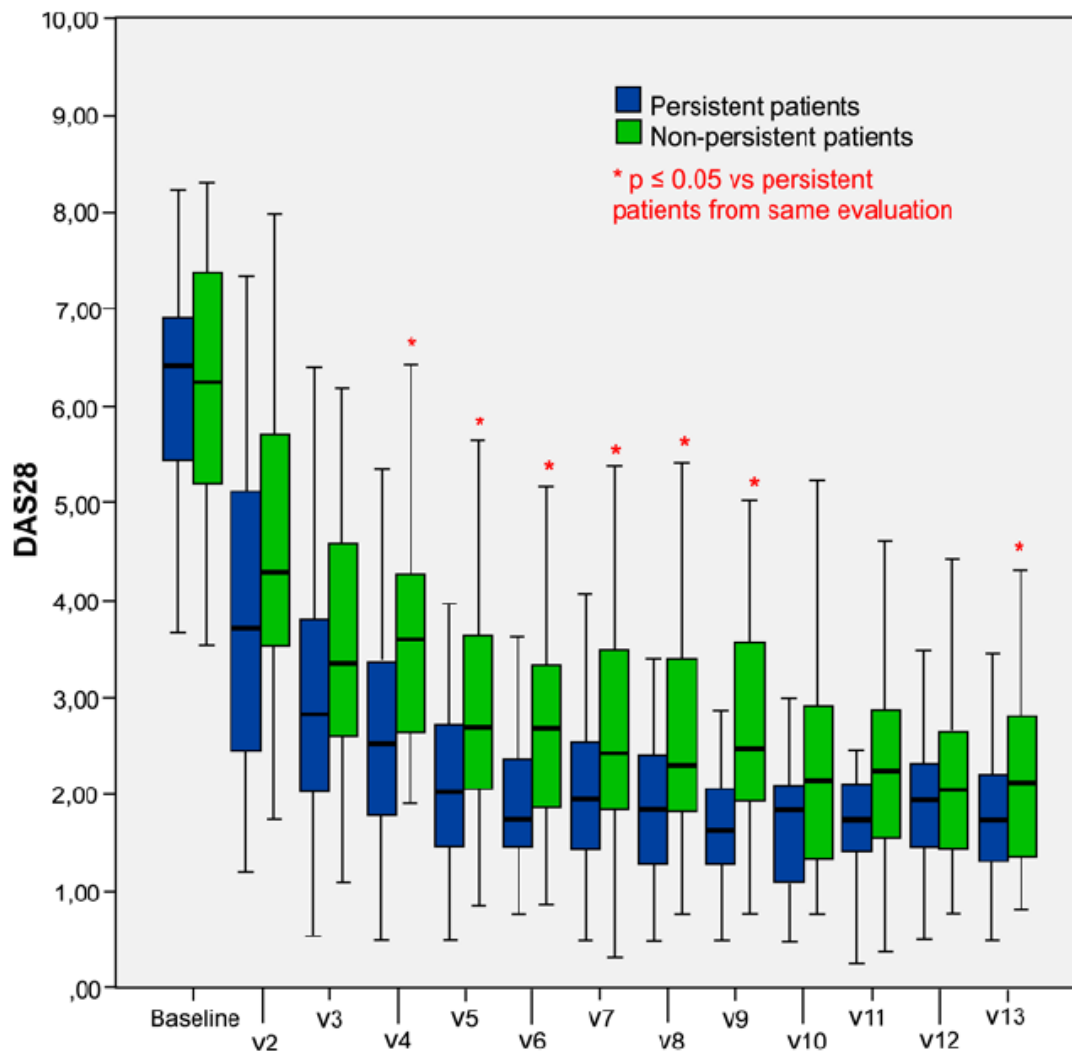
Data bases

**Long Term
Extension Studies**

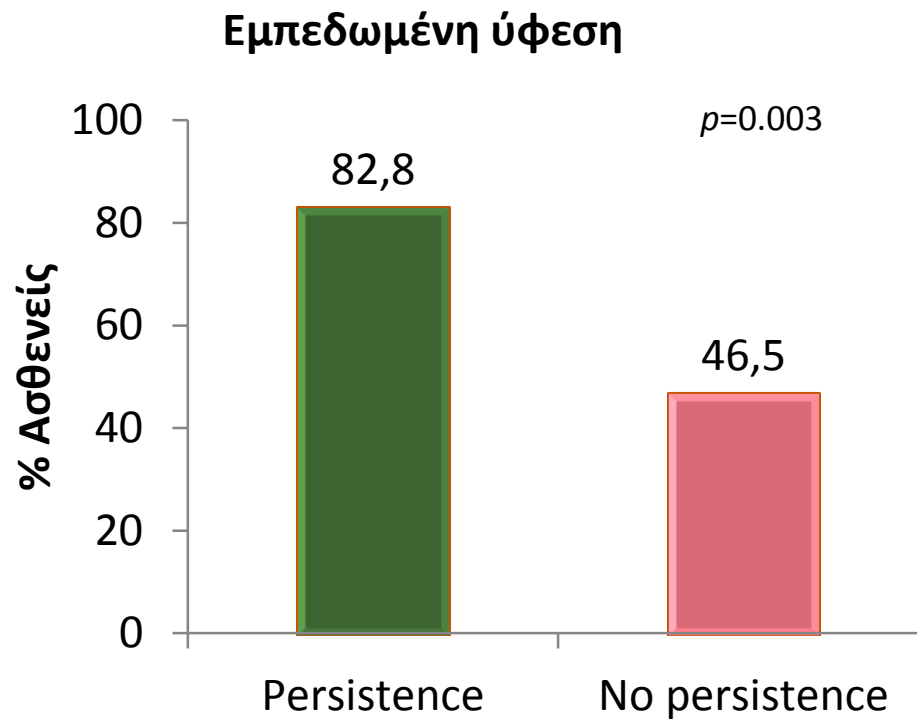
Τι σημαίνει παραμονή στη θεραπεία για τον κλινικό γιατρό;

- Οι ασθενείς που παρέμειναν στην θεραπεία συγκριτικά με αυτούς που δεν παρέμειναν είχαν¹:
 - Μεγαλύτερη βελτίωση στην ενεργότητα της νόσου
 - Υψηλότερα ποσοστά ύφεσης
 - Μικρότερη πρόοδο της νόσου
 - Μεγαλύτερη βελτίωση στην λειτουργικότητά τους
 - Υψηλότερη ποιότητα ζωής

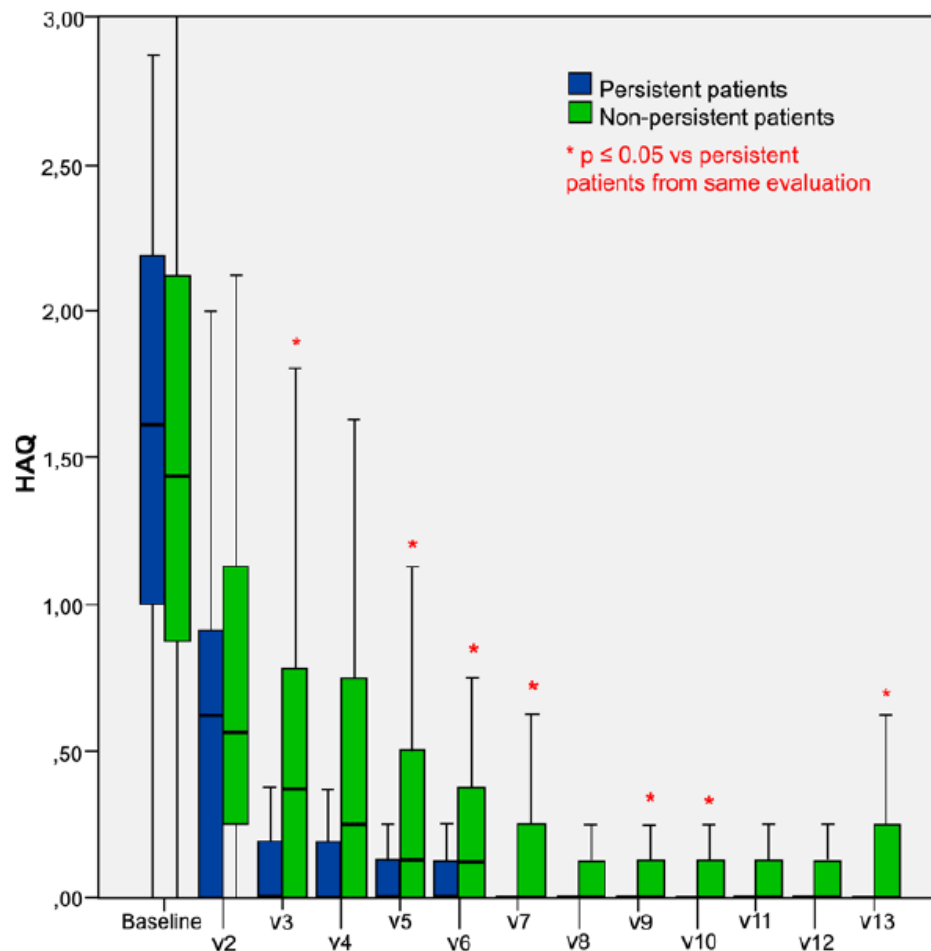
Η παραμονή στη θεραπεία συνδέεται με μεγαλύτερη μείωση της ενεργότητας της νόσου



