

**“ Παραμονή στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.
Δεδομένα από την κλινική πράξη”**

**Καλτσονούδης Ευριπίδης
Ρευματολόγος**



**Ρευματολογική Κλινική Π.Ν.Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Α. Α. Δρόσος**

Σύγκρουση συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή για αυτή την ομιλία, από την MSD

Παραμονή στη θεραπεία

Η παραμονή στη θεραπεία συνδέεται με:

- Καλύτερο έλεγχο της νόσου
- Χαμηλότερο κόστος υγείας
- Υψηλότερη ποιότητα ζωής του ασθενή

Degli Esposti L et al, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2014:6;

Tang B et al, Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 7, 2008'

Bolge S, Goren A, Tandon M, Patient Preference and Adherence 2015:9;

Gurkendall S et al, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 10, October 15, 2008, pp 1519–1526

ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ...

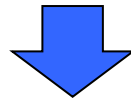
... θεωρείται **προγνωστικός δείκτης** επιτυχούς
έκβασης της θεραπείας

Carmona L et al, Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R72 (doi:10.1186/ar1941)

Επιβίωση των φαρμάκων στην κλινική πράξη

- Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες έδειξαν σημαντική βελτίωση:
 - ✓ Στα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου
 - ✓ Στην ποιότητα ζωής των ασθενών
 - ✓ Δείκτες παρακολούθησης της νόσου

Τα χαμηλά ποσοστά παραμονής στη θεραπεία



Οδηγούν σε αποτυχία της θεραπείας και πρόοδο της νόσου

Η παραμονή στη θεραπεία μπορεί να εξαρτάται...

- Το φύλο
- Την ηλικία
- Τη διάρκεια της νόσου
- Τη συννοσηρότητα
- Την ταυτόχρονη θεραπεία
- Την προσαρμογή του ασθενή στη θεραπεία

Επιβίωση των φαρμάκων και οι αιτίες διακοπής του πρώτου αντι-TNF στην ΑΣ vs ΡΑ

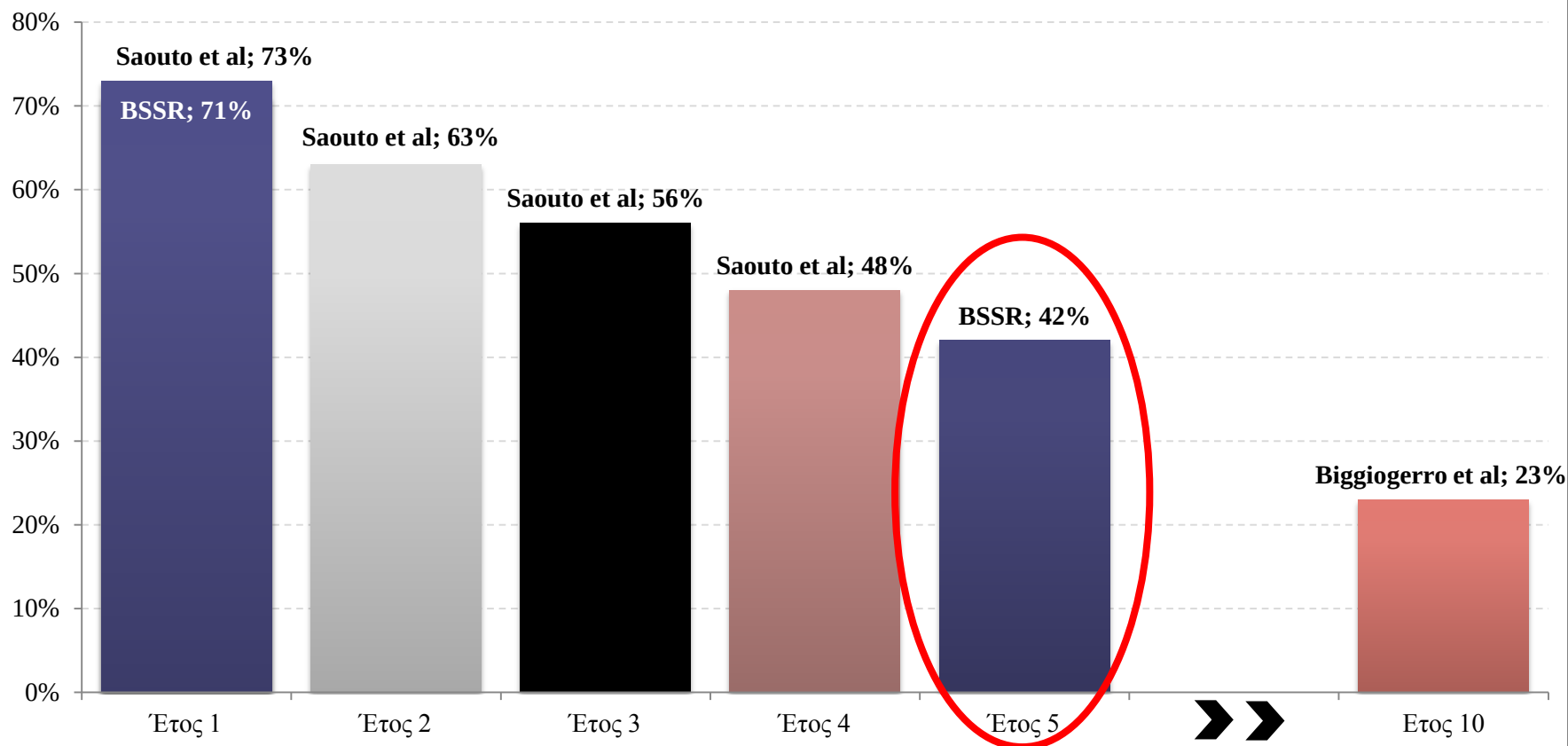
Η επιβίωση των αντι-TNFs στους ασθενείς με ΑΣ ήταν 63,08 (CI: 60.24, 65.92)

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 47,5 (CI 45.65, 49.36)

