

Manažment pacienta so strednou aktivitou RA

Daniel Čierny
Reumatologické centrum
Poliklinika Bezručova



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov
- ☒ **Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov**

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	0
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Abbvie,Pfizer, Roche, MSD, Sanofi
Prednášajúci	Abbvie,Pfizer, Roche, MSD, Sanofi
Akcionár	0
Konzultant/odborný poradca	0
Ostatné príjmy (špecifikovať)	0

Pacienti s RA so stredne ťažkou aktivitou ochorenia sú dôležitou, ale často nedostatočne sledovanou podskupinou ¹

**V Európe
Pacienti so stredne závažnou RA
predstavujú podstatnú časť pacientov s RA
v klinickej praxi^{4,5}**

1. Carpenter L, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2135; 2. National Rheumatoid Arthritis Society . Invisible disease: Rheumatoid arthritis and chronic fatigue survey. 2014. Available at: <https://www.nras.org.uk/data/files/Get%20Involved/RAAW/Invisible%20Disease%20-%20Rheumatoid%20Arthritis%20and%20Chronic%20Fatigue%20Survey.pdf>. Accessed: December 2020; 3. Office for National Statistics. UK Population Estimates 1851 to 2014. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/adhocs/004356ukpopulationestimates1851to2014>. Accessed: December 2020; 4. Prothero L, et al. *BMC Rheumatol.* 2019;3:12; 5. Fautrel B, et al. *RMD Open.* 2015;1:e000018.

Pacienti so stredne ťažkou RA dosiahli určitý stupeň kontroly ochorenia, ale nie sú v remisii¹

- **Stredne ťažkú RA** môže byť ťažké identifikovať, pretože mnohé symptómy sa môžu javiť ako mierne a prekrývajú sa s inými chorobnými stavmi, ako je napríklad osteoartróza ²

Hlavné symptómy RA (ktoré možno identifikovať pri všetkých chorobných stavoch RA):^{1,3}



Zápal môže viesť k:³

- Poškodeniu chrupaviek a kostí
- Strate mobility (vrátane straty svalovej sily)
- Deformáciám kĺbov

U pacientov so stredne závažnou RA sa môžu vyskytnúť rôzne stupne závažnosti týchto symptómov, čo môže sťažiť rozlíšenie medzi skutočným zápalovým a nezápalovým ochorením

Stupne aktivity ochorenia RA môžu byť ovplyvnené rôznymi faktormi

- DAS28, CDAI a SDAI sú štandardnými skórovacími systémami, pričom skóre DAS28 je najbežnejším^{1,2}

Stav aktivity ochorenia ¹				
Kritéria	Remisia	LDA	MOD	HDA
DAS28	≤2.6	>2.6–3.2	>3.2–5.1	>5.1
CDAI	≤2.8	>2.8–22	>10–22	>22
SDAI	≤3.3	>3.3–11	>11–26	>26

- Skóre je ovplyvnené počtom TJC ako SJC a hladinou reaktantov akútnej fázy zápalu (napr. CRP)¹
- Hraničné hodnoty DAS28 sa líšia v závislosti od toho, či sa vo výpočtoch použila ESR alebo CRP¹
- Komorbidity** je potrebné vziať do úvahy pri použití akéhokoľvek merania aktivity ochorenia¹

CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; DAS28, disease activity score for 28 joint counts; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HDA, high disease activity; LDA, low disease activity; MOD, moderate disease activity; SDAI, Simplified Disease Activity Index; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

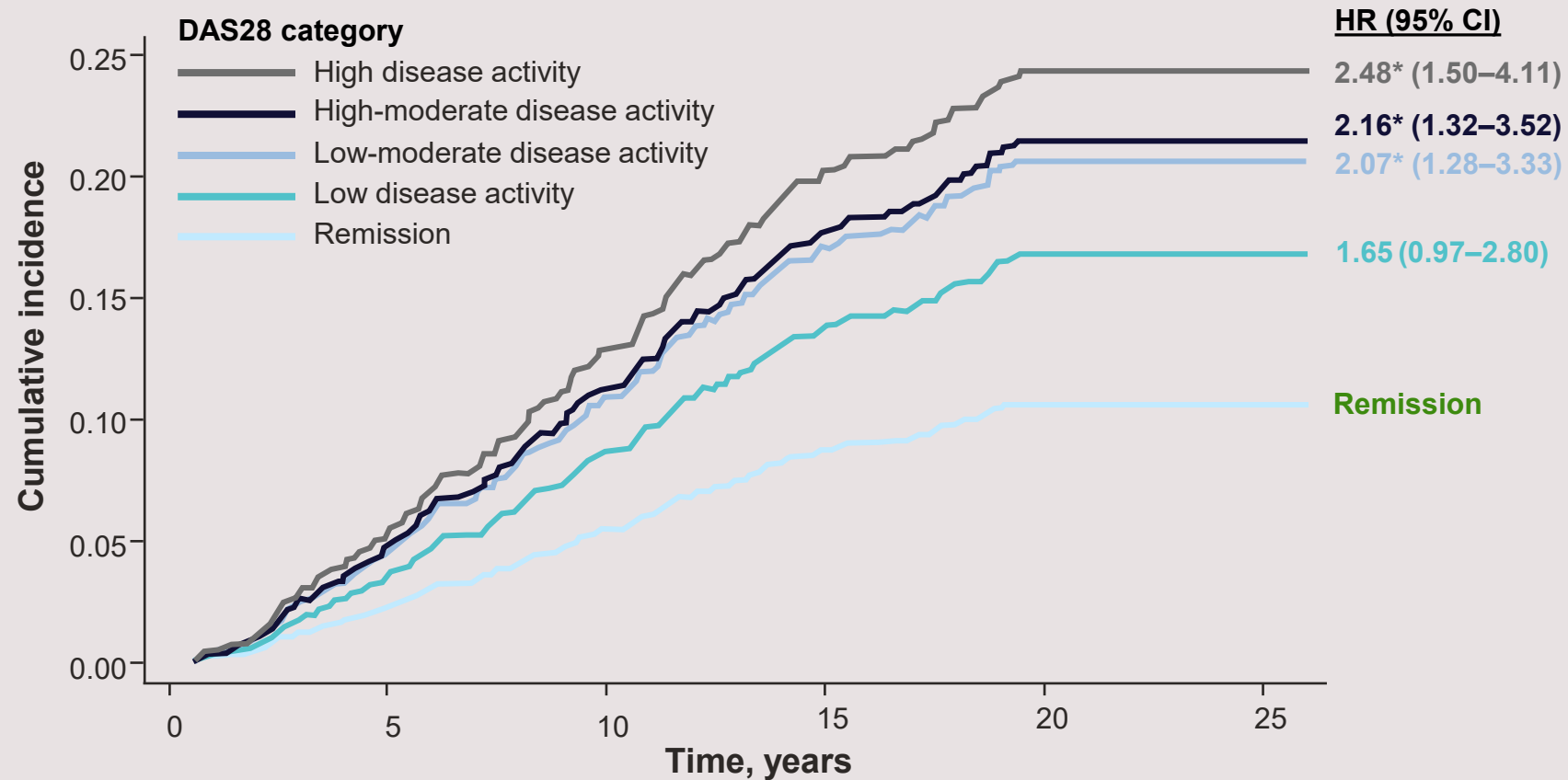
1. Adapted from Smolen J, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001; 2. Sewerin P, et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18:163.