Η παραμονή στη θεραπεία συνδέεται με παρατεταμένη ύφεση

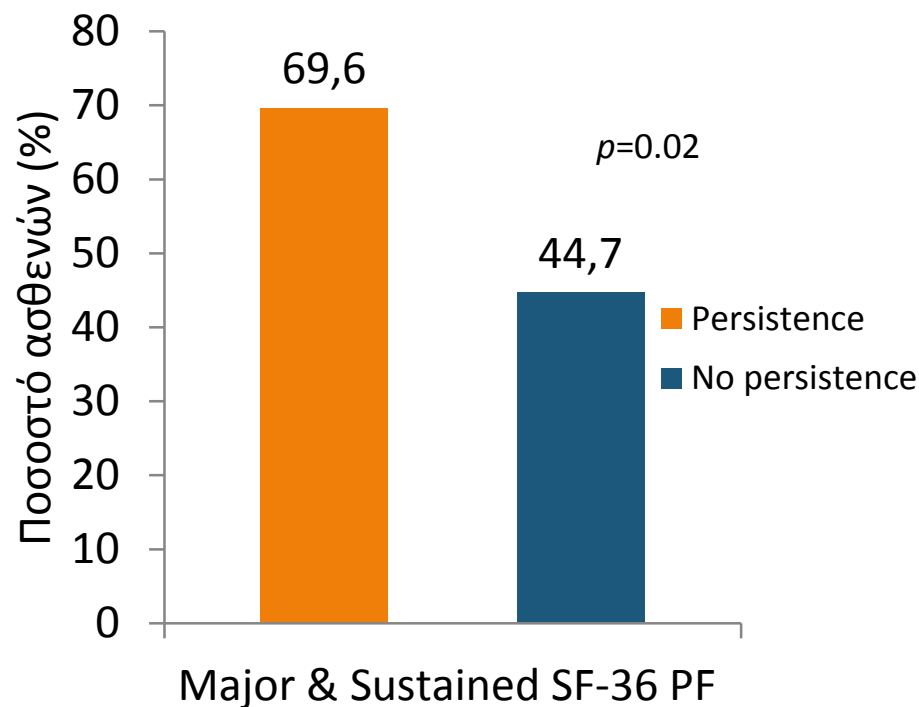


Η παραμονή στη θεραπεία συνδέεται με καλύτερη λειτουργικότητα...



...και μικρότερη πρόοδο των αρθρικών καταστροφών

Η παραμονή στη θεραπεία συνδέεται με μεγαλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής

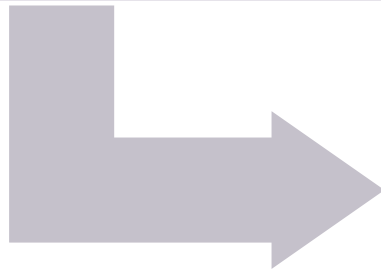


Η παραμονή ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της θεραπείας (PROs)

Μη παραμονή: διακοπή των DMARDs για ≥ 7 συνεχόμενες ημέρες.
PROs: RADAI, SF-36, HAQ, patient's VAS, morning stiffness, fatigue)

Τι συμβαίνει στην κλινική πράξη με τους αντι-TNF;

Περισσότερο από 30% των ασθενών θα διακόψουν τον 1^ο αντι TNF παράγοντα λόγω απώλειας ανταπόκρισης ή ανεπιθύμητης ενέργειας στο 1^ο έτος



Παραμονή με τους αντι-TNF παράγοντες



OPEN ACCESS Freely available online



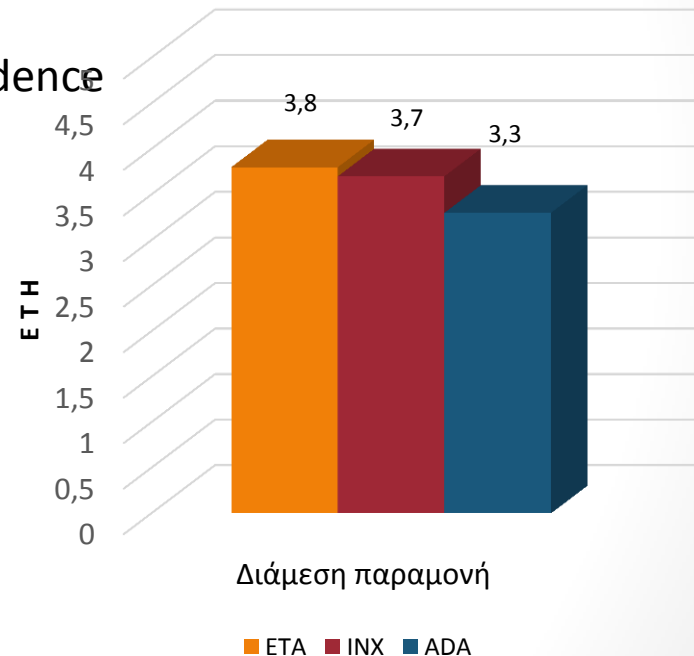
Comparative Persistence of the TNF Antagonists in Rheumatoid Arthritis – A Population-Based Cohort Study

Anat Fisher^{1,2*}, Ken Bassett^{1,2,3}, James M. Wright^{1,2,4}, M. Alan Brookhart⁵, Hugh Freeman⁴,
Colin R. Dormuth^{1,2}

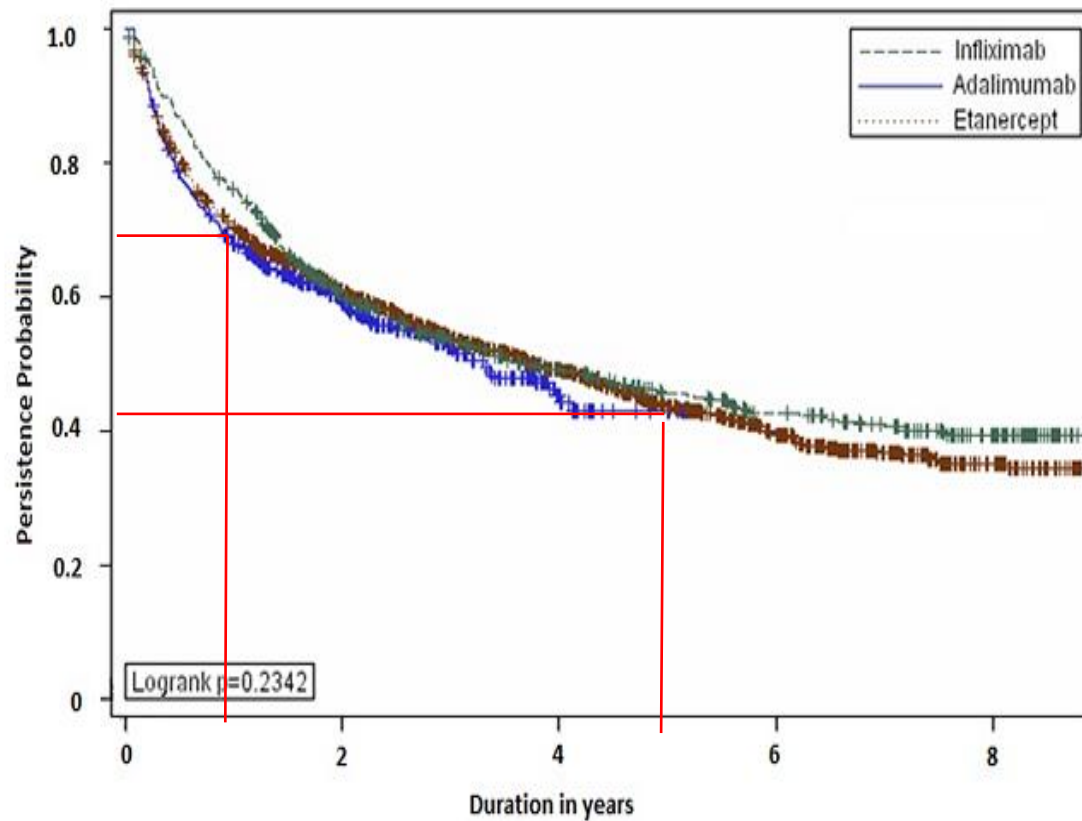
August 2014 | Volume 9 | Issue 8 | e105193

