

ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΠΟΤΕ, ΠΩΣ ΚΑΙ ΓΙΑΤΙ;

Αμαλία Ραπτοπούλου
Ρευματολόγος, PhD, Βέροια
Επιστημονικός συνεργάτης ΠΑΓΝΗ-ΙΓΝΘ

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Καμία αμοιβή γι' αυτή την παρουσίαση



Θεραπευτικοί στόχοι στη ΡΑ

- Επαγωγή **ύφεσης** και **διατήρησή** της σε βάθος χρόνου
 - κλινική – λειτουργική – ακτινολογική
 - **βιολογικές θεραπείες**
- Διατήρηση **μακροχρόνιας ύφεσης** μετά την **απόσυρση** της βιολογικής θεραπείας
 - **οικονομικοί** λόγοι
 - **ασφάλεια** μετά από μακροχρόνια χορήγηση, κλπ.....
- Είναι αυτό **εφικτό**;

Remission



LDA



Flare



Διακοπή βιολογικού παράγοντα - Ερωτήματα

- **Μπορεί** η βιολογική θεραπεία να **διακοπεί**;
 - **Επακόλουθα** της διακοπής
 - **Επανάναρξη** αγωγής
- **Στρατηγικές** διακοπής
- **Παράγοντες** που μπορούν να **προβλέψουν** επιτυχή διακοπή
- Τι γίνεται στις **σπονδυλοαρθρίτιδες**;
- Χρειαζόμαστε **οδηγίες** διακοπής;

ΔΙΑΚΟΠΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τι μάθαμε από τις μελέτες;

Study name (Study medication)	Disease duration DAS at baseline	Inclusion criteria	Patient #	Time of follow-up
TNF20 (IFX)	Πρώιμη PA (2 m – 2 yrs)	IFX ± MTX Διακοπή μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα αγωγής (6m-1yr)	10	2 yrs
HIT HARD (ADA)			Σύγκριση με MTX μονοθεραπεία	
OPTIMA (ADA)		(n = 100, 50 IFX, 50 MTX)	Σύγκριση με συνέχιση anti-TNF αγωγής	
BeSt (IFX)	Εγκατεστημένη PA (>6 yrs)	Διακοπή μετά από παραμονή σε ύφεση για ορισμένο χρονικό διάστημα (6m)	120	>2 yrs
RRR (IFX)			Διατήρηση ύφεσης για 6m-2yrs	
HONOR (ADA)				
PRESERVE (ETA)				

ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ

Very Early Treatment With Infliximab in Addition to Methotrexate in Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis Reduces Magnetic Resonance Imaging Evidence of Synovitis and Damage, With Sustained Benefit After Infliximab Withdrawal

Mark A. Quinn, Philip G. Conaghan, Philip J. O'Connor, Zunaid Karim, Adam Greenstein, Andrew Brown, Clare Brown, Alexander Fraser, Stephen Jarret, and Paul Emery

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 52, No. 1, January 2005, pp 27–35
DOI 10.1002/art.20712
© 2005, American College of Rheumatology

TNF20

Study type:
R – DB-PC trial

Population:
Early RA (<12 m)

of patients: 10

IFX +
MTX

1 yr

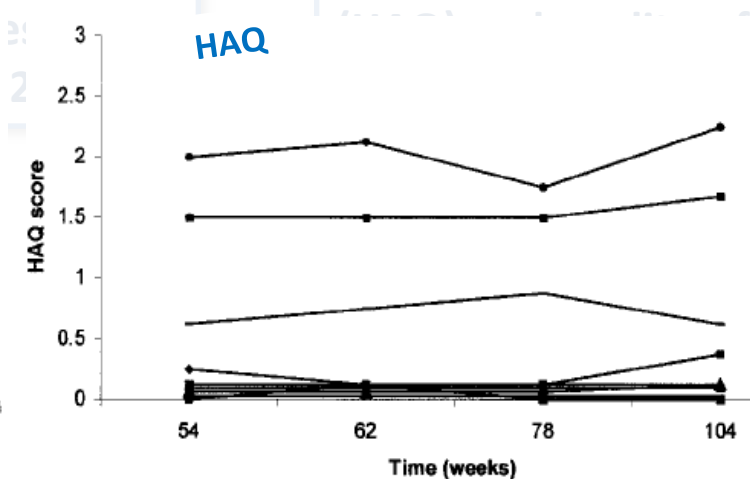
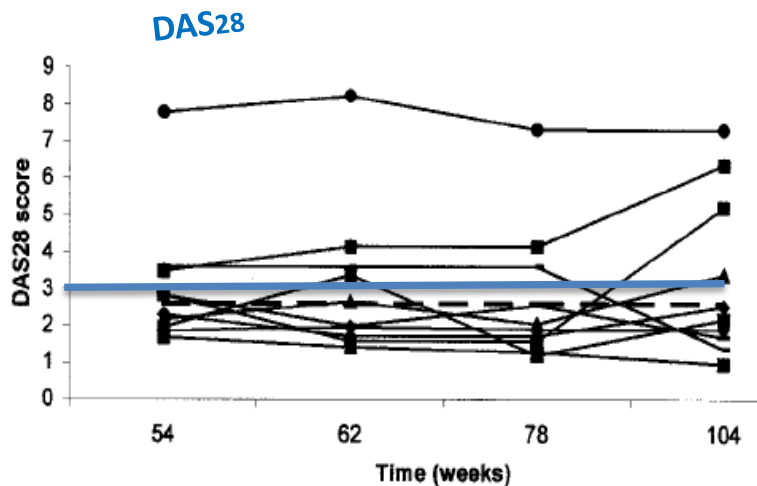
MTX

2 yrs

No significant difference
in radiographic outcomes

70% of patients

Sustained functional



ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ

Επαγωγή ύφεσης με MTX vs TNFi

Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study

Ann Rheum Dis 2013;**72**:844–850.