Aký je pri RA dopad stredne
ťažkej aktivity ochorenia?

U pacientov s RA, ktorí nedosahujú skorú a trvalú remisiu, existuje dlhodobá zdravotná záťaž

Kumulatívna incidencia pre veľkú ortopedickú operáciu podľa hodnoty DAS28 u 2 045 pacientov s včasnou RA sledovaných až 25 rokov



Aktivita ochorenia bola kategorizovaná podľa priemerného DAS28 ročne medzi 1. a 5. rokom: remisia ($\leq 2,6$), nízka ($>2,6-3,2$), stredná/nízka ($\geq 3,2-4,19$), stredná/vysoká ($4,2-5,1$) a vysoká ($> 5,1$). Pacienti boli prijatí do dvoch kohort v rokoch 1986 až 1999 a 2002 až 2012.

* $p < 0.05$ vs reference category (remission).

DAS28, disease activity score for 28 joint counts; HR, hazard ratio; HRQoL, health-related quality of life.

Adapted from Nikiphorou E, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:2080–6.

Pacienti s RA so strednou aktivitou ochorenia sú spájaní so zlými dlhodobými výsledkami^{1,2}

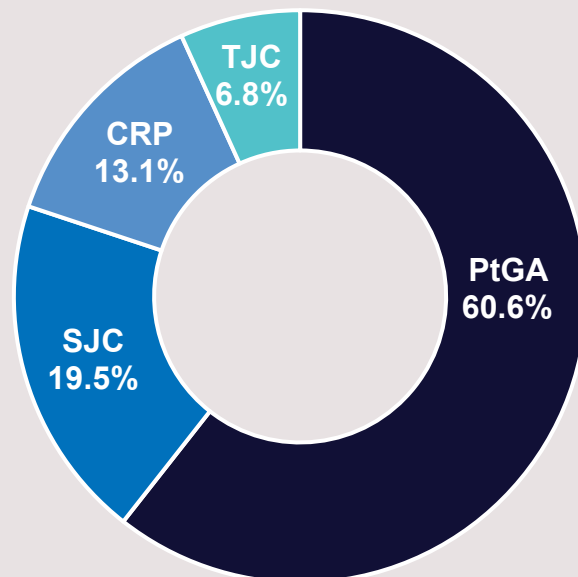


EAM, extra-articular manifestation.

1. Taylor P, et al. *Rheum Int.* 2016;36:685-95; 2. Roodenrijs NMT, et al. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1705-9.

Bolest' má dôležitý vplyv na celkové hodnotenie aktivity ochorenia pacientom (PtGA)¹

Percento pacientov, ktorí nedosiahli jedno z požadovaných kritérií remisie[†]



PtGA bol hlavným dôvodom nedosiahnutia remisie²

- Bolest' je dôležitou zložkou kritérií ACR/EULAR pre remisiu³
- 60 % pacientov s RA hodnotí bolesť ako základnú doménu, ktorú treba ovplyvniť, aby bolo možné dosiahnuť remisiu⁴

[†]Results based on an observational database of 795 patients with RA who achieved 3 out of 4 ACR/EULAR Boolean remission criteria.

ACR, American College of Rheumatology; CRP, C-reactive protein; EULAR, European League Against Rheumatism; PtGA, patient global assessment of disease activity; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