Παρόμοια διάμεση παραμονή και κίνδυνος διακοπής ανάμεσα στους 3 πρώτους αντι-TNF

- 2,923 ασθενείς, δεδομένα από 4 διοικητικές υγειονομικές βάσεις
- **Παρόμοια διάμεση παραμονή σε έτη** (95% confidence interval) με
 - etanercept 3.8 (3.3–4.3)
 - Infliximab 3.7 (2.9–4.9)
 - adalimumab 3.3 (2.6–4.1)
- **Παρόμοιος κίνδυνος διακοπής :**
 - To hazard ratio (95% confidence interval) ήταν:
 - 0.98 (0.85– 1.13) infliximab vs. etanercept
 - 0.95 (0.78–1.15) infliximab vs. adalimumab
 - 1.04 (0.88–1.22) adalimumab vs. etanercept



Περισσότερο από το 50% των ασθενών με **ΡΑ** έχει διακόψει τη θεραπεία στα 5 έτη



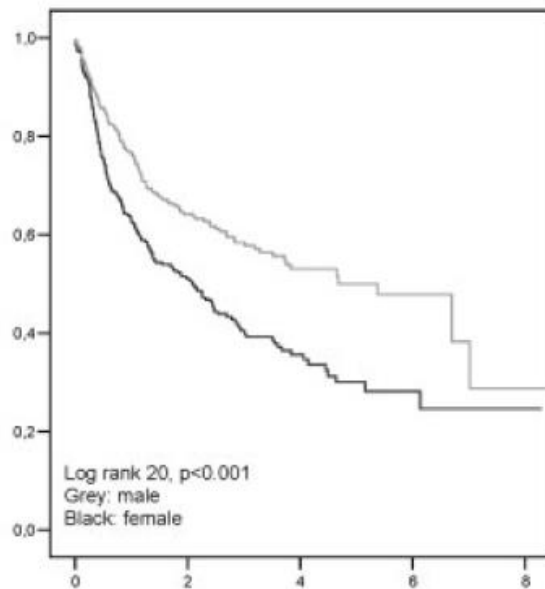
Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy

Results From the Nationwide Danish DANBIO Registry

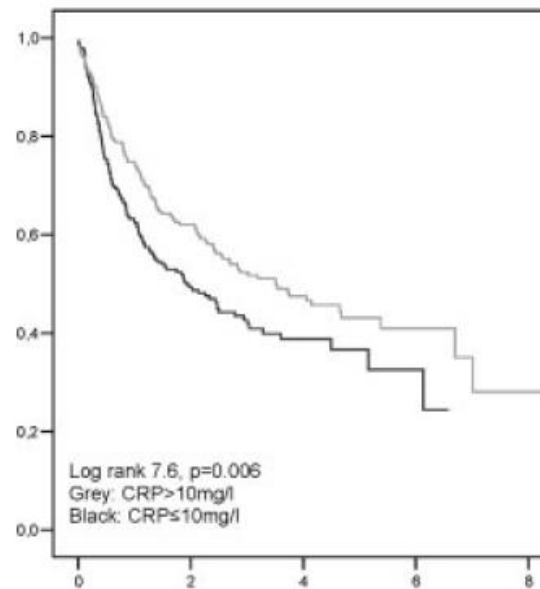
Bente Glintborg,¹ Mikkel Østergaard,² Lene Dreyer,³ Niels Steen Krogh,⁴ Ulrik Tarp,⁵
Michael Sejer Hansen,¹ Signe Rifbjerg-Madsen,⁶ Tove Lorenzen,⁷ and Merete Lund Hetland⁸

Λιγότερο από 40% των ασθενών με **ΨΑ** συνεχίζει τη θεραπεία στα 4 έτη

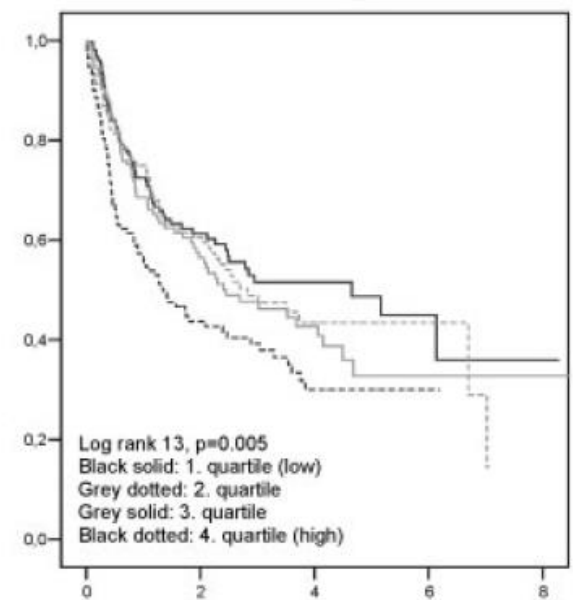
Sex



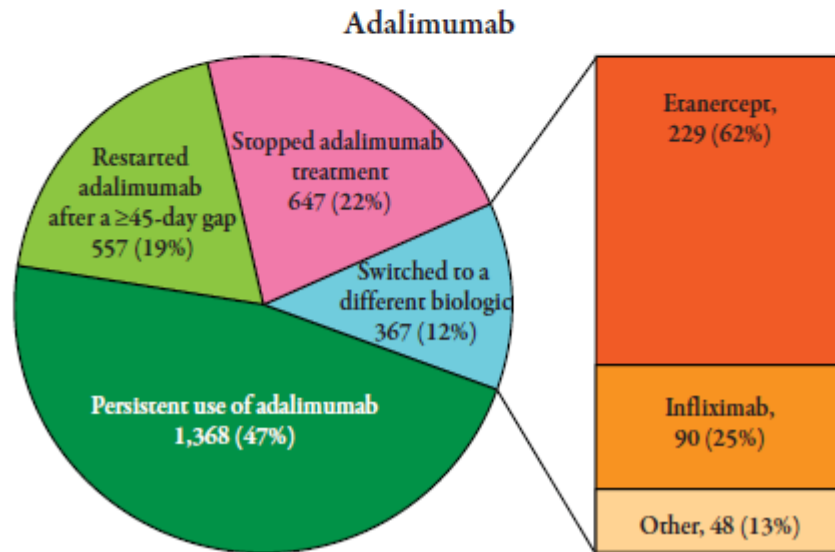
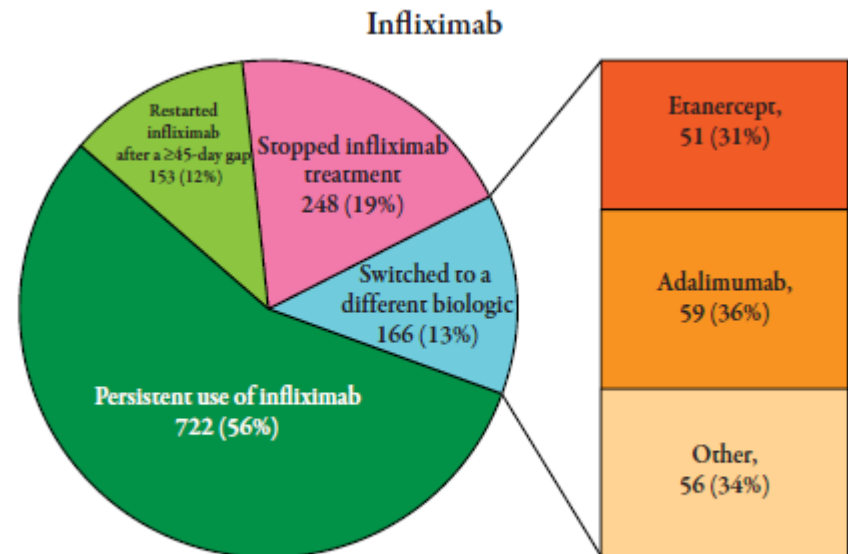
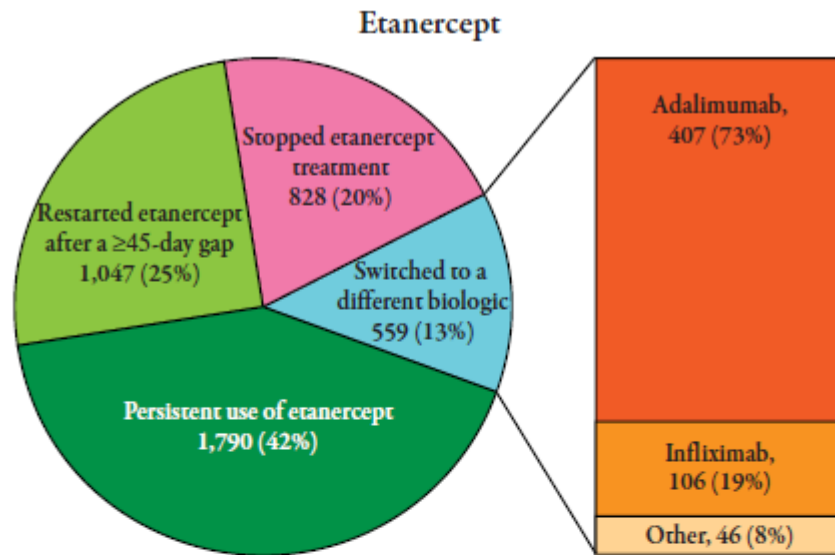
Baseline CRP