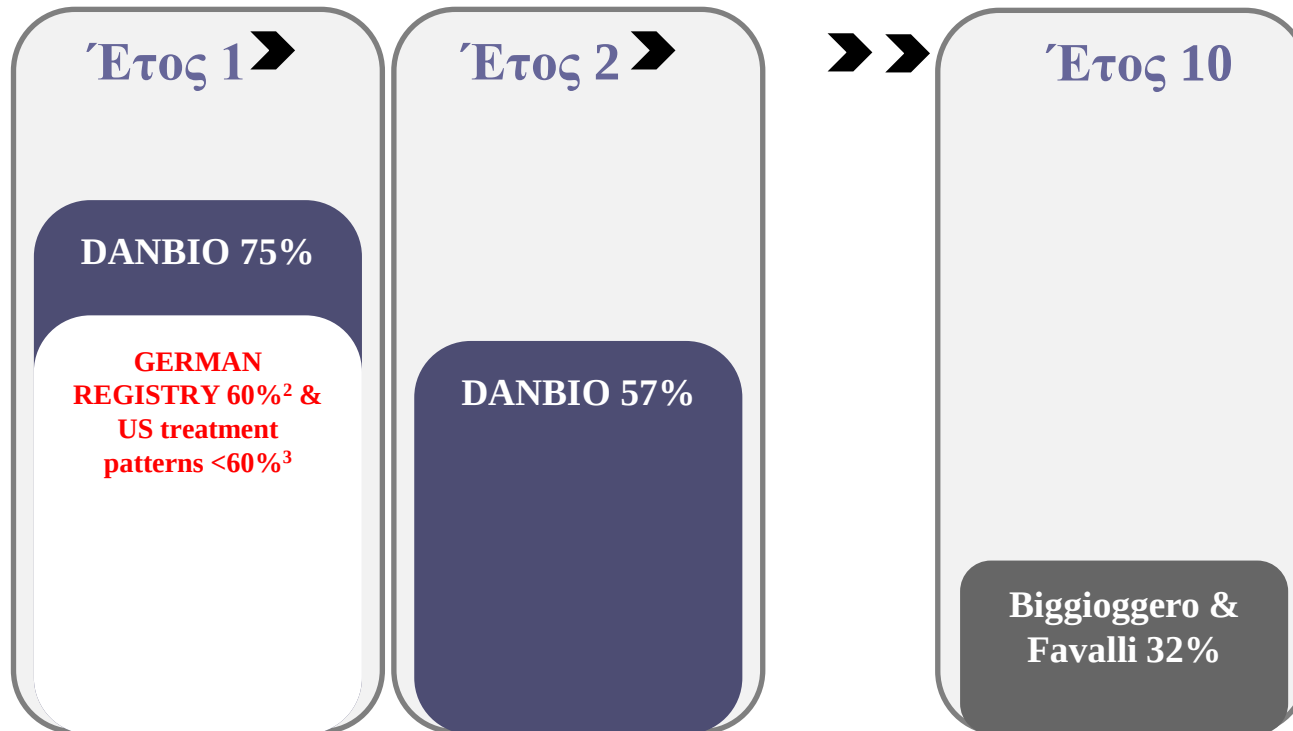
Η διαφορά στην επιβίωση των φαρμάκων φαίνεται να σχετίζεται με το μηχανισμό της νόσου

Οι κύριες αιτίες της διακοπής ήταν αναποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο παθήσεις

Δεδομένα από την κλινική πράξη δείχνουν ότι <50% των ασθενών με RA παραμένουν στη θεραπεία στα 5 έτη

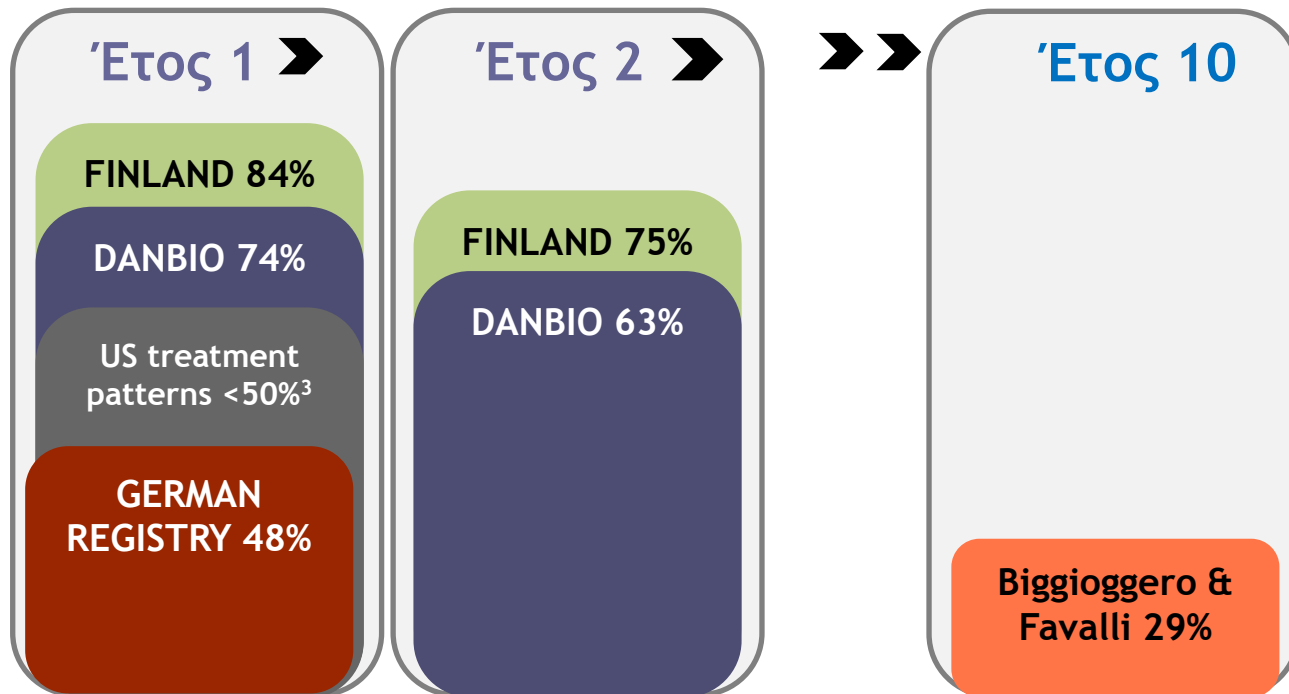


Δεδομένα από την κλινική πράξη δείχνουν ότι <60% των ασθενών με ΨΑ παραμένουν στη θεραπεία στα 2 έτη