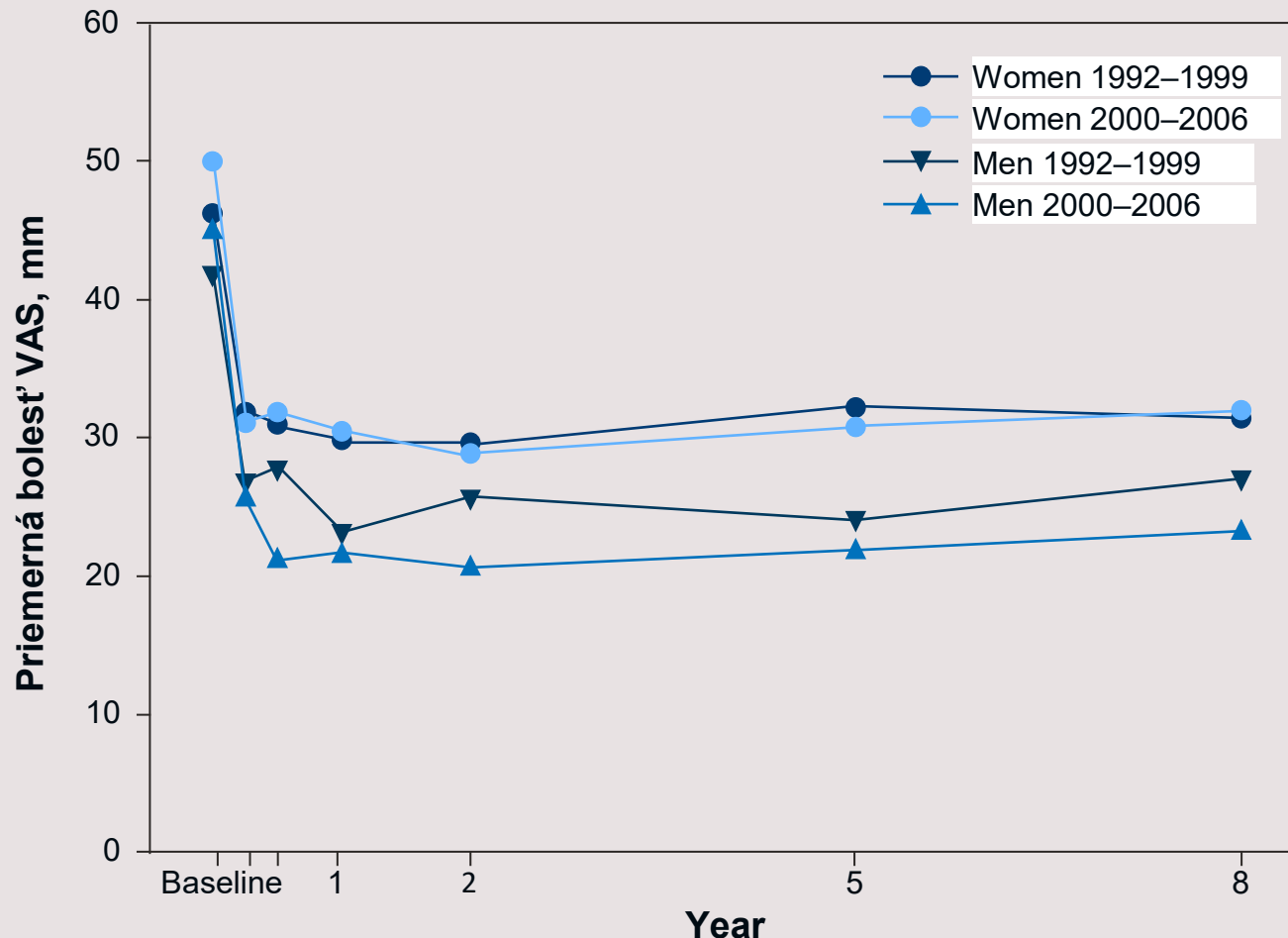
1. Studenic P, et al. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2814–23; 2. Studenic P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1702–5; 3. Lee YC, et al. *Arthritis Care Res.* 2018;70:197–204;

4. van Tuyl LH, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:855–61.

Napriek dostupnosti rôznych pokročilých liečebných postupov zostáva bolesť u pacientov s včasnou RA neuspokojenou potrebou

- Pacientom bola diagnostikovaná RA podľa klasifikačných kritérií American College of Rheumatology 1987
- Na začiatku malo všetkých 1 938 pacientov trvanie ochorenia ≤ 12 mesiacov a závažnú aktivitu ochorenia (DAS28 > 5,1)

Meranie bolesti počas 8 rokov sledovania v štúdií BARFOT (N=1,938)¹



VAS, visual analogue scale.

1. Adapted from Andersson MLE, et al. *J Rheumatol.* 2017;44:723-31; 2. Lee YL, et al. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:300.

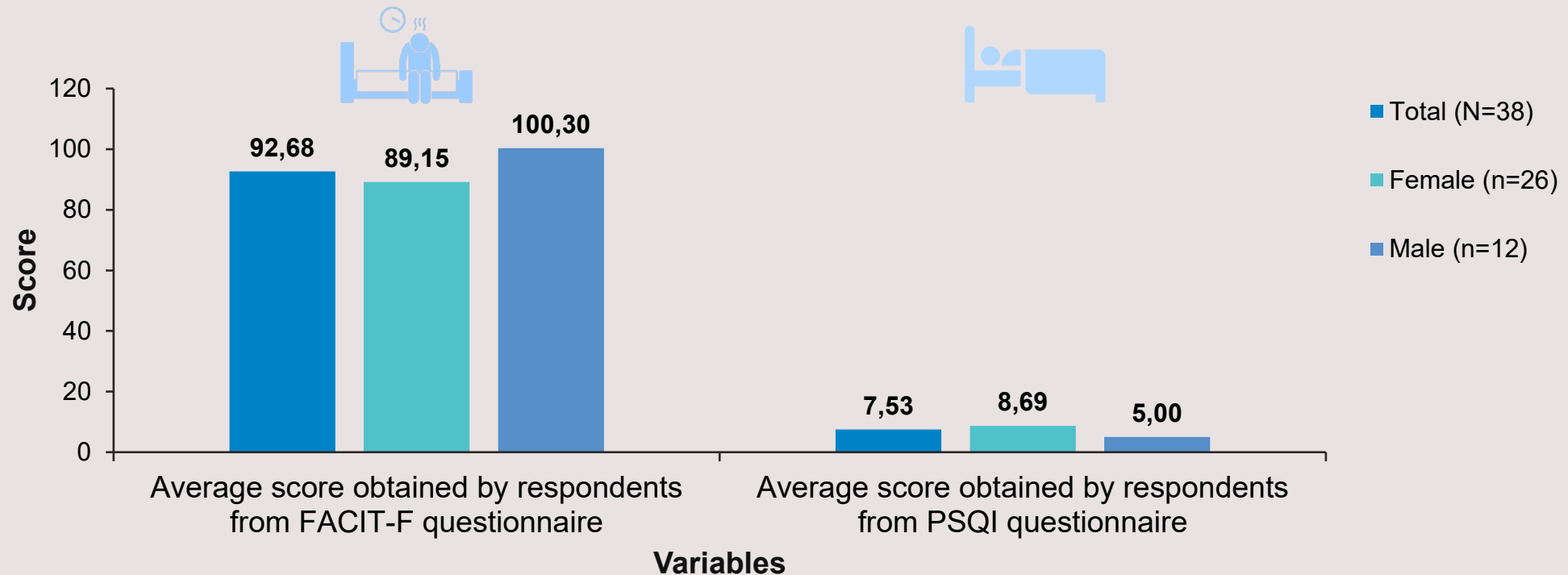
Pacienti so včasnou RA v roku 2000 hlásili podobnú úroveň bolesti ako pacienti v 90. rokoch, a to aj napriek aktívnejšej liečbe¹