Baseline VAS global



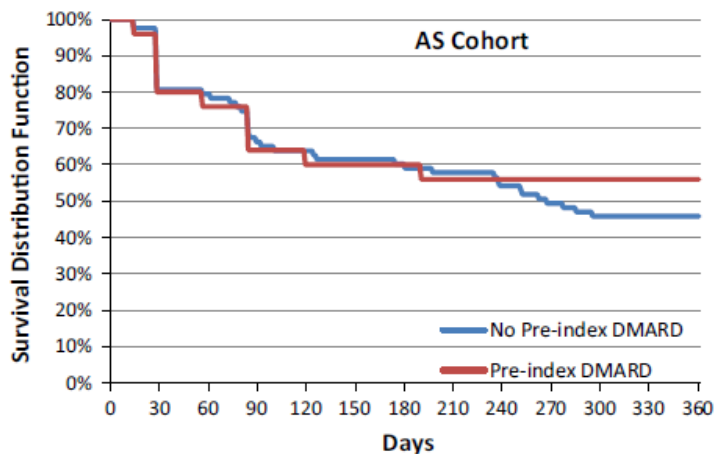
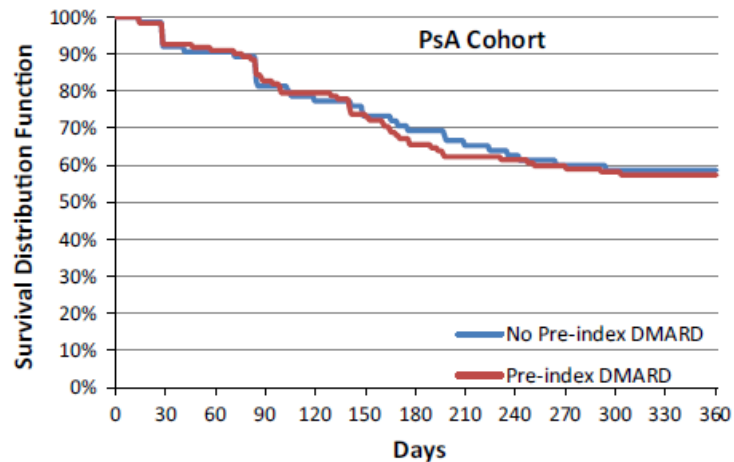
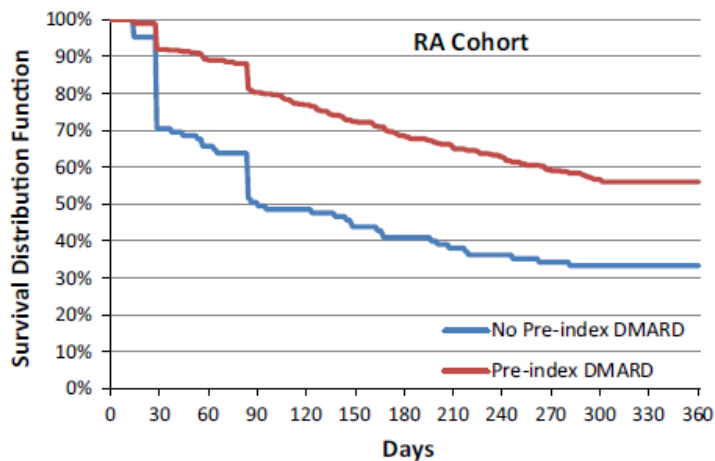
Παραμονή στη θεραπεία με τον 1^ο αντι-TNFα τον 1^ο χρόνο σε ασθενείς με **ΑΣ**



Treatment persistence among patients with rheumatoid disease (RA, AS, PsA) treated with subcutaneous biologics in Germany

Ramon Lyu¹ · Marinella Govoni² · Qian Ding¹ · Christopher M. Black⁴ ·
Sumesh Kachroo⁴ · Tao Fan¹ · Augstina Ogbonnaya³ · Prina Donga³ · Jerrold Hill³ ·
Charles Makin³

Η παραμονή στους 12 μήνες θεραπείας σε “naïve” ασθενείς που έλαβαν υποδόριο παράγοντα είναι χαμηλή



«Βελτίωση της παραμονής στην θεραπεία, μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών»

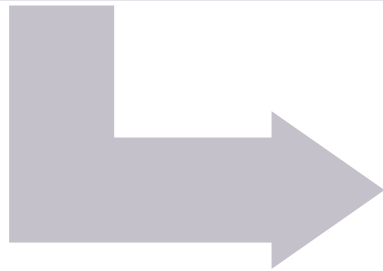
Γιατί οι ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία;

Έρευνα σε 250 ασθενείς για την αξιολόγηση των αίτιων διακοπής SC TNF αναστολέων τους τελευταίους 12 μήνες (52% διέκοψαν τη θεραπεία τους και στη συνέχεια έκαναν αλλαγή θεραπείας).

- Ερωτηματολόγιο με υποβοηθούμενες ερωτήσεις έδειξε:
 - Φτωχή αποτελεσματικότητα (40.8%)
 - Φτωχή εμπειρία χορήγησης (18.4%)
 - Κόστος/ κάλυψη από ασφαλιστικό φορέα (12.0%)
 - Ασφάλεια (11.6%)
 - Ύφεση (7.2%)
 - Άλλο (10.0%)

Όταν η θεραπεία αποτυγχάνει

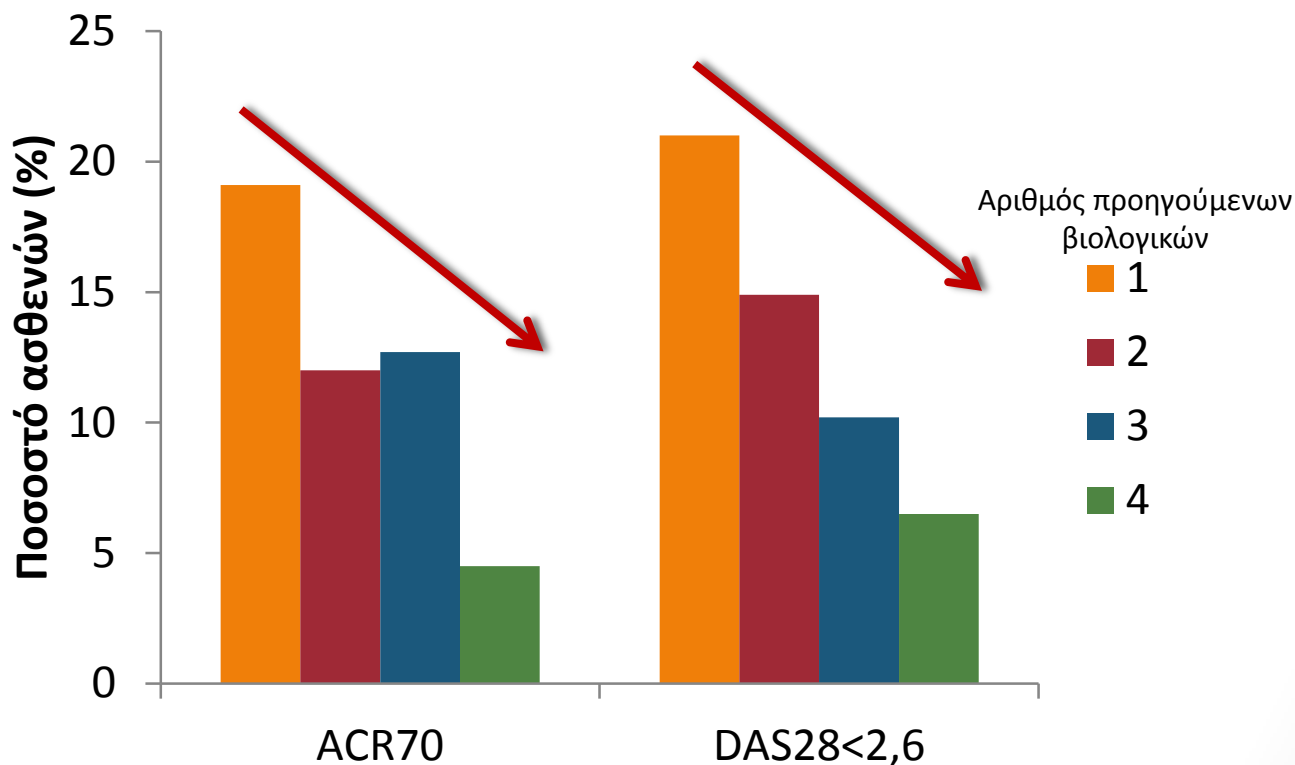
Περισσότερο από 30% των ασθενών θα διακόψουν τον 1^ο αντι TNF παράγοντα λόγω απώλειας ανταπόκρισης ή ανεπιθύμητης ενέργειας στο 1^ο έτος