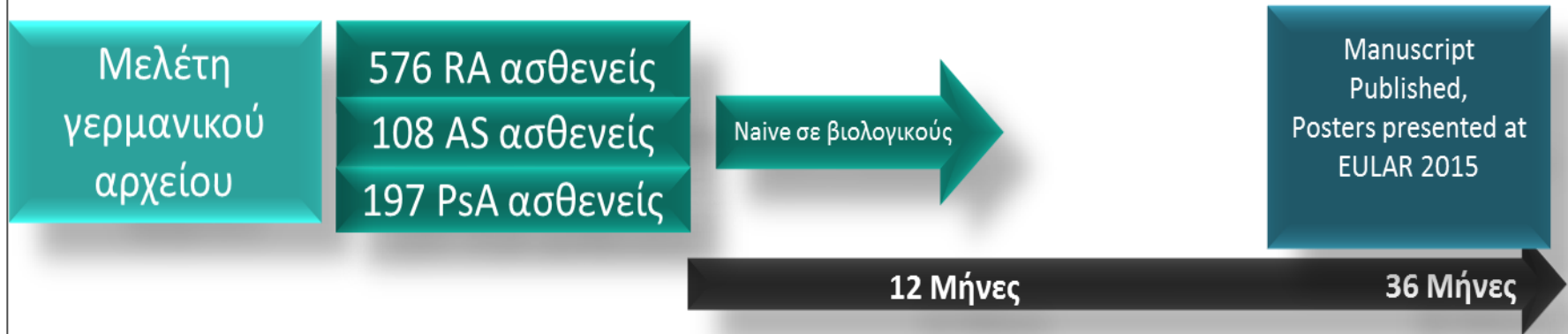
Glintborg B et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 63, No. 2, February 2011, pp 382–390;
Lyu R et al, Rheumatology International, 2015, doi:10.1007/s00296-015-3348-4;
Bonafede M, Adv Ther (2012) 29(8):664–674. DOI 10.1007/s12325-012-0037-5;
Biggioggero M and Favalli EG, 2014, DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 75 : S38–S41

Δεδομένα από την κλινική πράξη δείχνουν ότι <60% των ασθενών με ΑΣ παραμένουν στη θεραπεία μετά τα 2 έτη



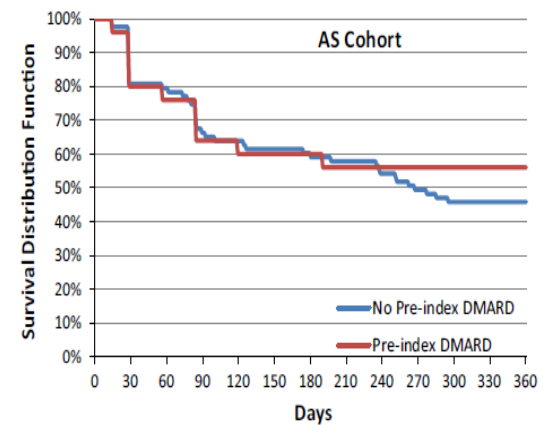
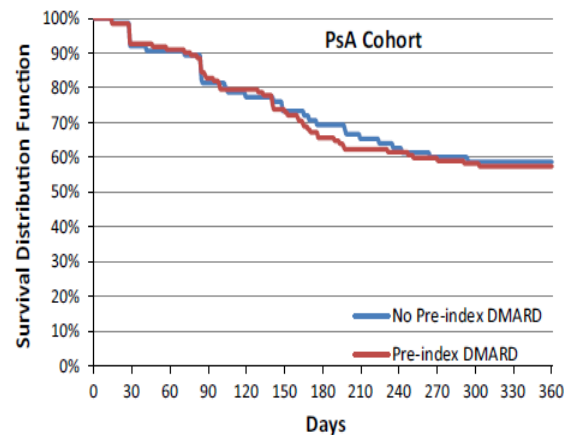
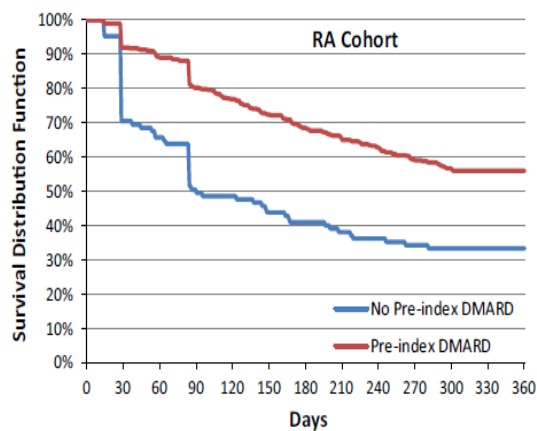
Heinonen A et al, J Rheumatol 2015;42;2339-2346;
Glintborg B et al, Ann Rheum Dis 2010;69:2002-2008, doi:10.1136/ard.2009.124446;
Bonafede M, Adv Ther (2012) 29(8):664-674. DOI 10.1007/s12325-012-0037-5 ;
Lyu R et al, Rheumatol Int, 2015, DOI 10.1007/s00296-015-3348-4;
Biggioggero M and Favalli EG, 2014, DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 75 : S38-S41

Real World Δεδομένα για την παραμονή στη θεραπεία - Γερμανία



- ❑ Στόχος: Να αξιολογήσει την παραμονή στη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια βιολογική θεραπεία με ή χωρίς **DMARDs**

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



Παραμονή στη θεραπεία στους 12 μήνες σε ασθενείς με υποδορίους αντι-TNF
48-58%

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

- Οι ασθενείς με ΡΑ, ΑΣ και ΨΑ που ξεκινούν υποδόριο βιολογικό παράγοντα στη Γερμανία, έχουν σχετικά χαμηλή παραμονή στη θεραπεία στους 12 μήνες **(52% στη ΡΑ, 48% στην ΑΣ και 57% στην ΨΑ)**
- Οι ασθενείς με ΡΑ υπό DMARDs παρέμειναν περισσότερο (56% vs. 33%)
- Η λήψη DMARD δεν επηρέασε την παραμονή στη θεραπεία στις ΑΣ και ΨΑ
- Ένα ποσοστό ασθενών που παρέμεινε στη θεραπεία, είχε αύξηση της δόσης του βιολογικού

Η παραμονή στη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη έκβαση του ασθενή και μειωμένο κόστος υγείας σε σχέση με τη μη παραμονή

Medication persistence of DMARDs and anti-TNF agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Brazil

- Μελέτη κοόρτης ασθενών με RA 2003 – 2010
- Μεταξύ 76.351 ασθενών
- 14313 λάμβαναν αντι-TNF (+/- DMARD)

48,2% παρέμεινε στην αντι-TNF (+/- DMARD)

VS

- Στο τέλος του 1^{ου} έτους:

42,6% παρέμεινε σε DMARD μόνο

Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register

- Η ανάλυση περιελάμβανε 10 396 ασθενείς με RA

Χωρίς DMARD (n = 3339)
MTX (n = 4.418)
LEF (n = 610)
SSZ (n = 308)
MTX + SSZ (n = 902)
MTX + HCQ (n = 401)
MTX + SSZ + HCQ (n = 418)

Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register

- Η επιβίωση για το πρώτο αντι-TNF (95% CI)

Στο **1^ο έτος** 71% έως 72%

Στα **5 έτη** 41% έως 43%

Οι ασθενείς που λαμβάνουν MTX, ή MTX με άλλα DMARDs είχαν καλύτερη παραμονή στη θεραπεία **με το πρώτο αντι-TNF**

Ann Rheum Dis.2011 Apr;70(4):583-9.