Bolesť pri RA, aj keď je pre pacienta limitujúca, nemusí naznačovať závažnosť a progresiu ochorenia²

Znížená kvalita spánku a chronická únava sú bežné u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou RA

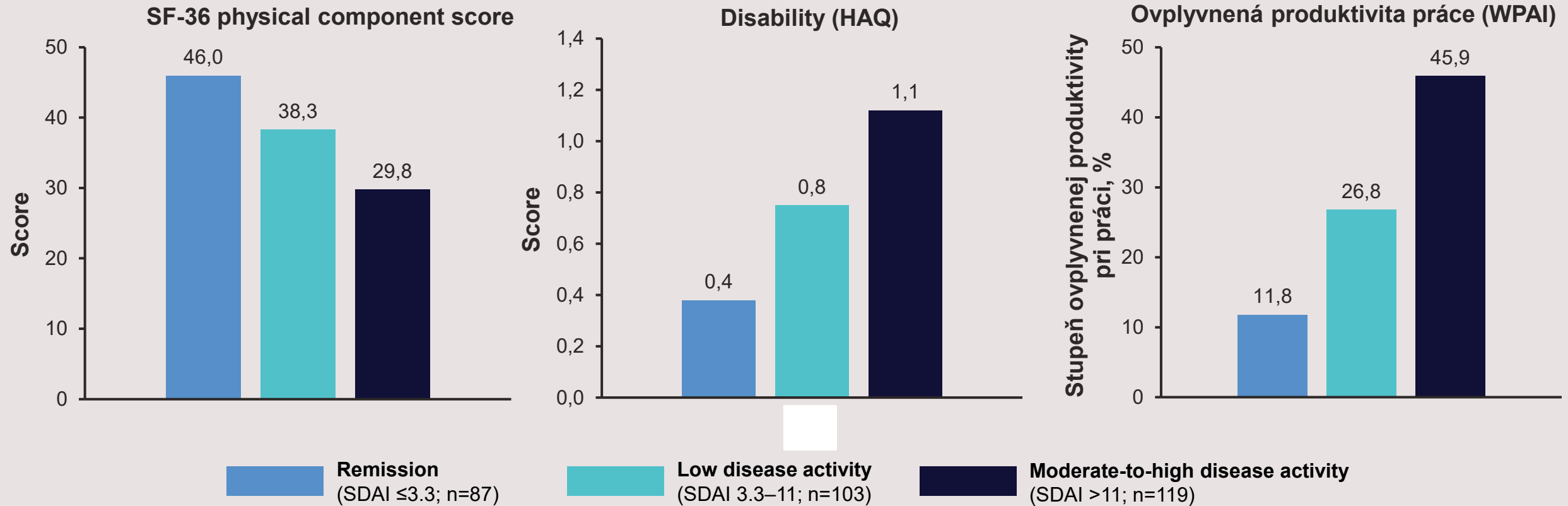
- Únava má podstatný vplyv na pohodu pacientov a ovplyvňuje celkovú kvalitu života
- Zhoršenie kvality spánku prispieva k rozvoju kardiovaskulárnych ochorení, porúch správania, depresie a úzkosti

Štúdia z Poľska, kde väčšina pacientov (N=38) mala buď stredne závažnú (45 %) alebo závažnú RA (42 %) a priemerné trvanie ochorenia 16,32 rokov, zdôraznila, že táto populácia vykazovala horšiu kvalitu spánku a prítomnosť únavy.