Οι περισσότεροι ρευματολόγοι θα δοκιμάσουν ένα δεύτερο βιολογικό παράγοντα

**Το switch συνδέεται με χαμηλότερη
ανταπόκριση και παραμονή του
επόμενου βιολογικού παράγοντα,
και επομένως μικρότερη επιτυχία
της θεραπείας**

Η κλινική ανταπόκριση μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων βιολογικών παραγόντων στη RA



Clinical and epidemiological research

Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study



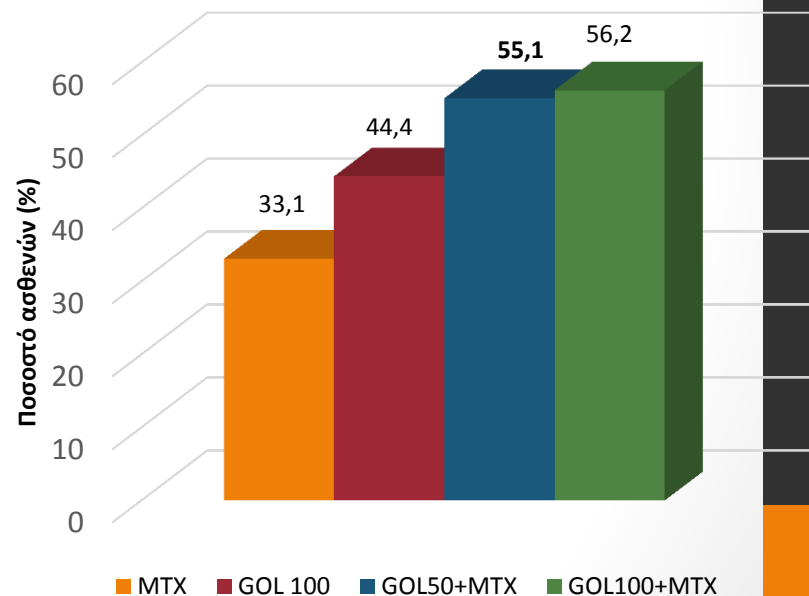
E C Keystone¹, M C Genovese², L Klareskog³, E C Hsia^{4,5}, S T Hall⁶, P C Miranda⁷, J Pazdur⁸, S-C Bae⁹, W Palmer¹⁰, J Zrubeck⁴, M Wiekowski¹¹, S Visvanathan⁴, Z Wu⁴, M U Rahman^{4,5}

PA

ACR20 response at week 14 was:

- 33.1% in the placebo plus methotrexate group,
- 44.4% ($p=0.059$) in the golimumab 100 mg plus placebo group
- **55.1% ($p=0.001$) in the golimumab 50 mg plus methotrexate group**
- 56.2% ($p<0.001$) in the golimumab 100 mg plus methotrexate group.

GO-FORWARD, ACR 20, 14 εβδο.



Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial

Josef S Smolen, Jonathan Kay, Mirtiek Doyle, Robert Landewé, Eric L Matteson, Jürgen Wollenhaupt, Norman Gaylis, Frederick T Murphy, Jeffrey S Neel, Yiyang Zhou, Sudha Visvanathan, Elizabeth CH Sia, Mahboob U Rahman, for the GO-AFTER study investigators*

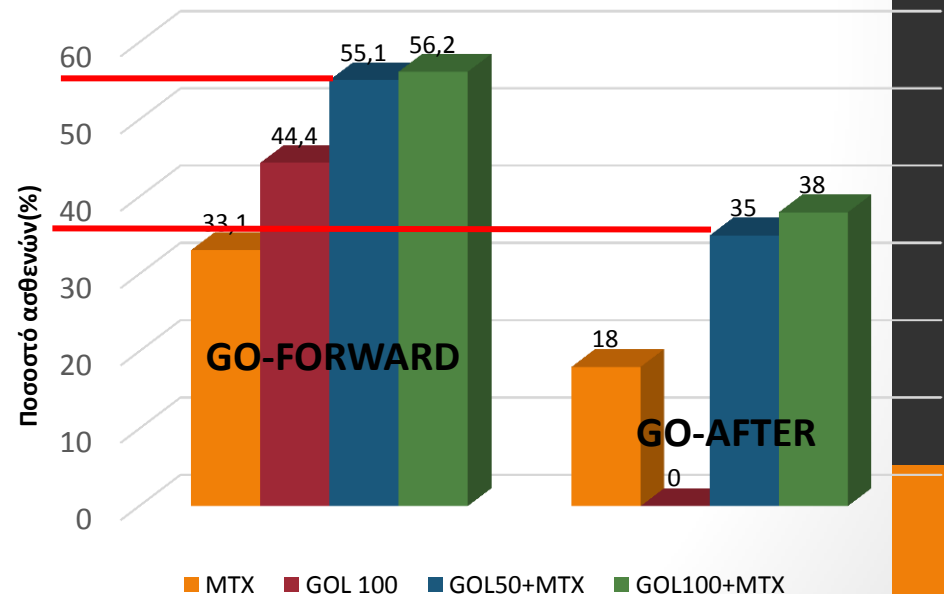


PA

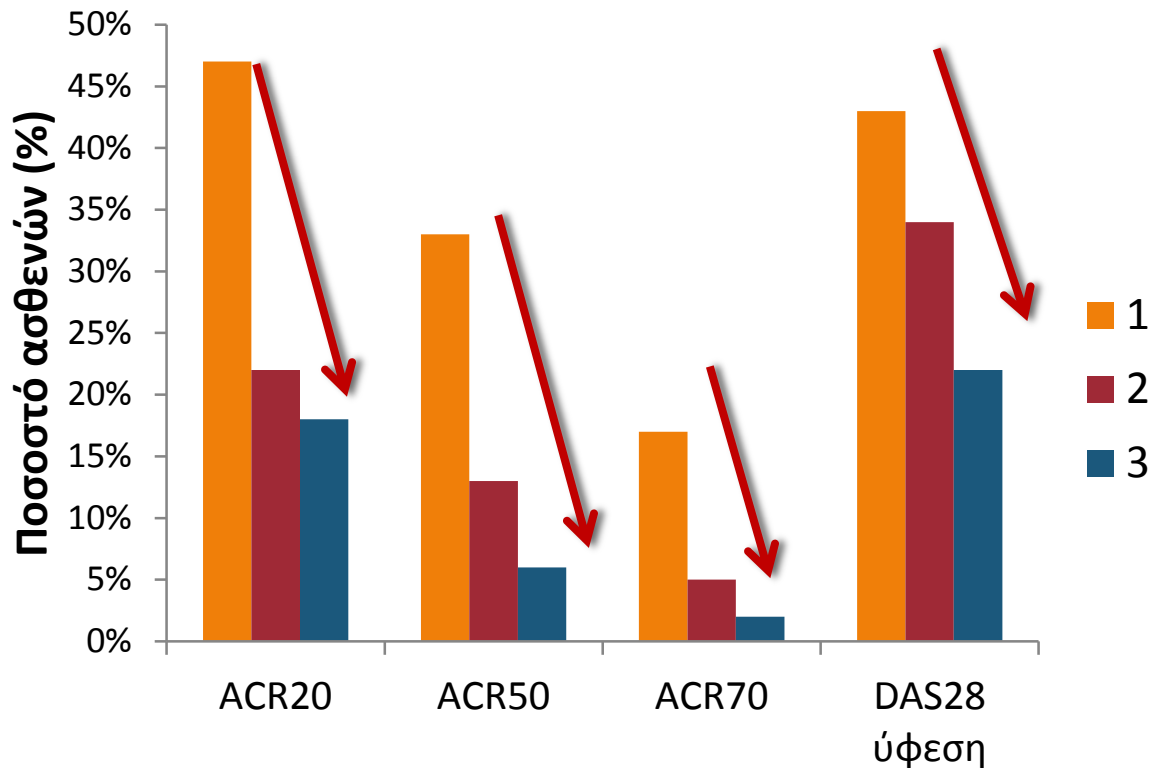
ACR 20, 14 εβδ.