Golimumab Παραμονή στη Θεραπεία...

Κλινικές μελέτες με golimumab δείχνουν:

- ✓ **Αποτελεσματικότητας**
- ✓ **Ασφάλεια**
- ✓ **Παραμονής στη θεραπεία**

Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1–6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204902;
Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1–5. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205862;
Keystone, et al, The Journal of Rheumatology 2016; 43:2; doi:10.3899/jrheum.150712

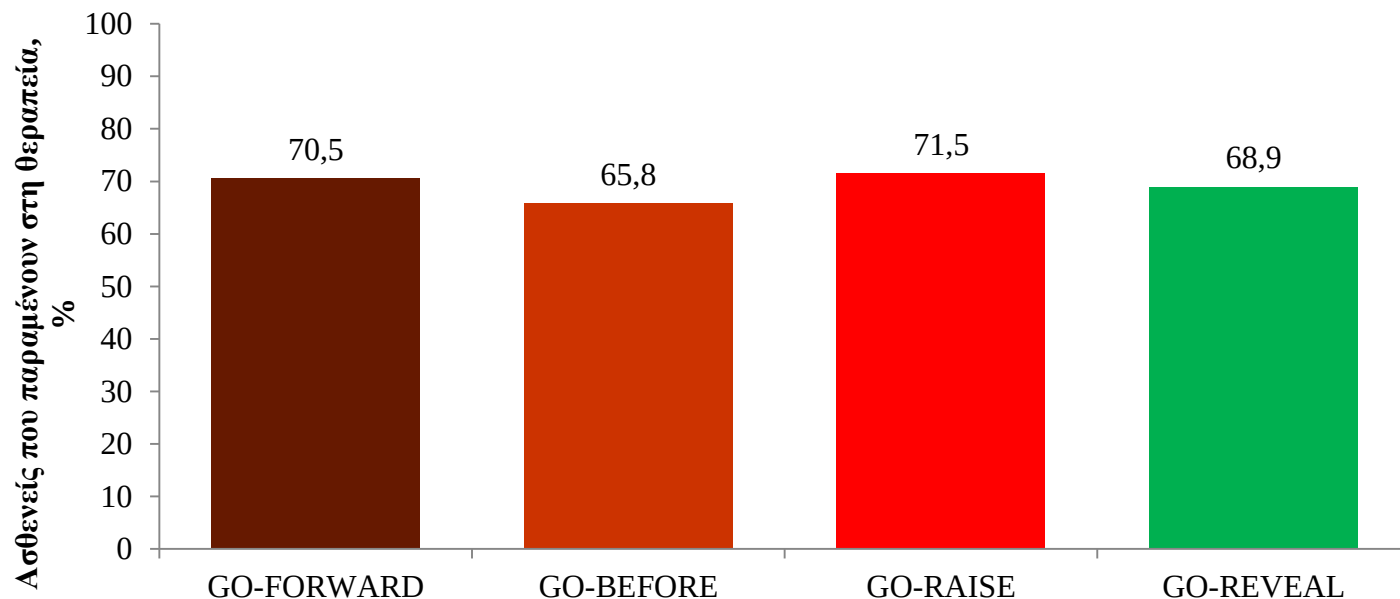
Κλινικές μελέτες του golimumab

Clinical trial	Condition	Patients included	N
GO-FORWARD ¹	PA	Μη ανταποκρινόμενοι στην MTX	444
GO-BEFORE ²	PA	MTX-naïve	637
GO-AFTER ³	PA	Ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενο αντι-TNF	461
GO-RAISE ⁴	ΑΣ	Μη ανταποκρινόμενοι στην κλασσική θεραπεία	356
GO-REVEAL ⁵	ΨΑ	Μη ανταποκρινόμενοι στα ΜΣΑΦ/DMARD	405
GO-AHEAD ^{6,7,a}	nr-αχΣπΑ	Μη ανταποκρινόμενοι στα ΜΣΑΦ	198

1. Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–796. 2. Emery P et al. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2272–2283. 3. Smolen JS et al. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:14. 4. Inman RD et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–3412. 5. Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1689–1694. 6. Sieper J et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2702–2712. 7. van der Heijde D et al. ACR 2015. Abstract 2854.

Περίπου 70% παραμένουν στη θεραπεία με golimumab στις κλινικές μελέτες (naïve ασθενείς)