Jacqueline Detert,¹ Hans Bastian,¹ Joachim Listing,² Anja Weiß,²

HIT HARD

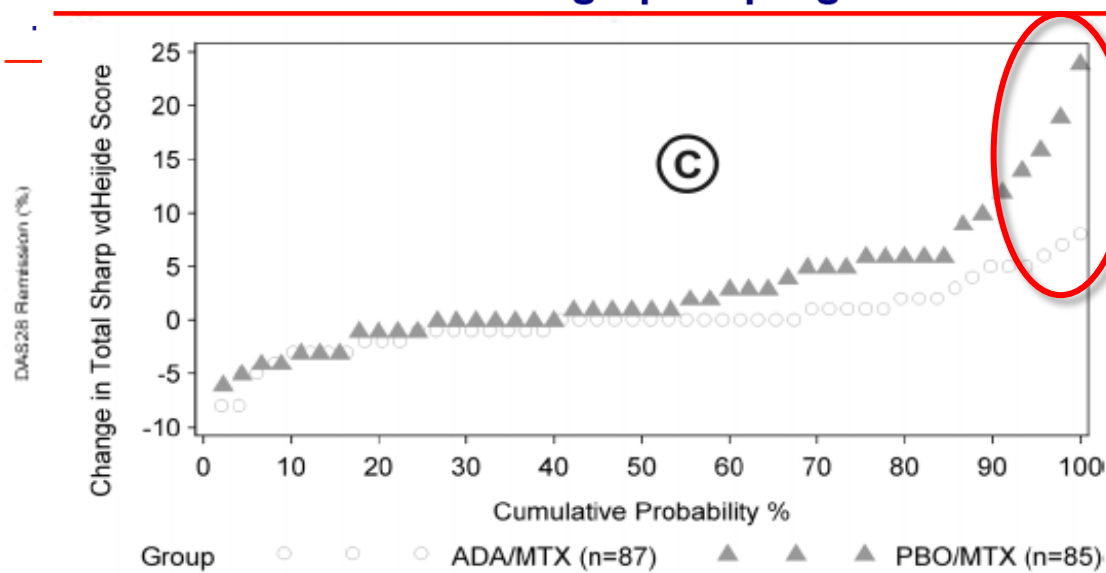
Σύγκριση με MTX
μονοθεραπεία

Study type:
R – DB-PC trial

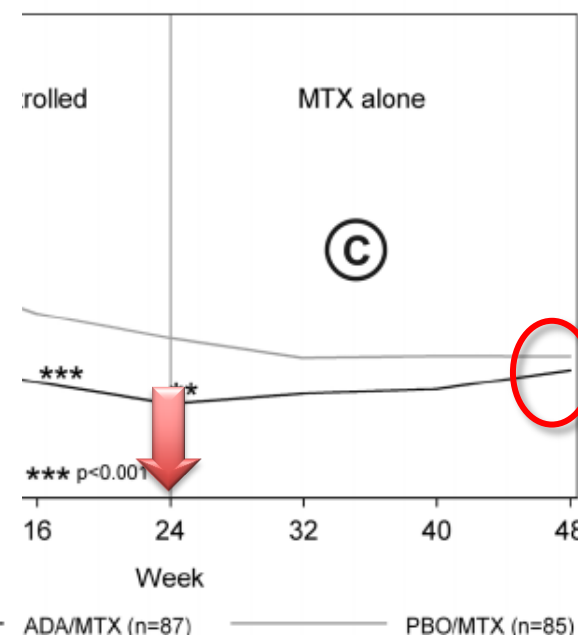
Induction group:

87 pts

HITHARD Radiographic progression



HARD – HAQ until week 48



ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ

Σύγκριση με συνέχιση TNFi αγωγής

OPTIMA

Withdrawal of Adalimumab in Early Rheumatoid Arthritis
Patients Who Attained Low Disease Activity With
Adalimumab Plus Methotrexate: Results of a Phase 4,
Double-blind, Placebo-controlled Trial

A Kavanaugh¹, P Emery², R Fleischmann³, RF van Vollenhoven⁴, K Pavelka⁵,
P Durez⁶, B Guertte⁷, S Santra⁷, L Redden⁷, H Kupper⁸, and JS Smolen⁹

Presented at Rheumatology 2012, 1-3 May 2012, Glasgow, United Kingdom

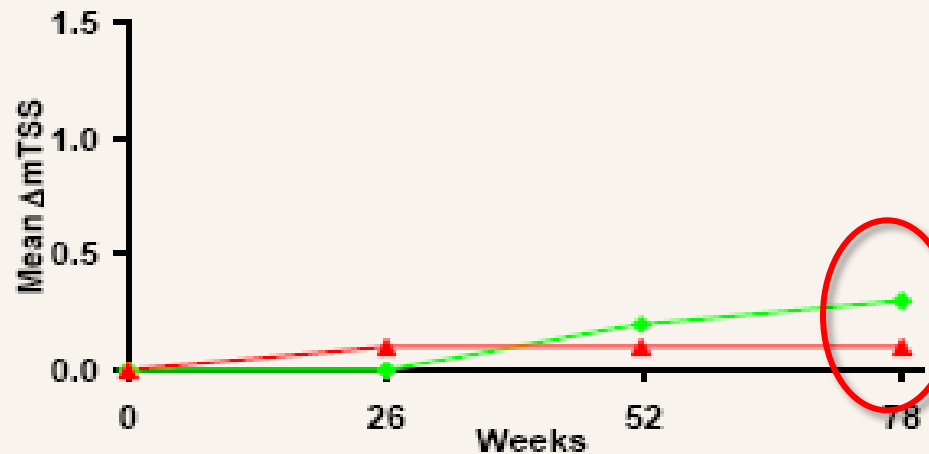
OPTIMA

Σύγκριση με συνέχιση
anti-TNF αγωγής

OPTIMA

Radiographic Changes: Baseline Through 78 Weeks

— ADA+MTX(R)→PBO+MTX — ADA+MTX(R)→ADA+MTX



PBO, n: 102

ADA, n: 105

102

104

98

102

98

102

ADA+MTX(R)→PBO+MTX

ADA+MTX(R)→ADA+MTX

1,5 yrs (78 wks)

<2.6)

Radiographic progression
(ΔmTSS) comparable

ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ

*Σύγκριση διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων -
Διατήρηση ύφεσης*