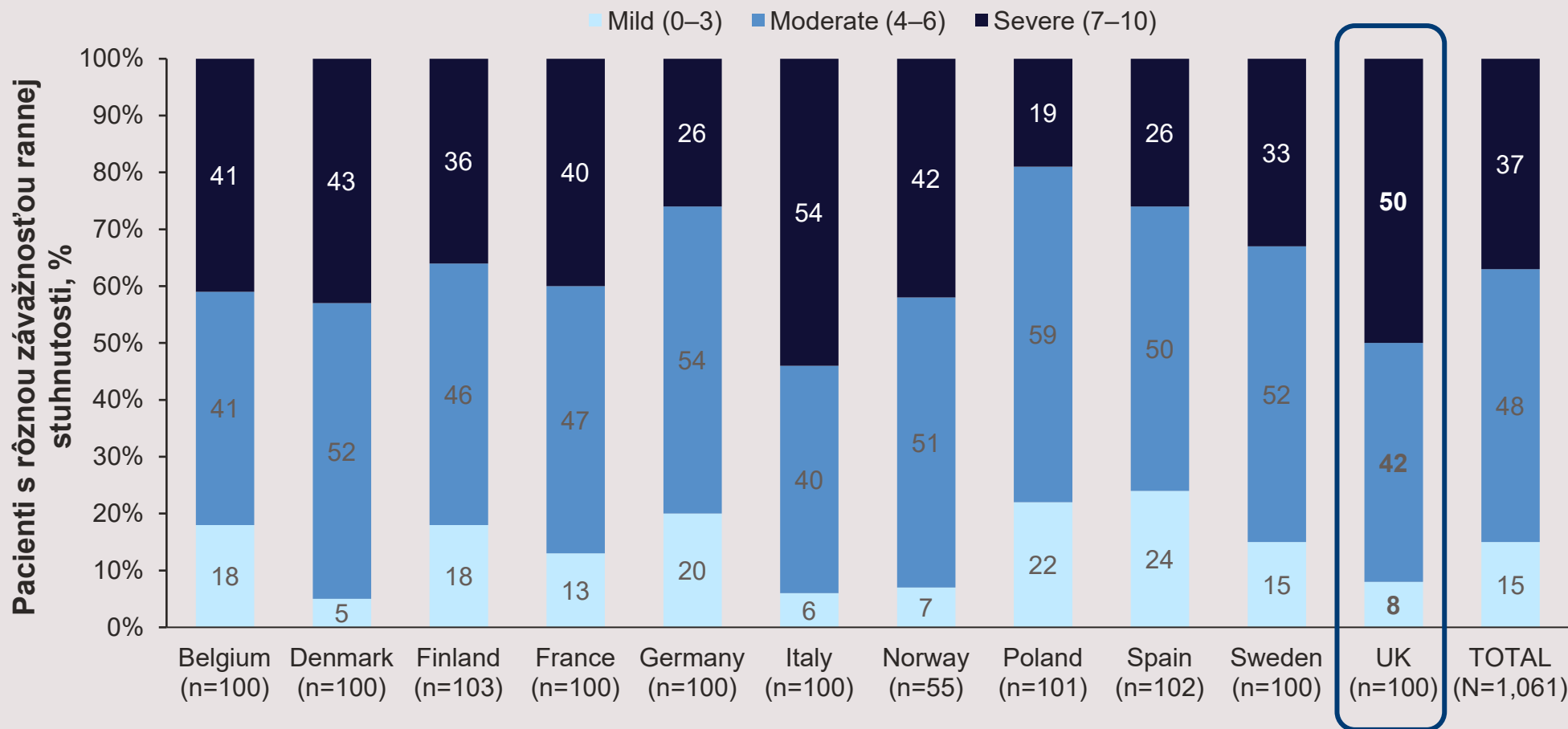
Stredná aktivita ochorenia je spojená so zníženou fyzickou funkčnosťou a produktivitou práce

Výsledky 356 pacientov s RA (máj 2008 – marec 2009)



Väčšina pacientov s RA v produktívnom veku pociťuje stredne závažnú až závažnú rannú stuhnutosť

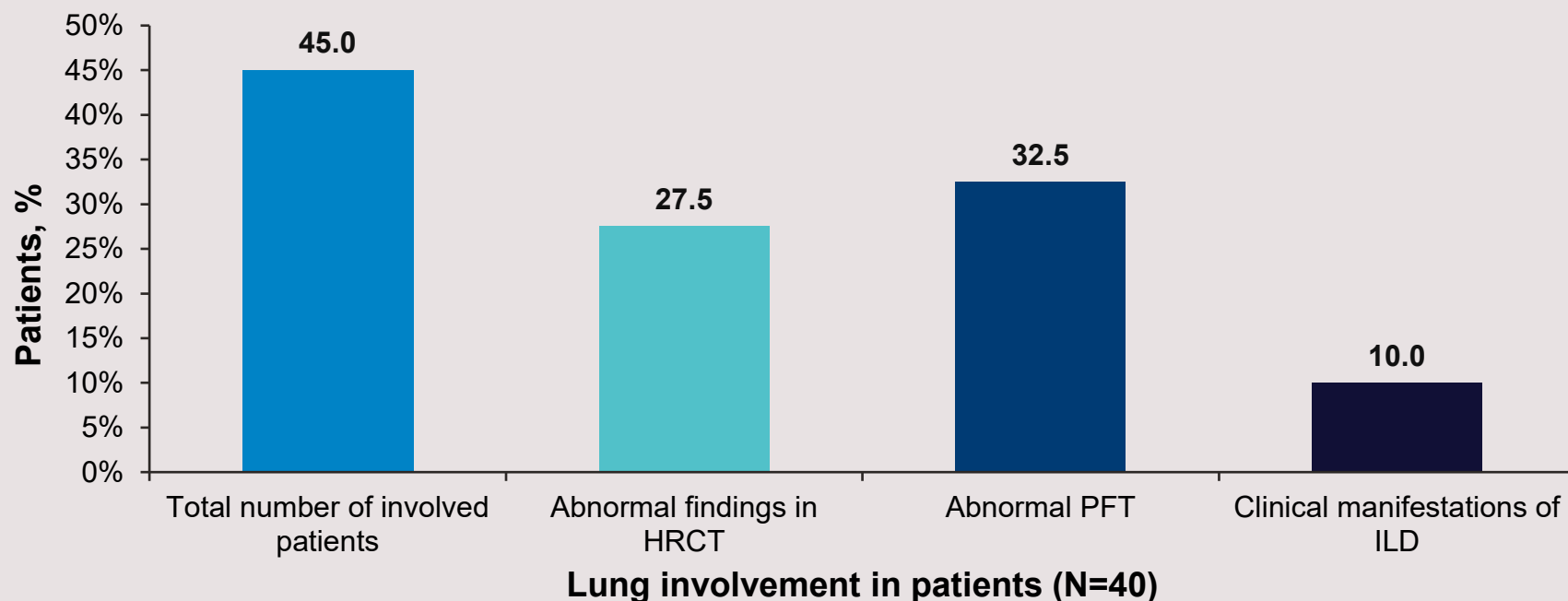
Prieskum u pacientov s RA v produktívnom veku v 11 európskych krajinách (N=1061)