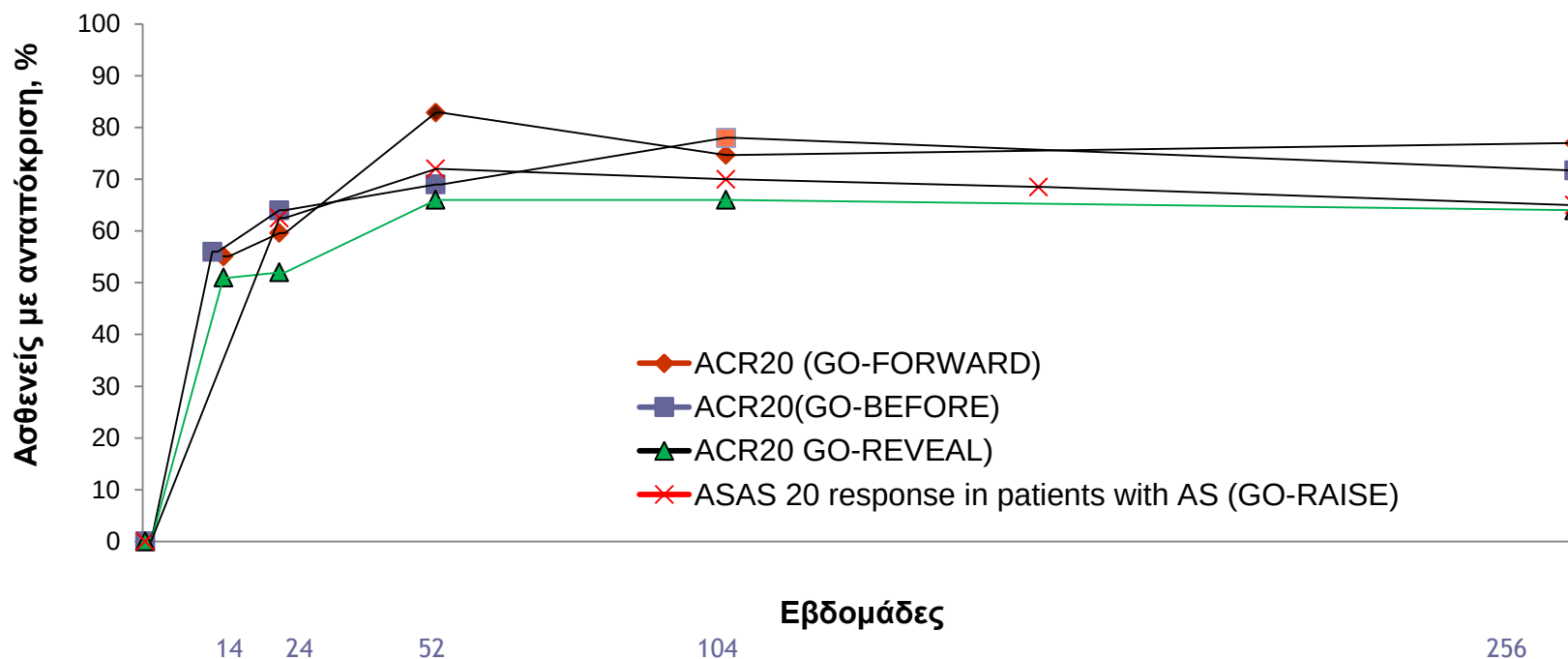
Παραμονή στη θεραπεία στα 5 έτη



Keystone EC et al. Published online ahead of print 15 December 2015. *J Rheumatol*. doi:10.3899/jrheum.150712.
Emery P et al. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2272–2283.
Deodhar A et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:757–761.
Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1689–1694.

Διατήρηση της αποτελεσματικότητας στα 5 έτη με το golimumab σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογική θεραπεία

Κλινική ανταπόκριση με το Simponi στα 5 έτη σε όλες τις μελέτες



Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789–796. 2. Keystone E et al. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:789–796.
Keystone EC et al. Published online ahead of print 15 December 2015. *J Rheumatol.* doi:10.3899/jrheum.150389
Keystone EC et al. *J Rheumatol.* 2013;40:1097–1103. 5. SIMPONI® (golimumab). Summary of Product Characteristics. Janssen-Cilag.

Έμμεση σύγκριση κλινικών μελετών υποδόριων αντι-TNF παραγόντων: υψηλότερη παραμονή με το golimumab

Not head-to-head trials

	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα	Ψωριασική αρθρίτιδα
Golimumab	70.5% παραμονή στα 5 έτη ¹	71.5% παραμονή στα 5 έτη ²	68.9% παραμονή στα 5 έτη ³
Etanercept	56.0% παραμονή στα 5 έτη ⁴	49.0% παραμονή στα 3.7 έτη ⁵	68.8% παραμονή στα 2 έτη ⁶
Certolizumab pegol	55.3% παραμονή στα 5 έτη ⁷	80.0% παραμονή στα 2 έτη ⁸	—
Adalimumab	52.3% παραμονή στα 5 έτη ⁹	64.9% παραμονή στα 5 έτη ¹⁰	76.5% παραμονή στα 2 έτη ¹¹

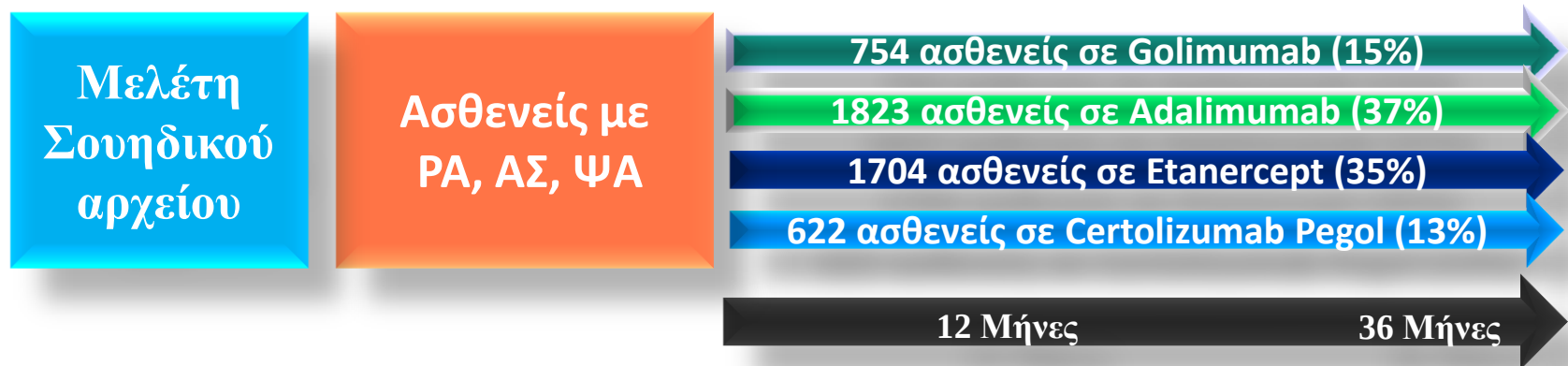
Keystone EC et al. Published online ahead of print 15 December 2015. *J Rheumatol*. doi:10.3899/jrheum.150712;

Deodhar A et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:757–761.

Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1689–1694;