ACR20 response at week 14 was:

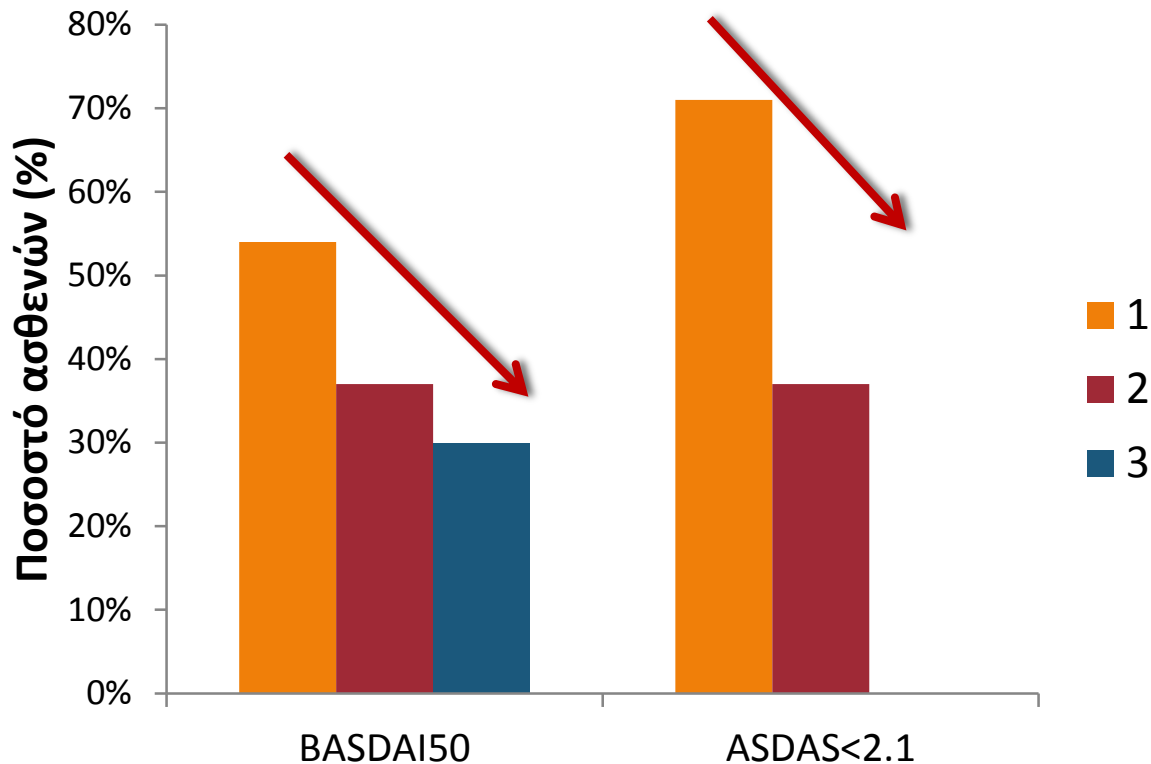
- 28 (18%) patients on placebo,
- **54 (35%) patients on 50 mg golimumab** (odds ratio 2.5 [95% CI 1.5-4.2], $p=0.0006$),
- 58 (38%) patients on 100 mg golimumab (2.8 [1.6-4.7], $p=0.0001$)
- achieved ACR20 at week 14



Η κλινική ανταπόκριση μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων βιολογικών παραγόντων στην ΨΑ



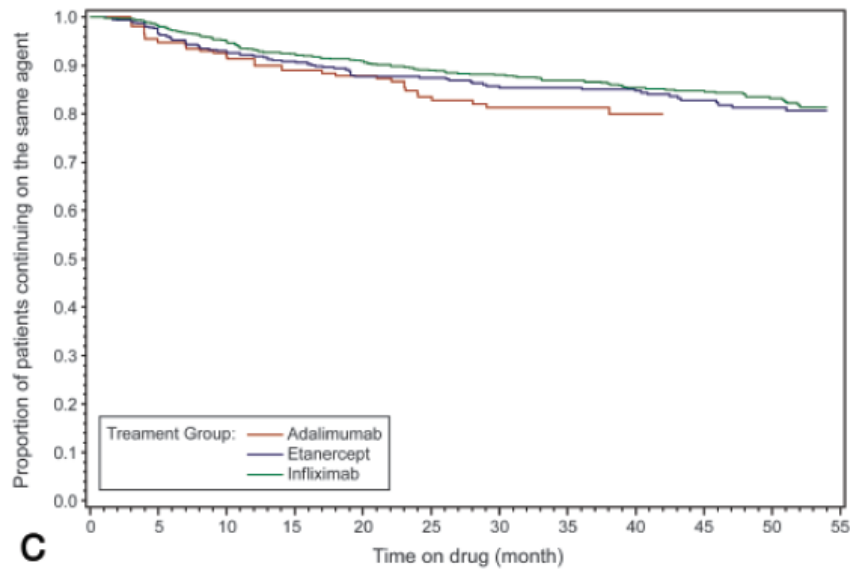
Η κλινική ανταπόκριση μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων βιολογικών παραγόντων στην ΑΣ



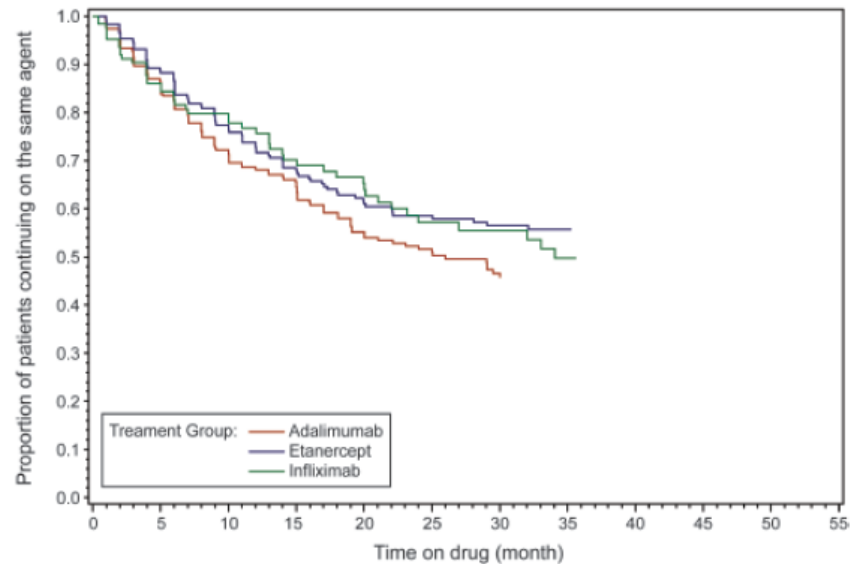
ΑΣ

Ο χρόνος παραμονής στη θεραπεία μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων βιολογικών παραγόντων στη RA