Väčšia závažnosť a dlhšie trvanie rannej stuhnutosti mali významný negatívny vplyv na kvalitu života pacientov a ich schopnosť pracovať ($p < 0.05$)

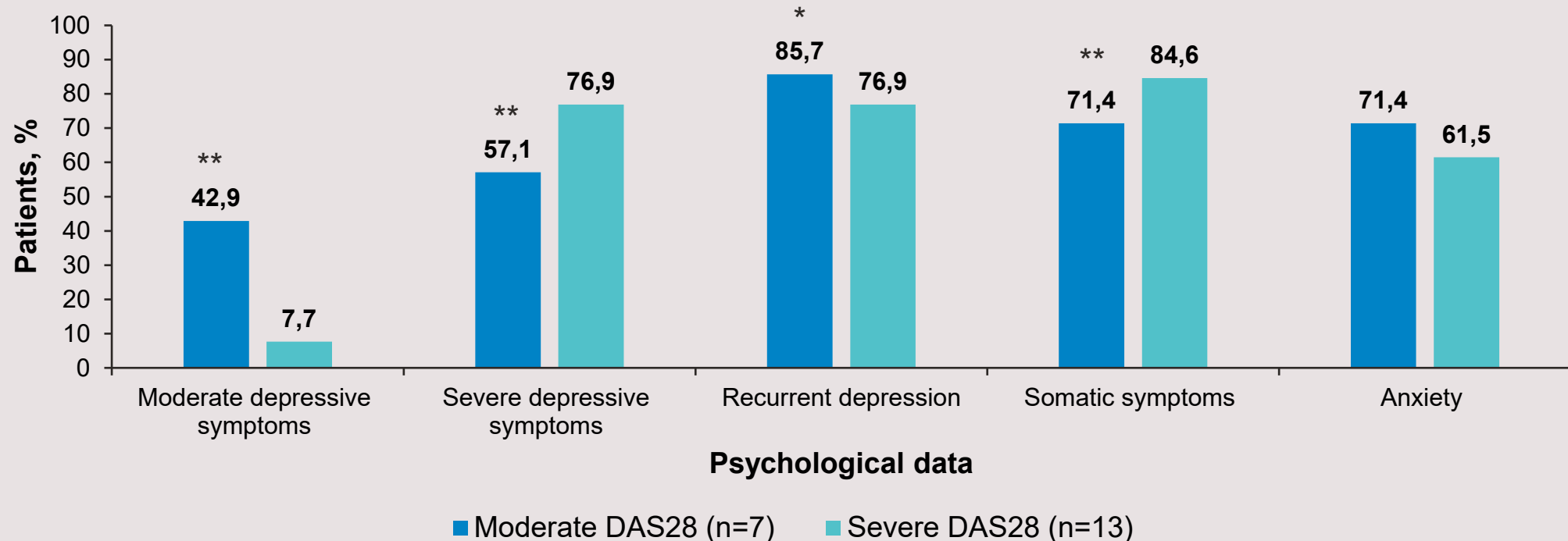
U pacientov s aktívnou RA (DAS28 $\geq 3,2$) sa vyskytujú mimokĺbové prejavy, ako je intersticiálna choroba pľúc

- Intersticiálna choroba pľúc (ILD) sa vyskytuje v priebehu RA skôru pacientov so strednou alebo vysokou aktivitou ochorenia (DAS28 $\geq 3,2$)
- Predilekcia pre klinicky manifestovanú ILD bola evidentná u pacientov s aktívnou RA s vysokým skóre DAS28 ($5,3 \pm 0,8$), u pacientov so séropozitívnou RA a u pacientov liečených steroidmi a anti-TNF α terapiou



Psychiatrické prejavy sú pri RA časté a korelujú so závažnosťou ochorenia

- Táto národná prierezová štúdia hodnotila vzťah medzi psychologickými faktormi (úzkosť a depresia) a parametrami aktivity ochorenia (a závažnosti) u pacientov s RA (N=25)
- Depresívne symptómy ($p=0,002$), rekurentná depresia ($p=0,02$) a somatické prejavy ($p=0,002$) boli spojené so stredne ťažkou a ťažkou aktivitou ochorenia



* $p<0.05$, ** $p<0.01$ for moderate DAS28 vs severe DAS28.