Study type:
R – DB-PC

Population:
•Early RA (<2yrs)
•DAS28: 4.1

Table 1 Primary outcomes during 4 years follow-up

	Sequential monotherapy (group1)	Step-up combination therapy (group 2)	Initial combination with prednisone (group 3)	Initial combination with infliximab (group 4)	p Value
Mean (SD) improvement in health assessment questionnaire compared with baseline					
3 Years	0.8 (0.7)	0.7 (0.7)	0.8 (0.8)	0.9 (0.7)	0.66
4 Years	0.8 (0.6)	0.7 (0.8)	0.8 (0.8)	0.8 (0.8)	0.64
Progression of Sharp/van der Heijde score from baseline to 4 years follow-up					
Total score					
Mean (SD)	11.7 (17.3)	9.7 (12.8)	6.7 (9.6)	5.4 (9.2)	
Median (IQR)	5.0 (1.0–15.8)	5.5 (1.0–13.8)	3.0 (1.0–7.5)	2.5 (0.5–6.5)	0.005†
Erosion score					
Mean (SD)	6.0 (8.8)	5.7 (6.8)	3.0 (4.1)	3.0 (5.2)	
Median (IQR)	3.0 (0.5–8.5)	3.5 (0.5–10.0)	2.0 (0.5–3.5)	1.5 (0.5–4.0)	0.001*
Narrowing score					
Mean (SD)	5.7 (10.0)	4.0 (7.0)	3.7 (6.7)	2.4 (4.6)	
Median (IQR)	1.8 (0.0–7.0)	1.0 (0.0–4.5)	1.0 (0.0–3.9)	1.0 (0.0–2.5)	0.17

Ann Rheum Dis 2011;**70**:311

Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study
N B Klarenbeek,¹ S M van der Kooij,¹ M Güler-Yüksel,¹ J H L M van Groenendaal,²
K H Han,³ P J S M Kerstens,⁴ T W J Huizinga,¹ B A C Dijkmans,⁴ C F Allaart¹

19% drug free remission

Total cost of work loss and medical expenses reduced

Cost-Utility Analysis of Treatment Strategies in Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis
WILBERT B. VAN DER BEEK,¹ YVONNE P. M. GOEKOOP-RUITERMAN,¹ CORNELIA F. ALLAART,²
Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 61, No. 3, March 15, 2009, pp 291–299

ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΡΑ

Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study

Ann Rheum Dis 2010;**69**:1286–1291

Y Tanaka,¹ T Takeuchi,² T Mimori,³ K Saito,¹ M Nawata,¹ H Kameda,⁴ T Nojima,³ N Miyasaka,⁵ T Koike⁶; for the RRR study investigators