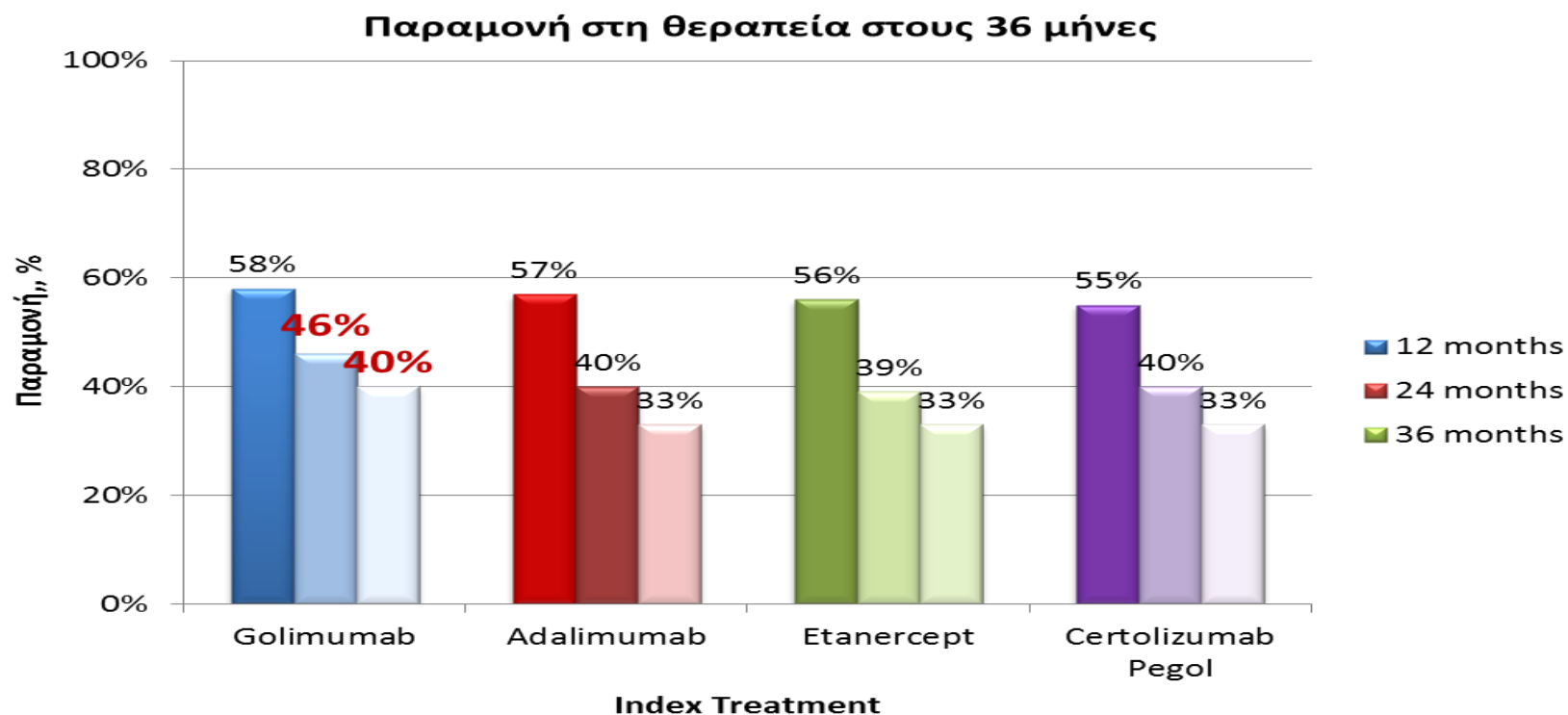
Klareskog L et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:238–247. 5. Davis JC Jr et al. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:346–352;

Real World Δεδομένα παραμονής στη θεραπεία



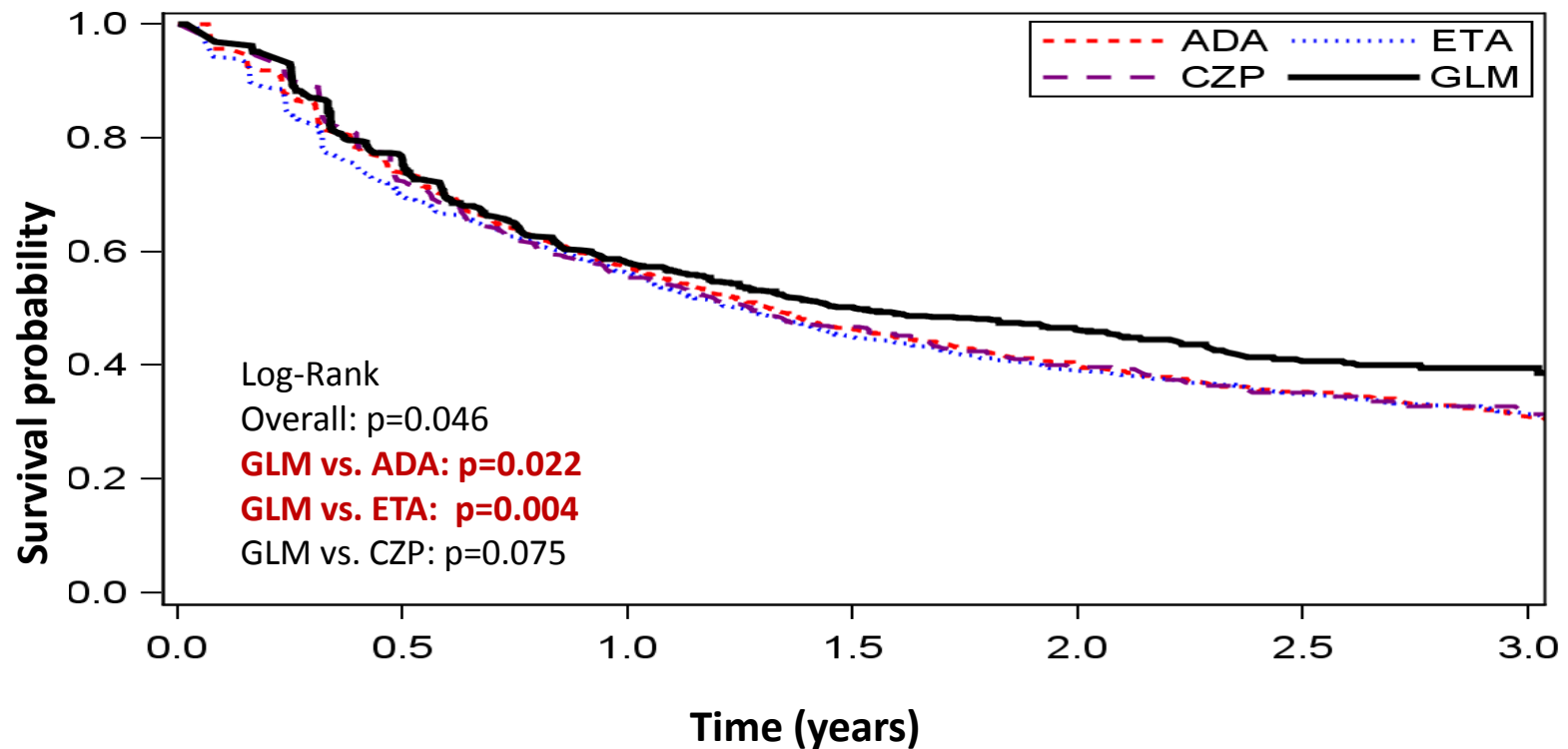
Στόχος: Να αξιολογήσει την παραμονή στη θεραπεία σε ασθενείς με ΡΑ, ΑΣ και ΨΑ που έλαβαν υποδόριο anti-TNF