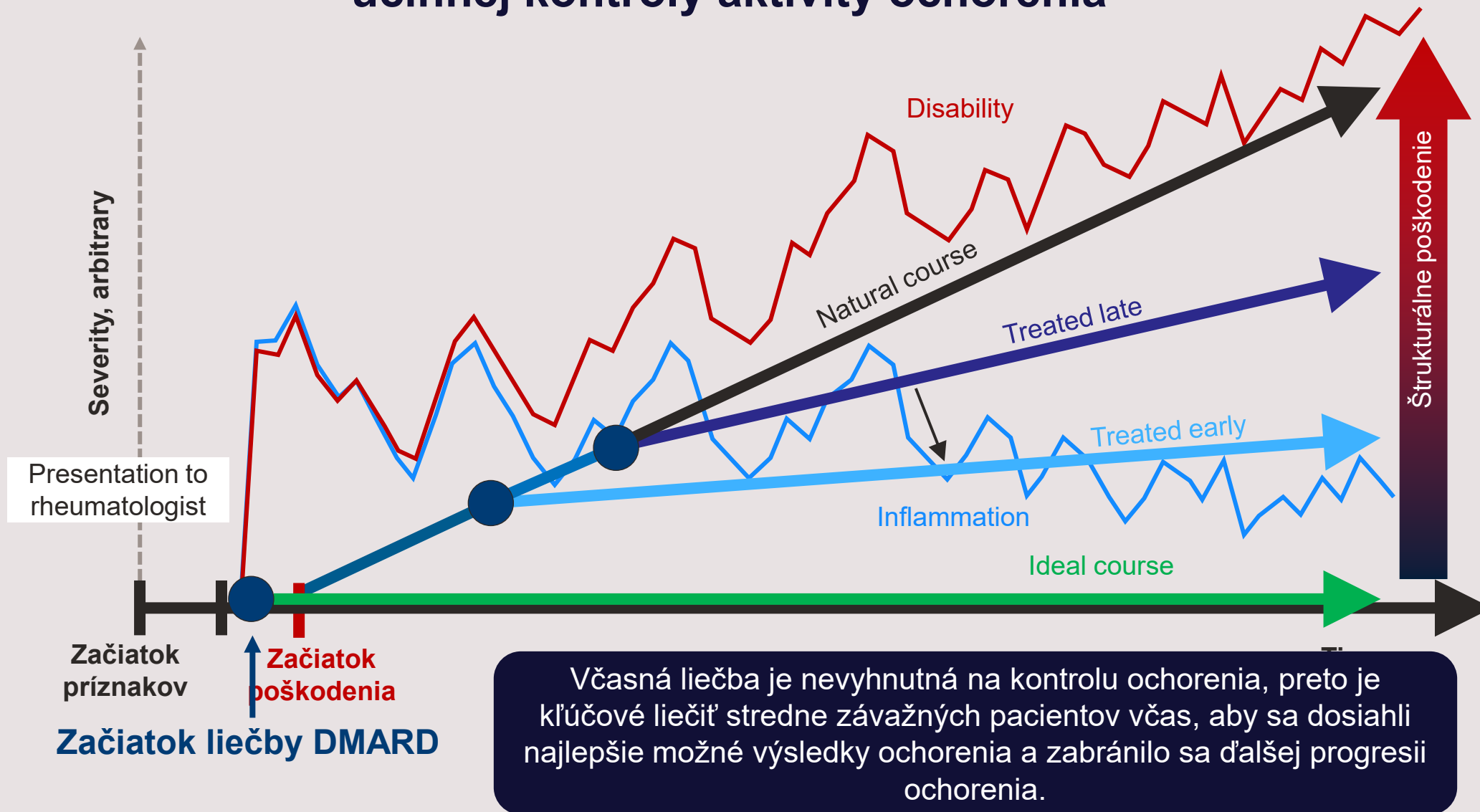
DAS28, disease activity score for 28 joint counts.

Adapted from Hassan AA, et al. *Medicine*. 2019;98:19(e15373).



Liečba pacientov so stredne ťažkou RA

Včasný a agresívny prístup k liečbe je nevyhnutný na dosiahnutie účinnej kontroly aktivity ochorenia

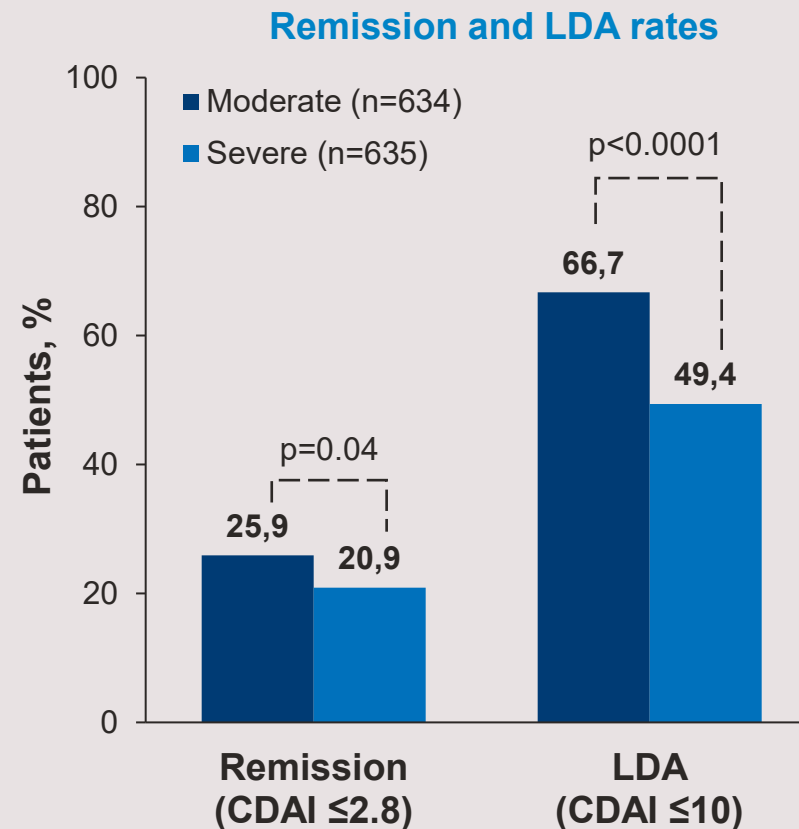
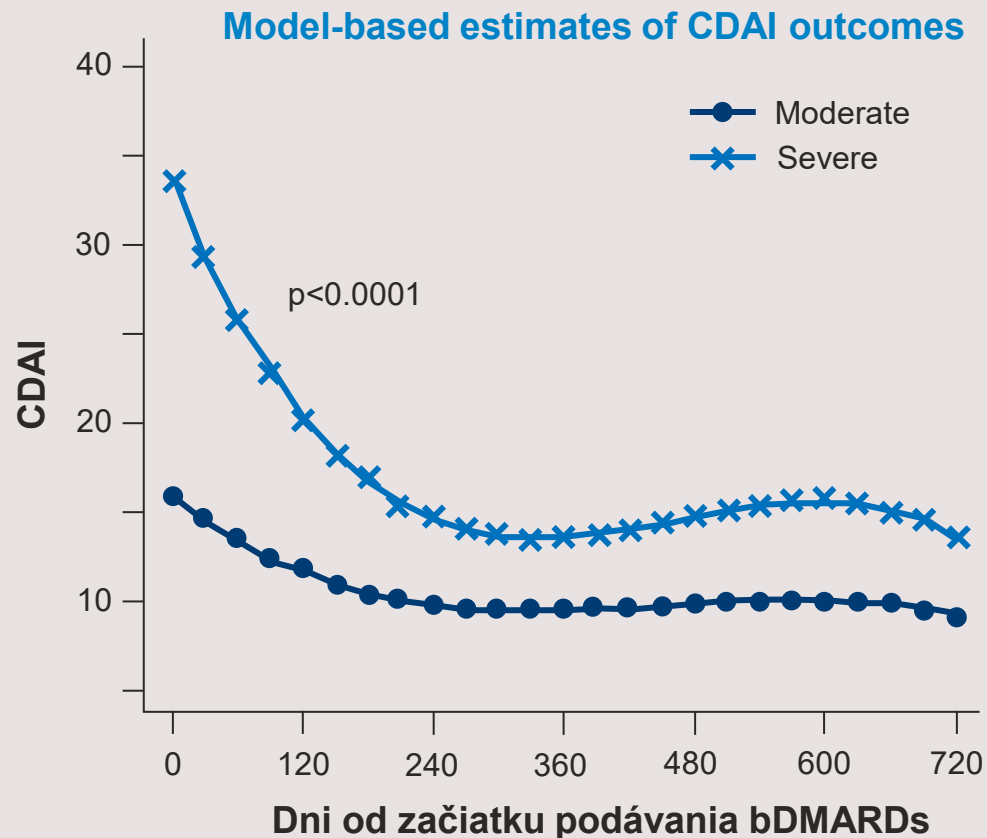