RRR

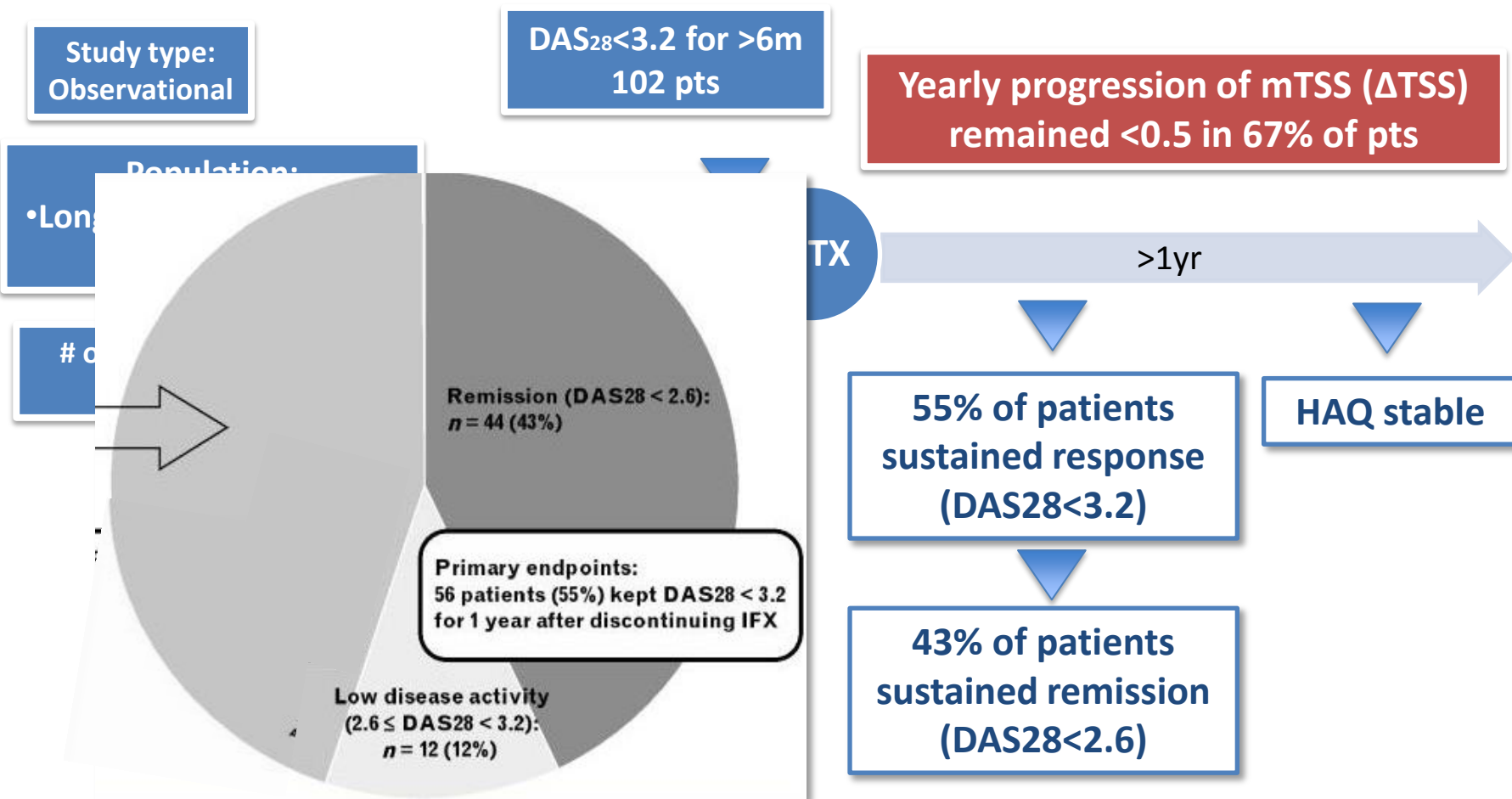


Table 2 Radiographic indicators and baseline disease characteristics

	RRR-achieved (N=33)	RRR-failed (N=16)	p (probability >χ ²)
Baseline			
Disease duration (years)	4.7 (0.5–14.0)	8.6 (0.5–25.0)	0.0280
DAS28 (ESR) score	5.5 (1.9–7.6)	5.7 (4.2–6.8)	0.6976
HAQ-DI	1.0 (0.0–2.3)	1.1 (0.0–1.8)	0.6271
mTSS	46.9 (1.0–216.5)	97.2 (6.0–314.0)	0.0207
Bone erosion score	23.7 (0.0–127.5)	55.5 (1.5–192.5)	0.0119
Joint space narrowing score	23.2 (1.0–89.0)	41.6 (4.5–121.5)	0.0621
Yearly progression of mTSS	13.1 (0.8–51.3)	15.0 (1.0–47.8)	0.5794
RRR-entry			
Yearly progression of mTSS	1.0 (–2.9 to 10.5)	0.7 (–2.0 to 6.7)	0.5788
Primary end point			
Yearly progression of mTSS	0.3 (–3.6 to 8.5)	1.6 (–3.6 to 7.0)	0.1087
Median of yearly progression of mTSS	0.0	1.5	–
Yearly progression of mTSS <0.5 (%)	67	44	0.2161

Προγνωστικοί παράγοντες
διατήρησης ύφεσης

- Μικρότερη διάρκεια νόσου
- Λιγότερες δομικές βλάβες κατά την έναρξη
- Αργότερος ρυθμός οστικής καταστροφής

Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score
28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis
(HONOR study): an observational study

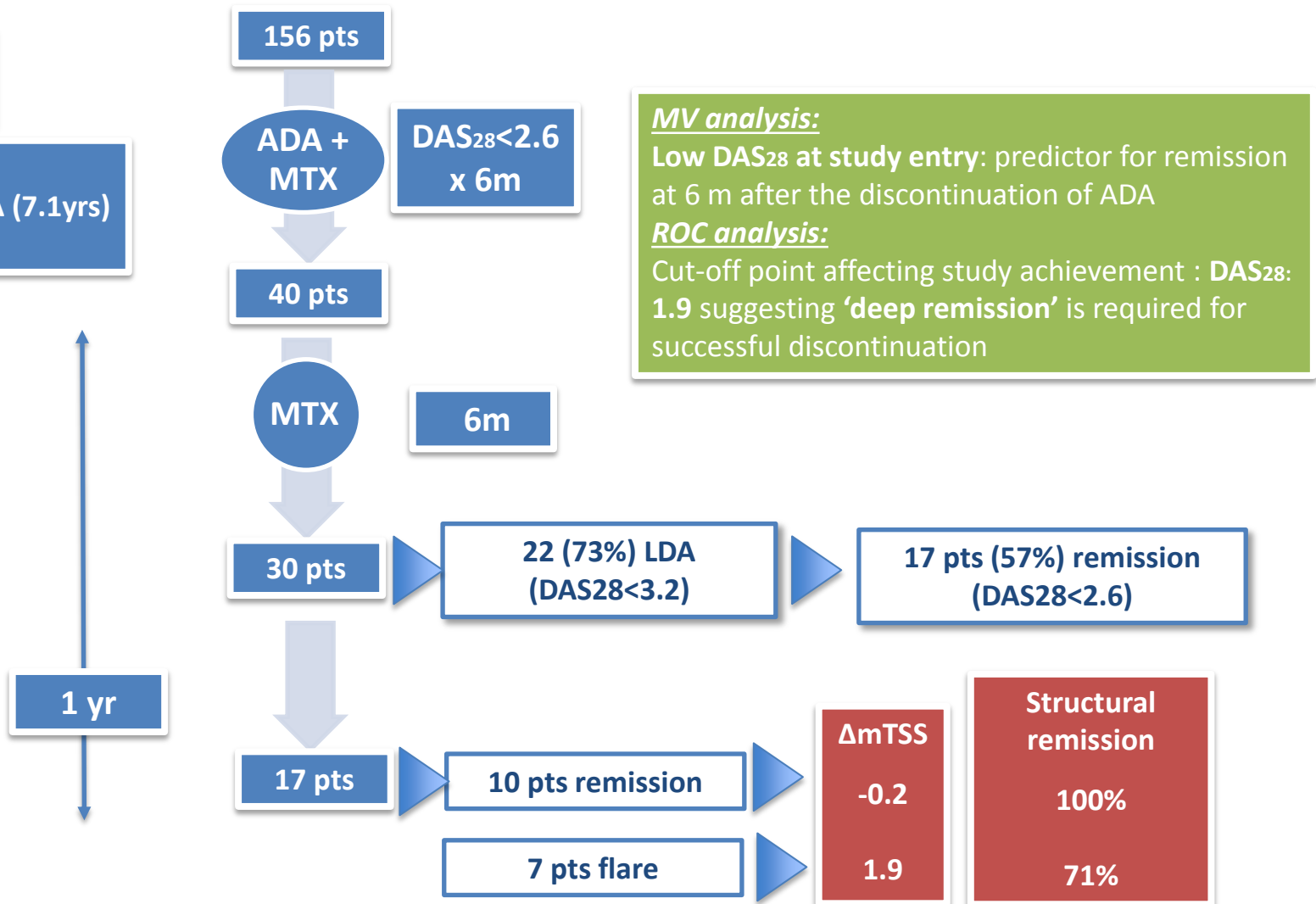
Arthritis Research & Therapy 2013, 15:R135 doi:10.1186/ar4315

HONOR

Study type:
Observational

Population:

- Longstanding RA (7.1yrs)
- DAS₂₈ : 5.1

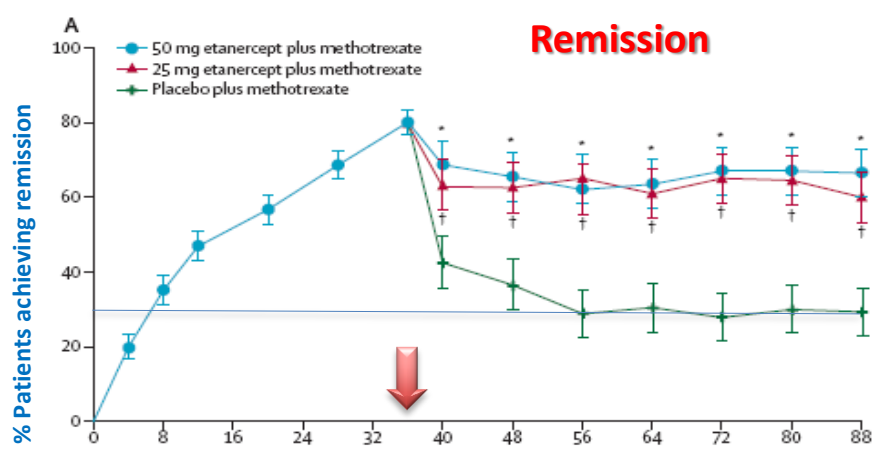
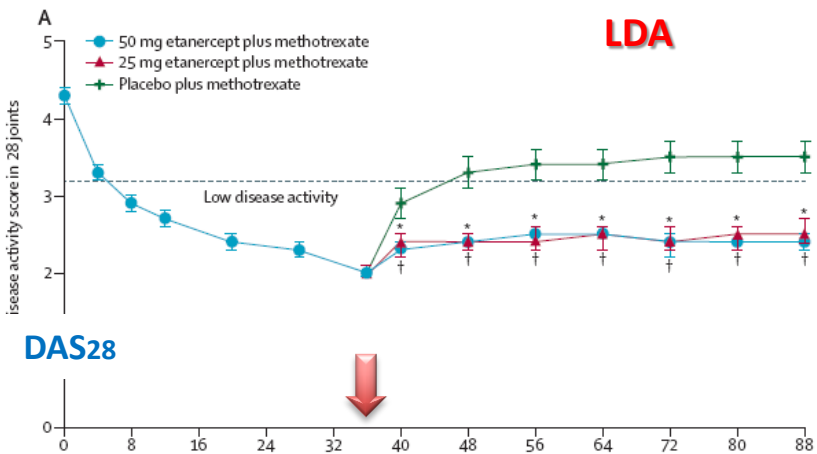
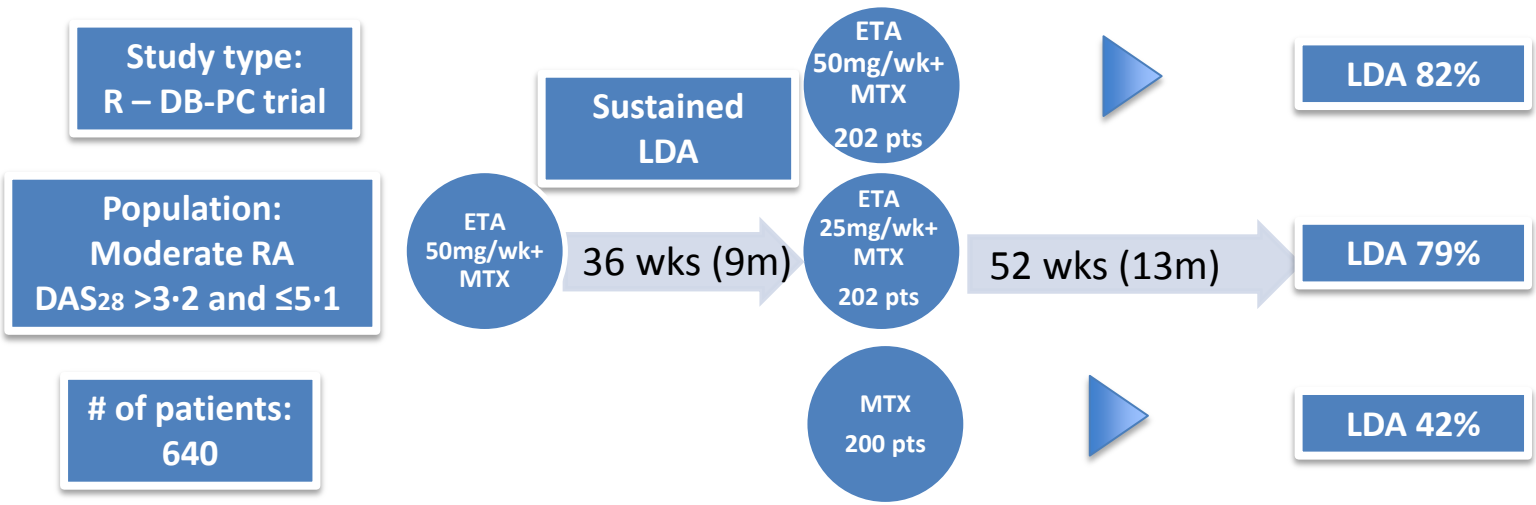


Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial

The Lancet, Volume 381, Issue 9870 Pages 918 - 929, 16 March 2013

PRESERVE

Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, Bonnie Vlahos



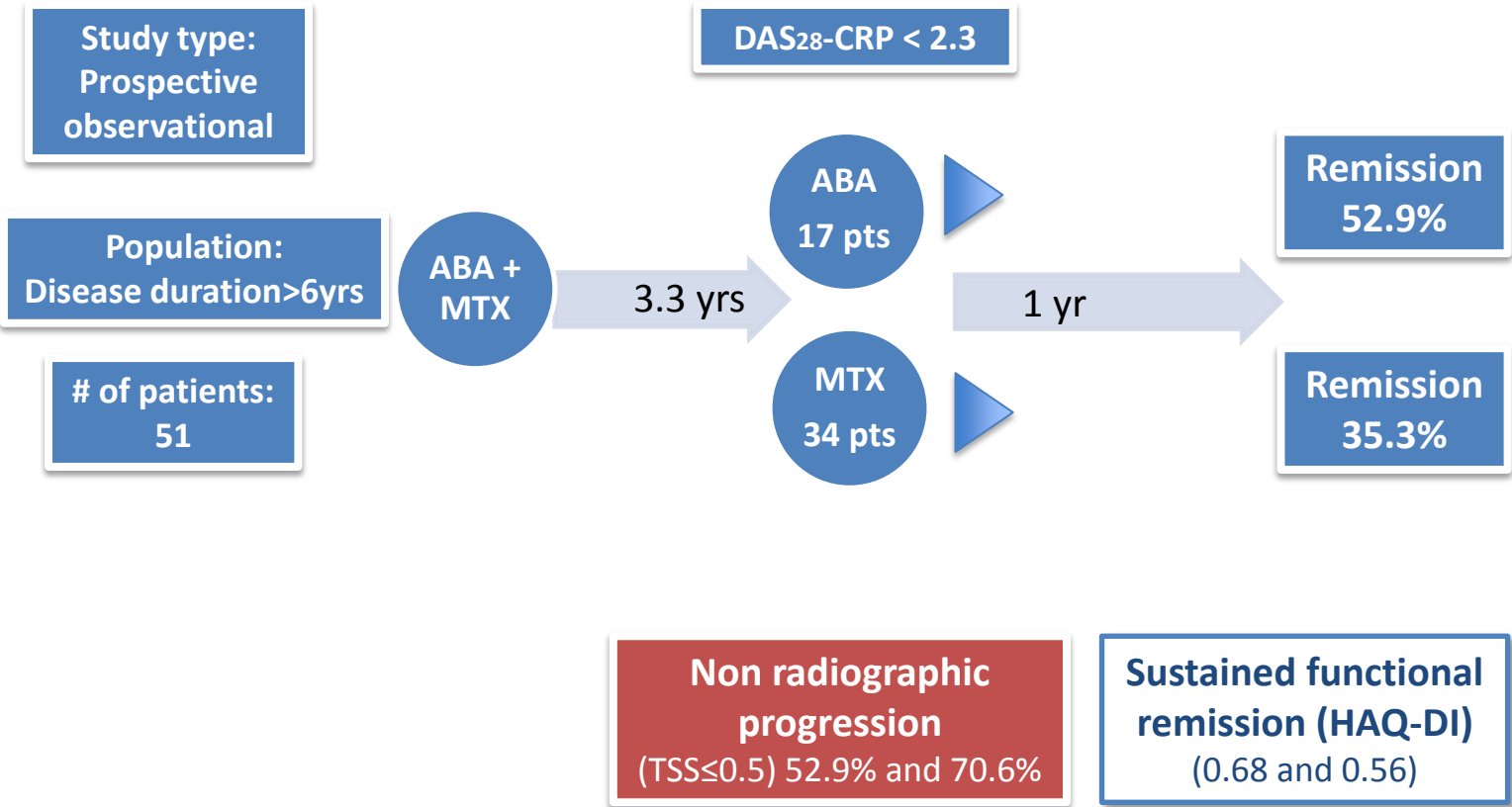
ΔΙΑΚΟΠΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Non-TNFi παράγοντες

Abstract#: 1289 ACR

Abatacept Biologic-Free Remission Study in Established Rheumatoid Arthritis Patients

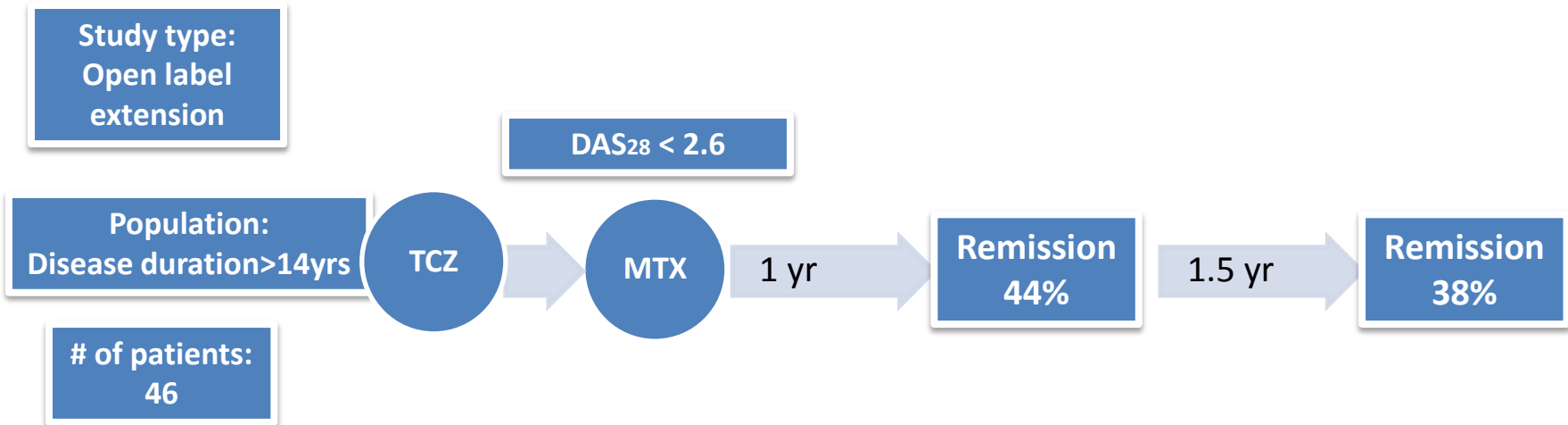
Orion Study, Tsutomu Takeuchi



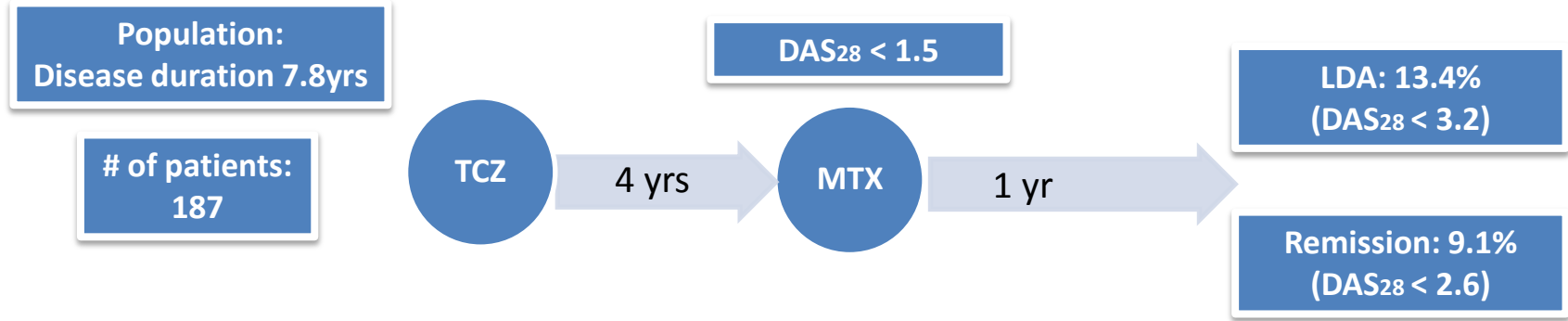
Sustained Clinical Remission and Rate of Relapse
After **Tocilizumab** Withdrawal in Patients with
Rheumatoid Arthritis
Aguilar-Lozano L, J Rheumatol. 2013 Jun 1