Real World Δεδομένα παραμονής στη θεραπεία



J. Dalen, R. et al., Rheumatology International, January 2016

Real World Δεδομένα παραμονής στη θεραπεία



Παραμονή στη θεραπεία

12 μήνες

Ίδια παραμονή στη θεραπεία
και για τα 4 φάρμακα



Από τους **12 έως 36** μήνες

Σταθερά υψηλότερη
παραμονή για το **GLM**

Διαφορές στην Παραμονή στη θεραπεία μεταξύ των scTNFis

- Καναδική μελέτη έδειξε τα ποσοστά διακοπής 12 μήνες

ADA : 41%

ETA: 44%

GLM: 34%

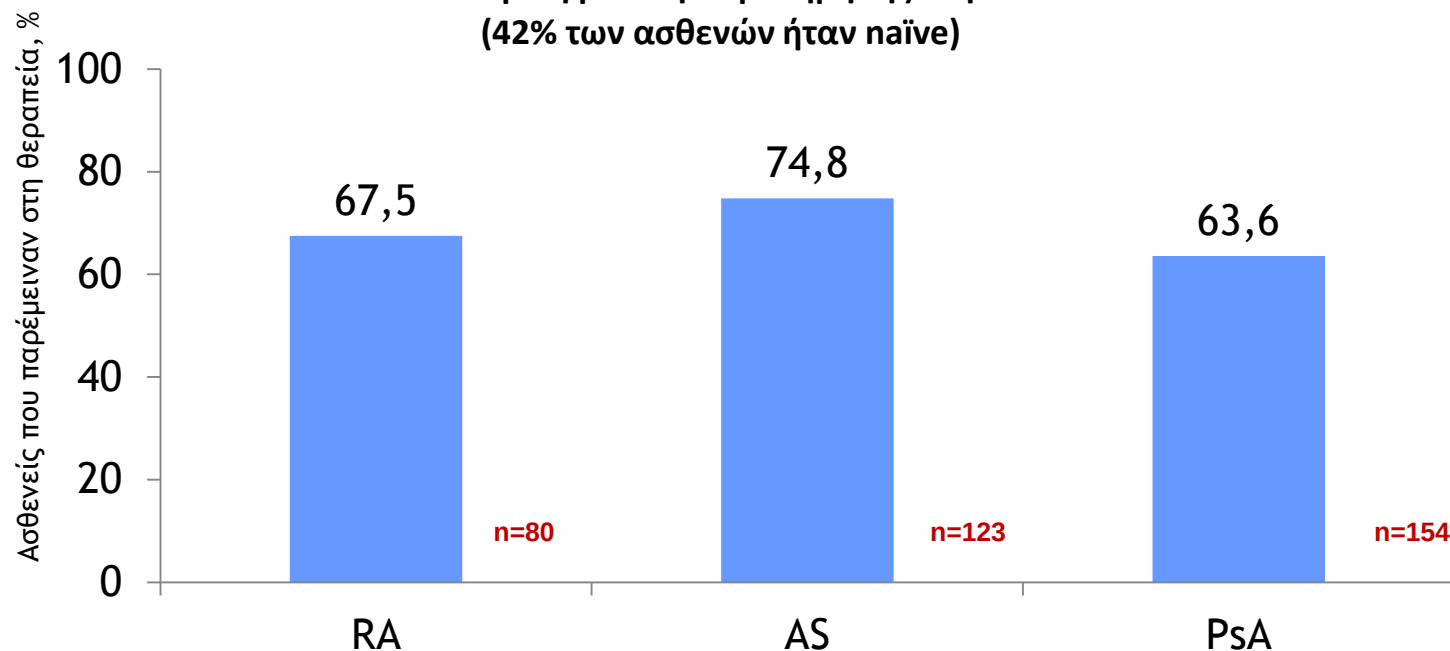
Khalil H, (2012) Arthritis Rheum 64(Suppl 10):497.

Υποστηρίζοντας την άποψη ότι το GLM μπορεί να έχει καλύτερη παραμονή στη θεραπεία από το ADA και την ETA

Παραμονή στη θεραπεία στην κλινική πράξη

Παραμονή στη θεραπεία στα 2 έτη με το golimumab

Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης στην Ιταλία
(42% των ασθενών ήταν naïve)



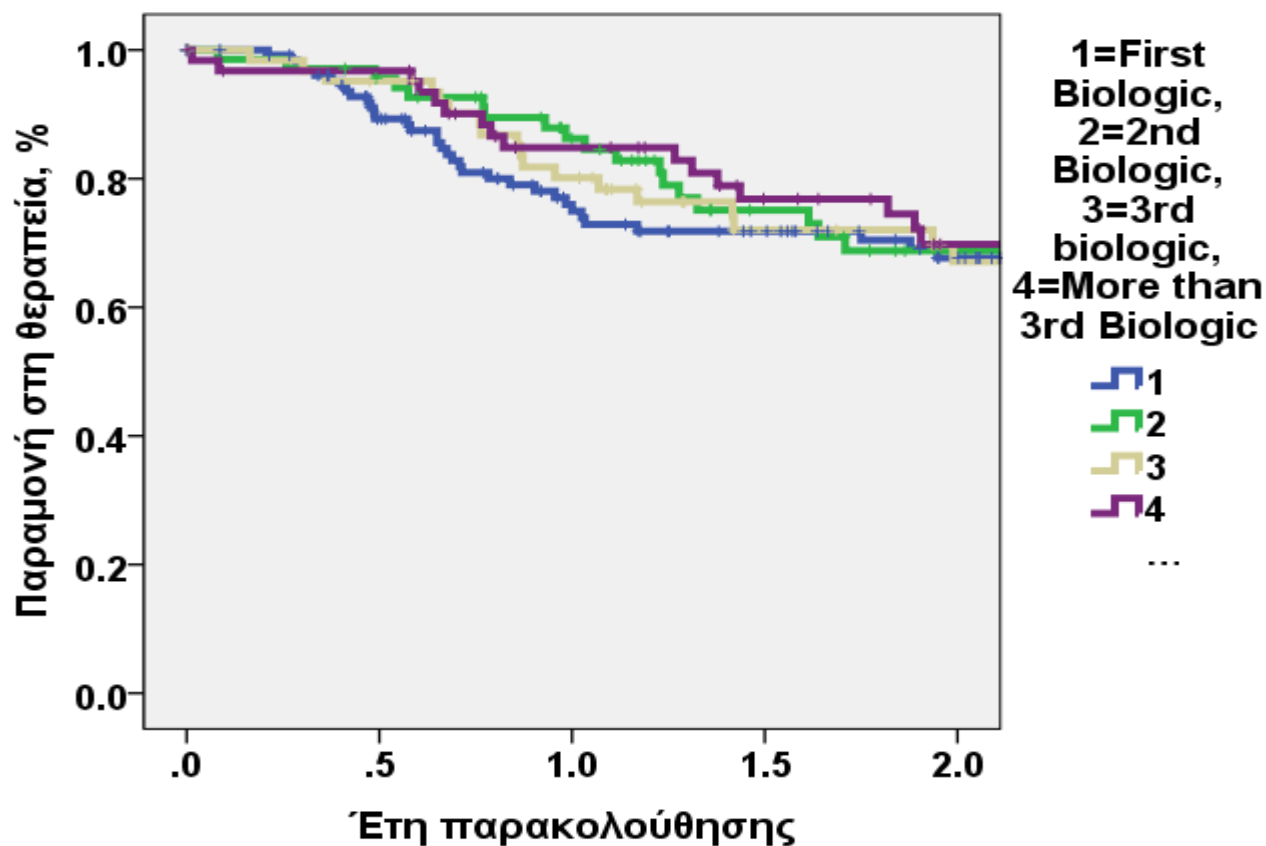
Santo L et al. ACR 2015. Abstract 2874.