Πρώτη γραμμή

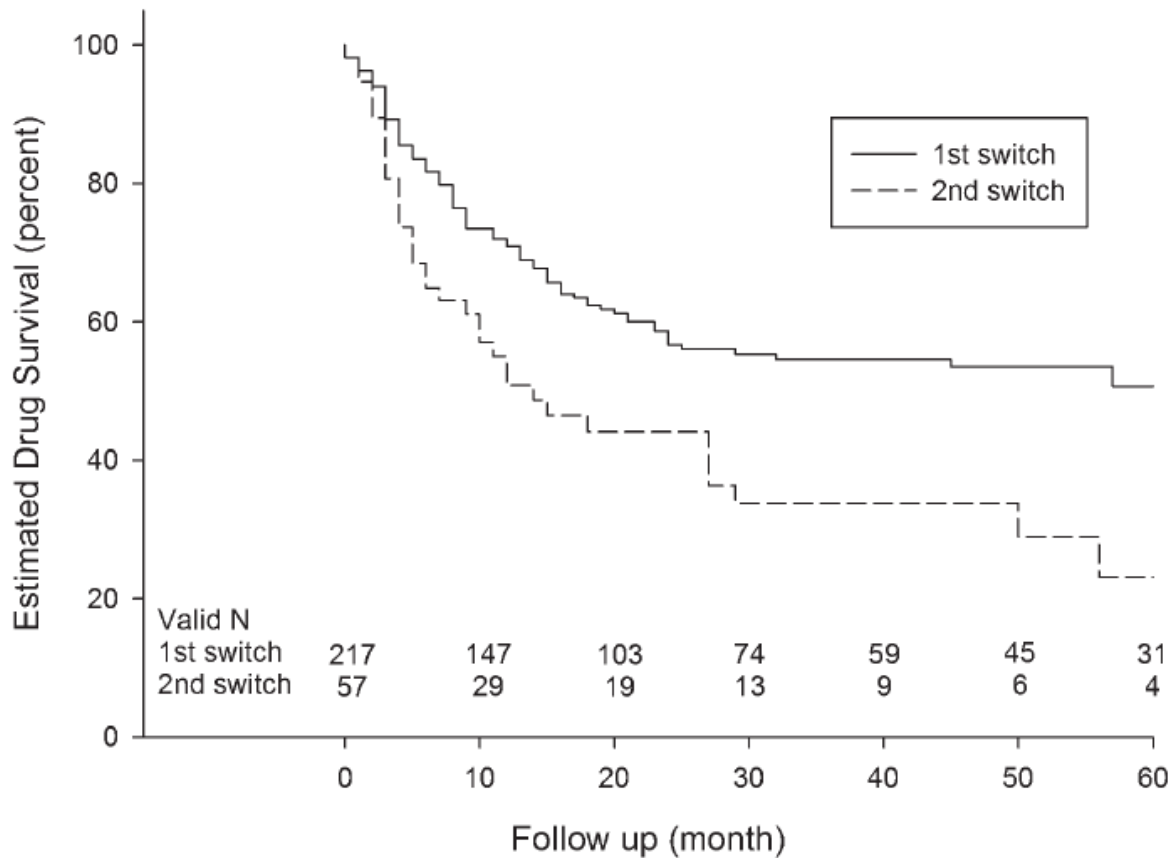


Δεύτερη γραμμή



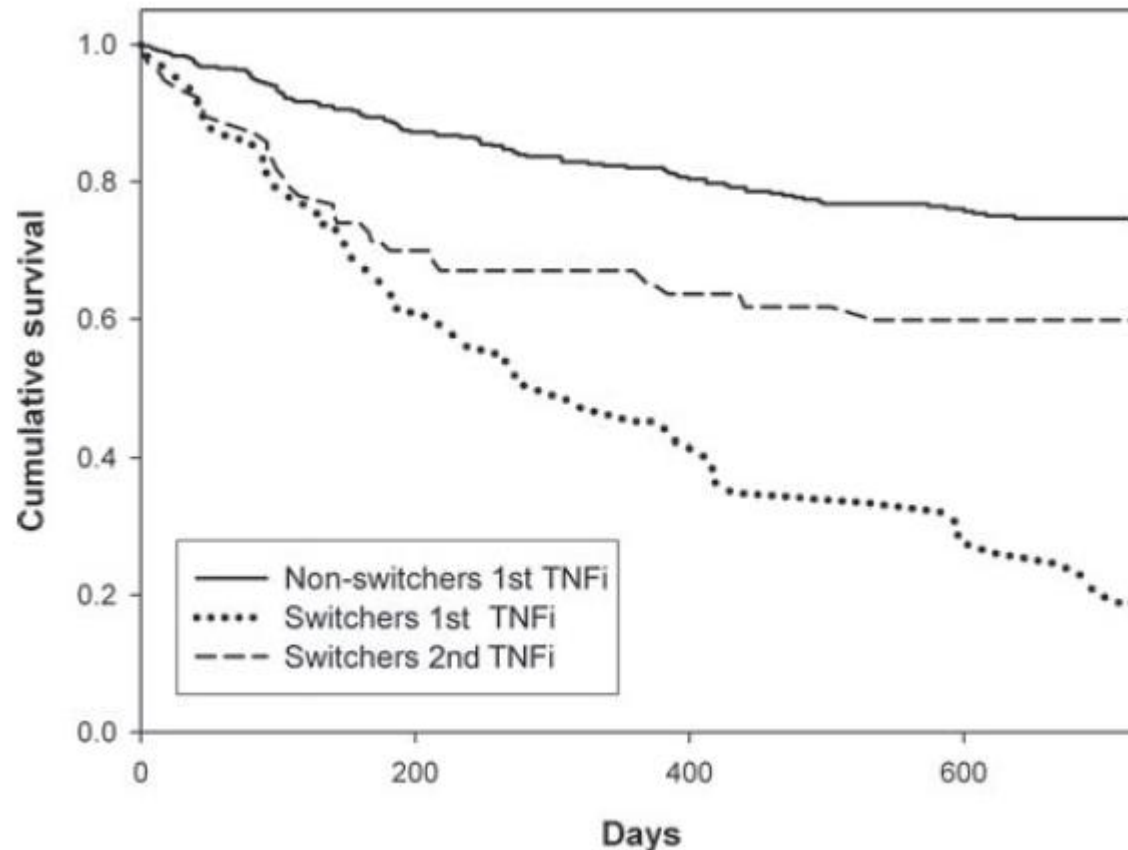
Ο χρόνος παραμονής στη θεραπεία μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων βιολογικών παραγόντων

ΨΑ

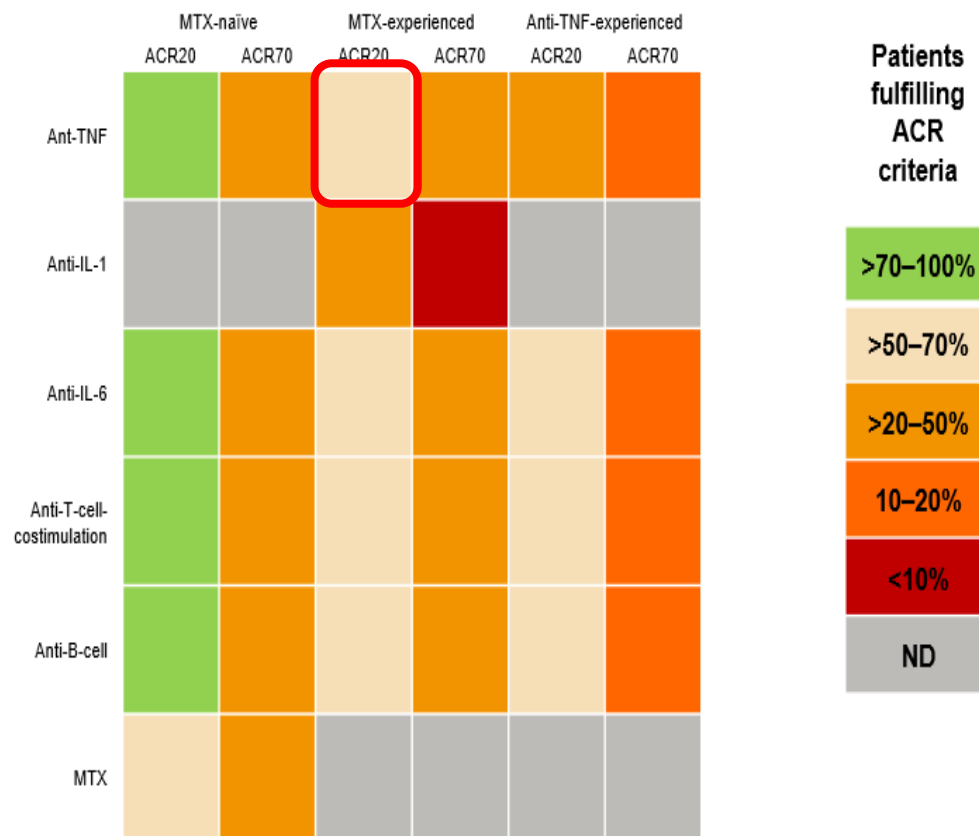


Ο χρόνος παραμονής στη θεραπεία μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των προηγούμενων βιολογικών παραγόντων