OPTION

Tocilizumab extension Phase III



DREAM



ΔΙΑΚΟΠΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Διατήρηση θεραπευτικού αποτελέσματος

Study name	Disease duration DAS at baseline	Inclusion criteria	Remission	LDA	Functional stability (HAQ)	Inhibition of structural damage (ΔmTSS)
TNF20 (IFX)	Πρώιμη PA (2 m – 2 yrs)	Διακοπή μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα αγωγής (6m-1yr)	Σύγκριση με MTX μονοθεραπεία	•Συγκρίσιμη ενεργότητα •Υπεροχή στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης		
HIT HARD (ADA)						
OPTIMA (ADA)		Εγκατεστημένη PA (>6 yrs)	Διακοπή μετά από παραμονή σε ύφεση για ορισμένο χρονικό διάστημα (6m)	Σύγκριση με συνέχιση anti-TNF αγωγής	•Μικρές διαφορές υπέρ βιολογικού παράγοντα •Παρόμοια ακτινολογική εξέλιξη	
BeSt (IFX)	Διατήρηση ύφεσης για 6m-2yrs		2/3 LDA 1/2 remission			
RRR (IFX)						
HONOR (ADA)						
PRESERVE (ETA)						

ΔΙΑΚΟΠΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

*Προγνωστικοί παράγοντες διατήρησης ύφεσης
Επανέναρξη αγωγής σε περίπτωση υποτροπής*

Προγνωστικοί παράγοντες επιτυχημένης διακοπής της βιολογικής θεραπείας

Χαρακτηριστικά ασθενών

↓ DAS – HAQ – mTss

Θεραπεία

Πρώιμη – επιθετική

Σχεδιασμός διακοπής:

Προηγούμενη παραμονή σε «βαθεία» ύφεση
(DAS <2.4) για ≥ 6 μήνες

Επανεναρξη αγωγής επί υποτροπής

Επιτυχής σε > 85% των ασθενών

ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

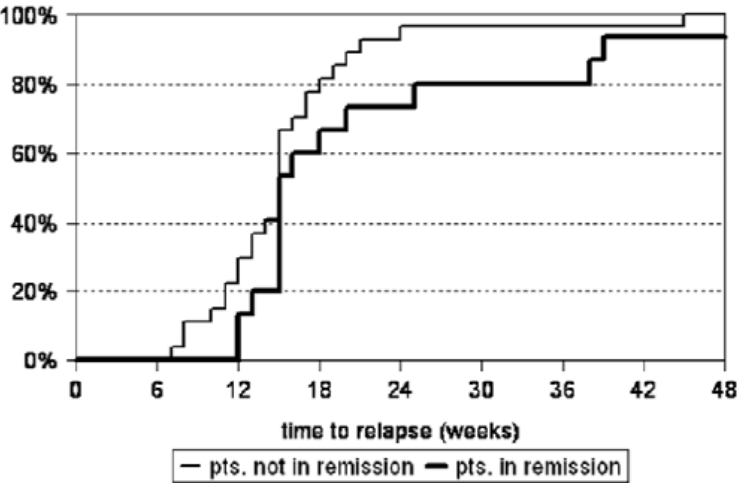
Διακοπή TNFi – διατήρηση ύφεσης

Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab

Xenofon Baraliakos¹, Joachim Listing², Jan Brandt¹, Martin Rudwaleit³, Joachim Sieper³ and Juergen Braun¹

Arthritis Research & Therapy 2005, **7**:R439-R444

(a)



Ποσοστά υποτροπής μετά τη διακοπή του TNFi σε ΑΣ

Conclusion

Therapy with infliximab has definite long-term clinical efficacy and safety in patients with AS. Patients who discontinue therapy are likely to have a clinical relapse within several weeks to months. Therefore, continuous therapy seems to be necessary for most patients with AS. Importantly, however, we found that retreatment is safe and the clinical efficacy is as good as that before discontinuation.

Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis?

Ignazio Olivieri ^{a,*}, Salvatore D'Angelo ^{a,b}, Angela Padula ^a, Pietro Leccese ^a, Angelo Nigro ^a, Carlo Palazzi ^a**Take-home messages**

- In axial SpA, which includes AS and nr-axSpA, it is not usually possible to discontinue anti-TNF therapy. However, a reduction of the dosage can often be attained.
- In peripheral SpA with prevalent enthesal involvement, anti-TNF agents can be used for a short period of time till remission has been achieved.
- In PsA, a reduction of the dosage of TNF blockers can often be achieved. In addition, in some patients the drug can be discontinued and the end of therapy is followed by drug-free remission.

Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2

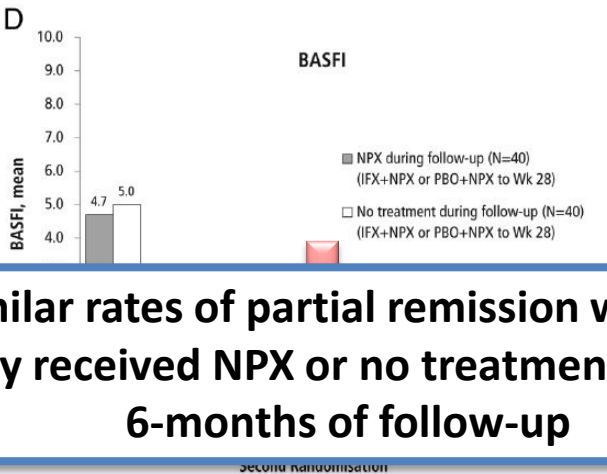
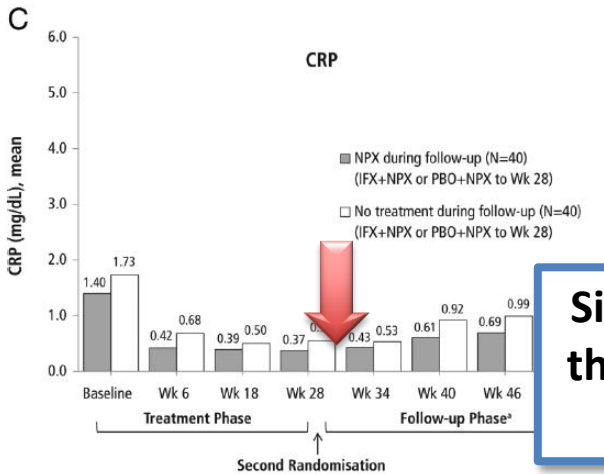
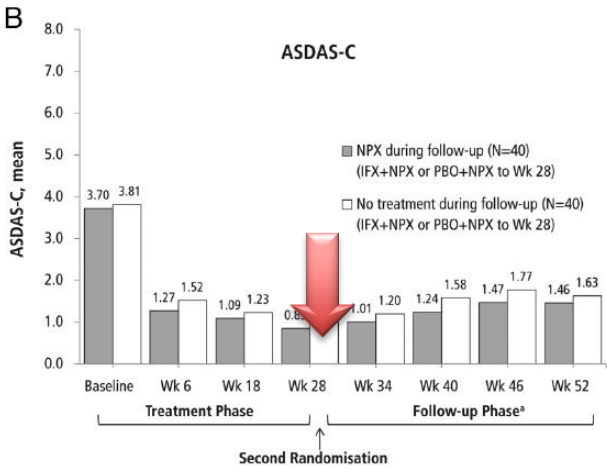
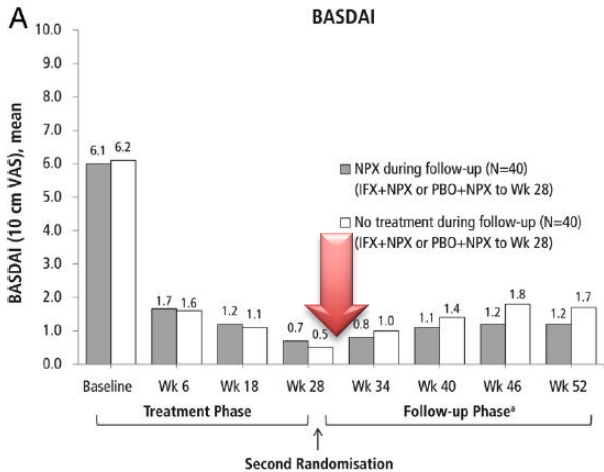
J Sieper,¹ J Lenaerts,² J Wollenhaupt,³ M Rudwaleit,¹ V I Mazurov,⁴ L Myasoutova,⁵ S Park,⁶ Y Song,⁷ R Yao,⁸ D Chitkara,⁸ N Vastesaeger,⁹ on Behalf of All INFAST Investigators

Ann Rheum Dis 2013;00:1–6.

INFAST 2

Study type:
BD-R-C
(INFAST I)

Population:
biologic-naïve
patients with
early, active,
moderate-to-
severe axial SpA



Similar rates of partial remission whether they received NPX or no treatment during 6-months of follow-up

BASDAI 1.2

BASDAI 1.7

Διακοπή βιολογικής θεραπείας σε RA – ΣΠΑ: Συμπεράσματα

1. Η **διακοπή της θεραπείας** με βιολογικούς παράγοντες με μακροχρόνια διατήρηση τη ύφεσης αποτελεί **τον νέο θεραπευτικό στόχο** για λόγους κυρίως οικονομικούς αλλά και ασφαλείας.
2. Η **παραμονή σε ύφεση** ή σε χαμηλή ενεργότητα νόσου εκτός βιολογικής θεραπείας **είναι εφικτή** σ ένα **σημαντικό αριθμό** ασθενών.
3. Η **επανέναρξη** της βιολογικής θεραπείας σε περίπτωση **υποτροπής**, είναι γενικά **εφικτή κι επιτυχής**.

Διακοπή βιολογικής θεραπείας σε RA – ΣΠΑ: Συμπεράσματα

- Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η έκβαση της διακοπής είναι επιτυχής
 - σε πρώιμη νόσο
με απουσία ή ελάχιστες δομικές βλάβες και λειτουργική έκπτωση
 - όταν η έναρξη της βιολογικής θεραπείας είναι άμεση
 - σε διατήρηση ύφεσης μακροχρόνια προ της διακοπής του βιολογικού παράγοντα
- Στις σπονδυλοαρθρίτιδες,
 - η πρώιμη νόσος
 - η γρήγορη έναρξη της βιολογικής θεραπείας,
καθιστούν εφικτή τη διακοπή της αγωγής και τη διατήρηση ύφεσης,
τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα

Ερωτήματα – προβληματισμοί για το μέλλον

Πέρα από τις μελέτες:

Ασθενείς στην καθημερινή πρακτική

- Συνήθως **εγκατεστημένη από ετών PA - ΣΠΑ** με υψηλούς δείκτες ενεργότητας και χρονιότητας
- **Πόσο γρήγορα** θα περνούσαμε σε βιολογική θεραπεία;
- Θα διακινδυνεύαμε **νέα υποτροπή**;
- **Πόσο στενά** μπορούμε να **παρακολουθούμε** τους ασθενείς μας για να επιβεβαιώσουμε τη **μακροχρόνια ύφεση**;
- Δεδομένα από τις μελέτες για **< 2έτη παρακολούθησης** μετά τη διακοπή – τι γίνεται **σε βάθος χρόνου**;

Ερωτήματα – προβληματισμοί για το μέλλον

- Οδηγίες χρήσης βιολογικών παραγόντων: μπορούμε να παρέμβουμε στην εξέλιξη της νόσου;

Θεραπεία RA – ΣΠΑ: «παράθυρο ευκαιρίας»

- ✓ Άμεση έναρξη βιολογικής θεραπείας σε πρώιμη νόσο
- ✓ Επίτευξη ύφεσης και διατήρησή της για 6 μήνες – 1 έτος
- ✓ Διακοπή βιολογικής θεραπείας και διατήρηση ύφεσης με μη βιολογικά DMARDs
- ✓ Στενή παρακολούθηση της νόσου
- ✓ Επανεναρξη αγωγής επί υποτροπής