Ελληνική εμπειρία

Πολυκεντρική μελέτη

- Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό ΓΝΑ, Αθήνα
- Β' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα
- Ρευματολογική κλινική ΠΑΓΝ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
- Ρευματολογική κλινική ΠΑΓΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η παραμονή στη θεραπεία είναι παρόμοια, ανεξάρτητα από τον αριθμό των προηγθέντων βιολογικών παραγόντων



Experience of Golimumab administration in Rheumatic diseases

**Rheumatology Clinic
Medical School
University Hospital of Ioannina**

Demographic characteristics

64 patients with RA, PsA & AS

Sex:

Female *N* (%)

41

Male *N* (%)

23

Age (years) (mean $\pm$ SD)

52 $\pm$ 15.3

Disease duration (years) (mean $\pm$ SD)

14.5 $\pm$ 10.8

Extraarticular manifestations *N* (%)

18

Smoking status: current smokers

26

never smokers

38

Weight (kg)

69.4 $\pm$ 16.5

Experience of Golimumab administration in Rheumatic diseases

64 patients with RA, SpA & AS

Συνχορήγηση DMRDs σε 51 ασθενείς

Μονοθεραπεία με anti-TNF 13 ασθενείς

- Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη θεραπεία

1^{ος} anti-TNF Golimumab σε 42 ασθενείς

2^{ος} anti-TNF στη ΡΑ σε 8 ασθενείς

2^{ος} anti-TNF στη ΨΑ σε 4 ασθενείς

Experience of Golimumab administration in Rheumatic diseases

RA = 36 ασθενείς

AS = 13 ασθενείς

PsA = 15 ασθενείς

Διάρκεια χορήγησης Golimumab: Από 6 έτη έως 6 μήνες

Μέση διάρκεια χορήγησης

3,2 έτη

Experience of Golimumab administration in Rheumatic diseases

- Παραμονή στη θεραπεία **63 ασθενείς**
- Απόσυρση από τη θεραπεία μια ασθενής με RA
- Αιτία διακοπής: αναποτελεσματικότητα μετά από 5 μήνες θεραπείας
- Προφίλ νόσου – ασθενούς:
 - Διάρκεια νόσου > 20 έτη, με πολλαπλές συννοσηρότητες
 - Προηγούμενη αποτυχία στο Etanercept και συνδυασμό DMARDS
 - 79 ετών, Απείθαρχη ασθενής

Συμπεράσματα

Στόχος: της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες είναι η ύφεση ή εναλλακτικά η χαμηλή ενεργότητα της νόσου

Προϋπόθεση: η ασφάλεια της θεραπείας

Οφέλη: αυξημένη παραγωγικότητα
βελτίωση της ποιότητας ζωής
μείωση αποχής από την εργασία
μείωση συντάξεων λόγω αναπηρίας

Έμμεσα οφέλη

Προσδοκίες από τη θεραπεία:

Η διατήρηση αυτών των αποτελεσμάτων

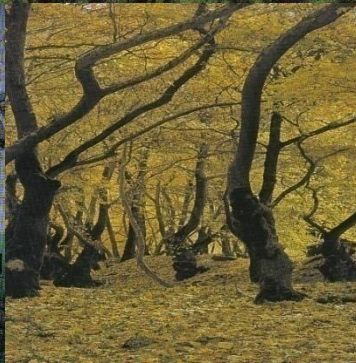
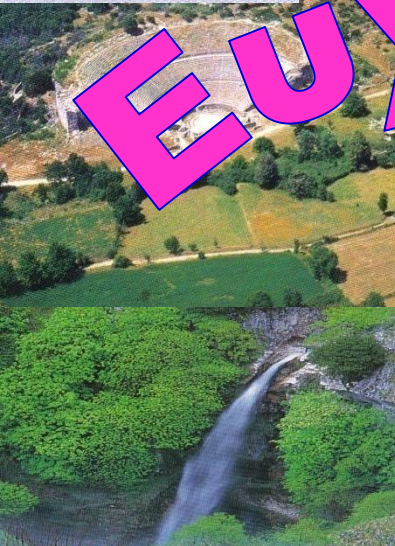
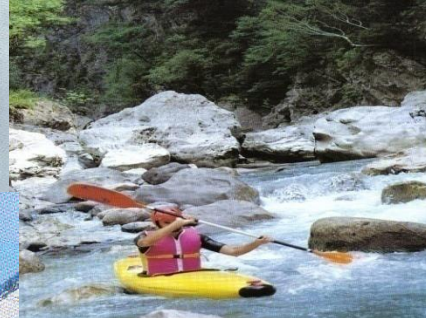
Συμπεράσματα

Με βάση αρκετές μελέτες το **Golimumab** φαίνεται ότι είναι μια:

- ✓ Αποτελεσματική
- ✓ Ασφαλής
- ✓ Και με διάρκεια

Θεραπευτική Επιλογή

- ✓ Καλή συμμόρφωση στη θεραπεία επί τη βάση:
- ✓ Βολικό δοσολογικό σχήμα (μια φορά το μήνα)
- ✓ Ανώδυνη χορήγηση



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!

Real-World δεδομένα δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα των θεραπειών είναι μικρότερη από αυτήν που αξιολογείται στις κλινικές μελέτες

- Οι μελέτες real-world vs RCTs

Δείχνουν μικρότερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντι-TNF και μικρότερη παραμονή στη θεραπεία

Διότι στην κλινική πράξη μπορεί...

- Εισαγωγή ασθενών με συνοσηρότητες
- Συνεχίζουν να λαμβάνουν και άλλα φάρμακα
- Δεν πληρούνται αυστηρά κριτήρια εισαγωγής στο βιολογικό

Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence.

Το GLM είχε σημαντικά υψηλότερη παραμονή στη θεραπεία από ό,τι η ADA ($p = 0,022$) και η ETA ($p = 0,004$)

SC-TNFi-naïve : Η έναρξη της θεραπείας με GLM είχε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά παραμονής στη θεραπεία vs ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με ADA ή ETA στη Σουηδία

Η παραμονή στη θεραπεία με SC-TNF σχετίζεται με οικονομικά οφέλη