ΑΣ

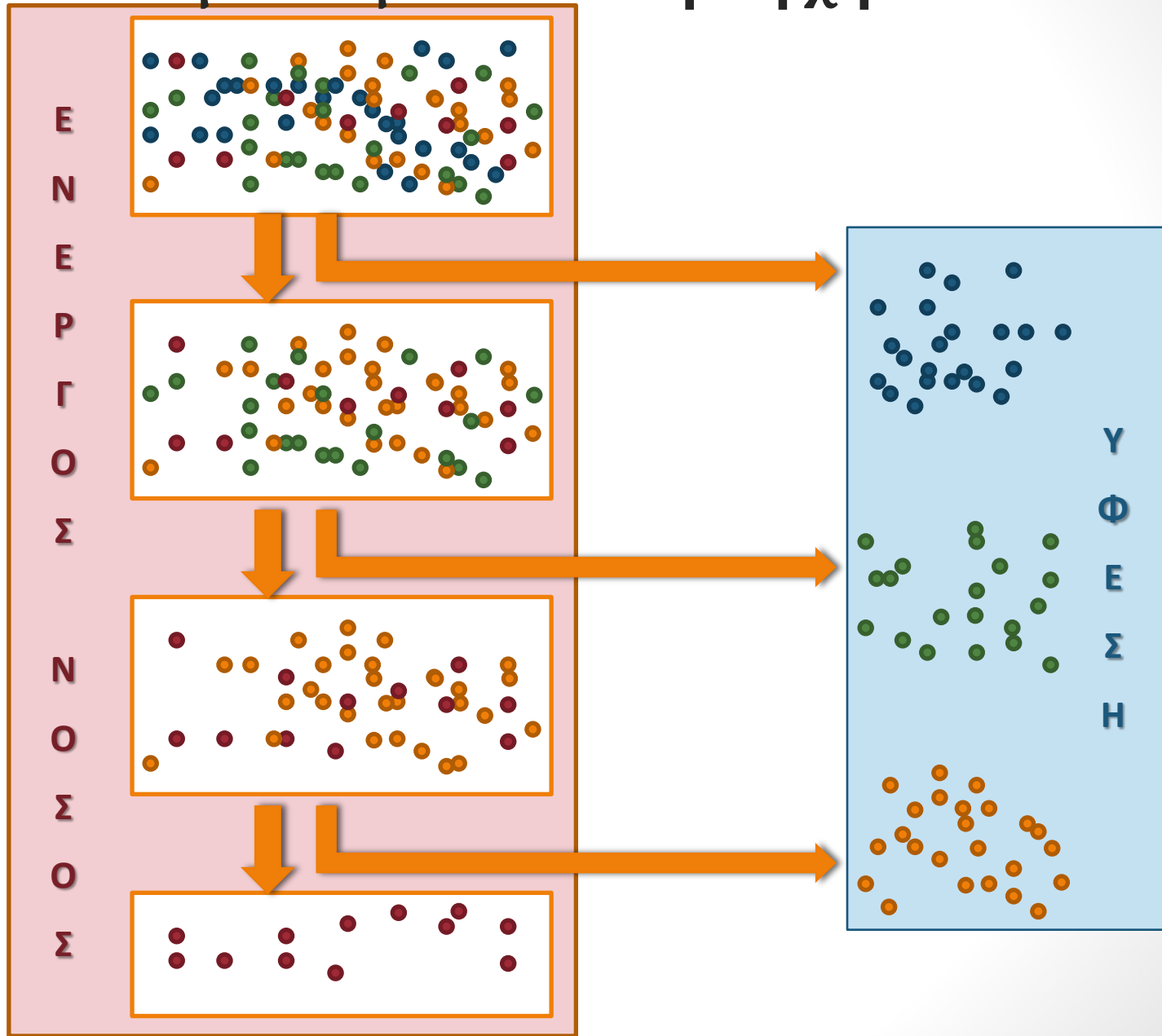
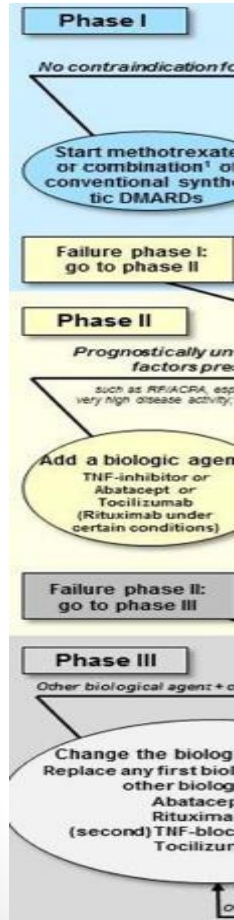


Generalized ACR20 and ACR70 response rates to different therapies in patients with RA

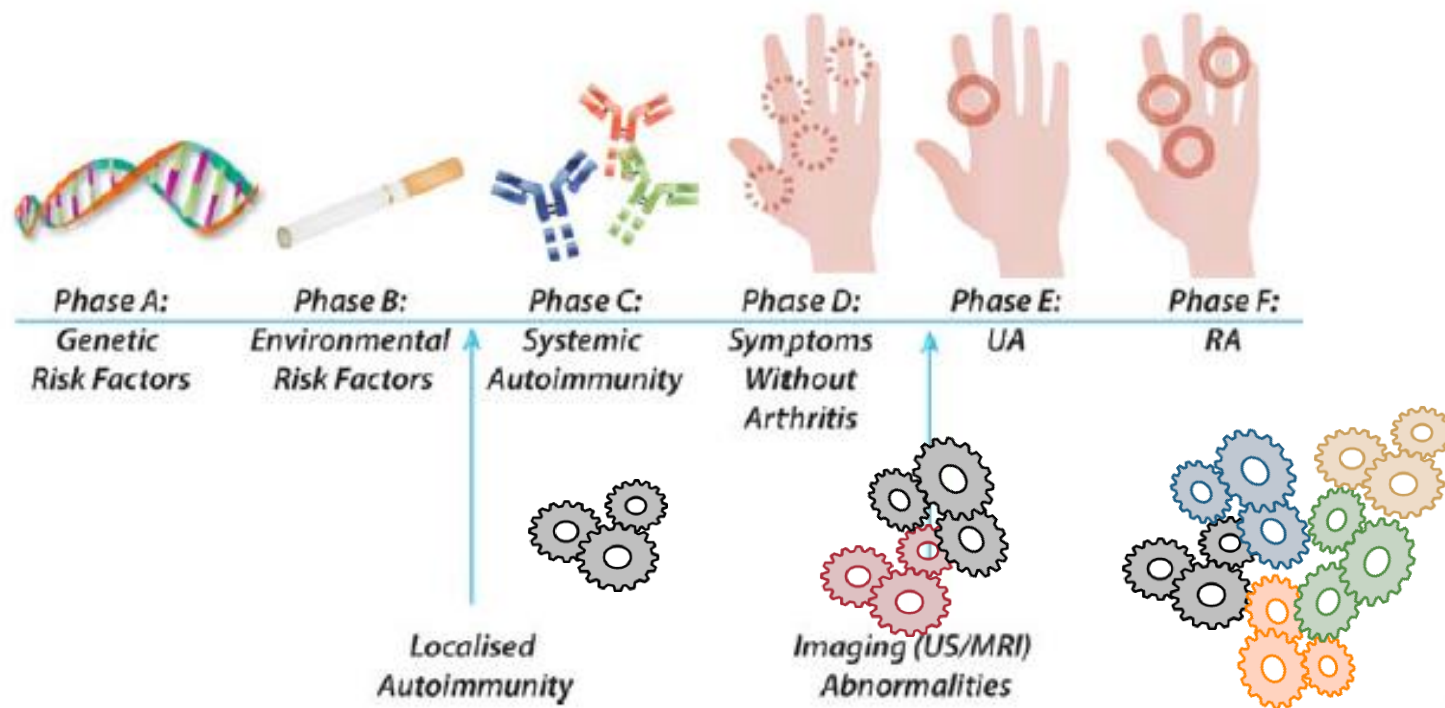


ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement criteria; ACR70, American College of Rheumatology 70% improvement criteria; eRA, early rheumatoid arthritis; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour necrosis factor.

Υπόθεση Α: Τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι εμπεδωμένα από την αρχή



Υπόθεση B: Η νόσος συνεχίζει να εξελίσσεται παθοφυσιολογικά και μετά την πλήρη κλινική εκδήλωση



- Μήπως η επιτυχής καταστολή της φλεγμονώδους επεξεργασίας **έγκαιρα, αποτελεσματικά** και **σταθερά** επιτρέπει την ανάσχεση της νόσου;
- Μήπως το «παράθυρο ευκαιρίας» δεν υπάρχει μόνο στην αρχή, αλλά όσο ο χρόνος προχωρά τόσο μας «βγάζει» σε λιγότερο ιδανικές εκβάσεις (ύφεση χωρίς φάρμακα → ύφεση με φάρμακα → χαμηλή ενεργότητα → ενεργότητα)

Η θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων στοχεύει στην **μακροχρόνια ύφεση** και **προστασία** από την εξέλιξη της νόσου



* Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, Περιφερική αρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα

Η παραμονή στον πρώτο βιολογικό είναι σημαντική;

- Η παραμονή στη θεραπεία αντανακλά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην καθημέρα κλινική πράξη
- Η παραμονή στη θεραπεία οδηγεί σε υψηλότερη ποιότητα ζωής του ασθενή
- Η παραμονή στη θεραπεία συνδέεται με μικρότερη χρήση πόρων υγείας

Η επιλογή της πρώτης θεραπείας αποκτά ιδιαίτερη σημασία

**Οι ασθενείς μπορούν να
ωφεληθούν περισσότερο
από μία συνεχιζόμενη
θεραπεία**