DMARD, disease-modifying antirheumatic drug.

Adapted from Breedveld FC, et al. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:627–33; Kirwan JR. *J Rheumatol.* 1999;26:720–5.

Včasné začatie liečby pri stredne ťažkej RA je spojené s vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia LDA alebo remisie ako pri ťažkej RA

Retrospektívna analýza pacientov, ktorí začali biologickú liečbu so stredne ťažkou alebo ťažkou RA vo veľkom registri USA (N=40,989)



Väčšina pacientov so stredne ťažkou aktivitou v porovnaní s pacientmi s ťažkou aktivitou ochorenia dosiahli remisiu alebo LDA 2 roky po začatí bDMARD, čo naznačuje, že pacienti so stredne ťažkou RA by mohli mať prospech z „advanced“ liečby

Intenzívny manažment predstavuje komplexný prístup

12x mesačne



Motivačné techniky
rozhovorov pre
podpornú liečbu



Optimalizované
lieky (biologická
liečba)



Poskytnutie
informačných
materiálov pre
pacienta



Spoločné
plánovanie liečby



Závery

Pacienti so stredne ťažkou RA sú dôležitou, ale často podceňovanou podskupinou pacientov. Stredne ťažkú RA môže byť niekedy ťažšie identifikovať, pretože mnohé symptómy môžu byť mierne a prekrývajú sa s inými ochoreniami^{1–3}

Pacienti s RA so strednou aktivitou ochorenia sú spájaní s horšími dlhodobými výsledkami a významným dopadom na kvalitu života^{4,5}

Odporúčania uvádzajú, že primárnym cieľom liečby RA by malo byť dosiahnutie klinickej remisie.^{6,7}

Intenzívny manažment využívajúci princípy T2T by mohol pomôcť pacientom so stredne ťažkou RA dosiahnuť ciele liečby^{1,8}

Chýbajú spoľahlivé údaje z klinických štúdií špecifických pre populáciu so stredne ťažkou RA a je potrebná ďalšia práca na lepšiu liečbu a manažment tejto špecifickej kohorty

1. Carpenter L, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2135 ; 2. Prothero L, et al. *BMC Rheumatology.* 2019;3:12; 3. Friend R, et al. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R58; 4. Taylor P, et al. *Rheum Int.* 2016;36:685-95; 5. Roodenrijs NMT, et al. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1705-9; 6. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685–99; 7. NICE guideline NG100. Rheumatoid arthritis in adults: management. Available at:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/chapter/Recommendations#treat-to-target-strategy>. Accessed: December 2020; 8. Nikiphorou E. *Rheumatology.* 2020;59:Suppl 2.



Klinický program SELECT – výsledky u pacientov so stredne ťažkou RA

Stredná ťažká RA - analýza údajov pacientov zo SELECT štúdií

- Prezentované údaje pochádzajú z post-hoc analýzy podskupín zo štyroch štúdií fázy 3 : SELECT-NEXT¹, SELECT-BEYOND², SELECT-COMPARE³ a SELECT-MONOTHERAPY⁴
- Hodnotili sa pacienti s reumatoidnou artritídou so strednou (DAS28(CRP)>3,2, ≤5,1) alebo vysokou (DAS28(CRP)>5,1) aktivitou ochorenia
- Kľúčové klinické (ACR20, DAS28(CRP)-LDA a DAS28(CRP)-Remisia) a funkčné ciele (HAQ-DI) boli hodnotené ako odpoveď na UPA 15 mg + MTX raz denne oproti placebo (PBO)

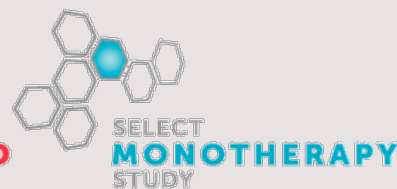
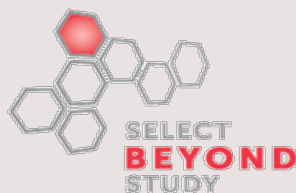
1. SELECT NEXT: Burmester GR *et al. Lancet.* 2018;391(10139):2503-2512.

2. SELECT BEYOND: Genovese MC *et al. Lancet.* 2018;391(10139):2513-2524

3. SELECT COMPARE: Fleischmann R *et al. Arthritis & Rheumatology.* doi: 10.1002/art.41032.

4. SELECT MONO: Smolen JS *et al. Lancet.* 2019. 393 (10188): 2303-2311.

SELECT klinické štúdie



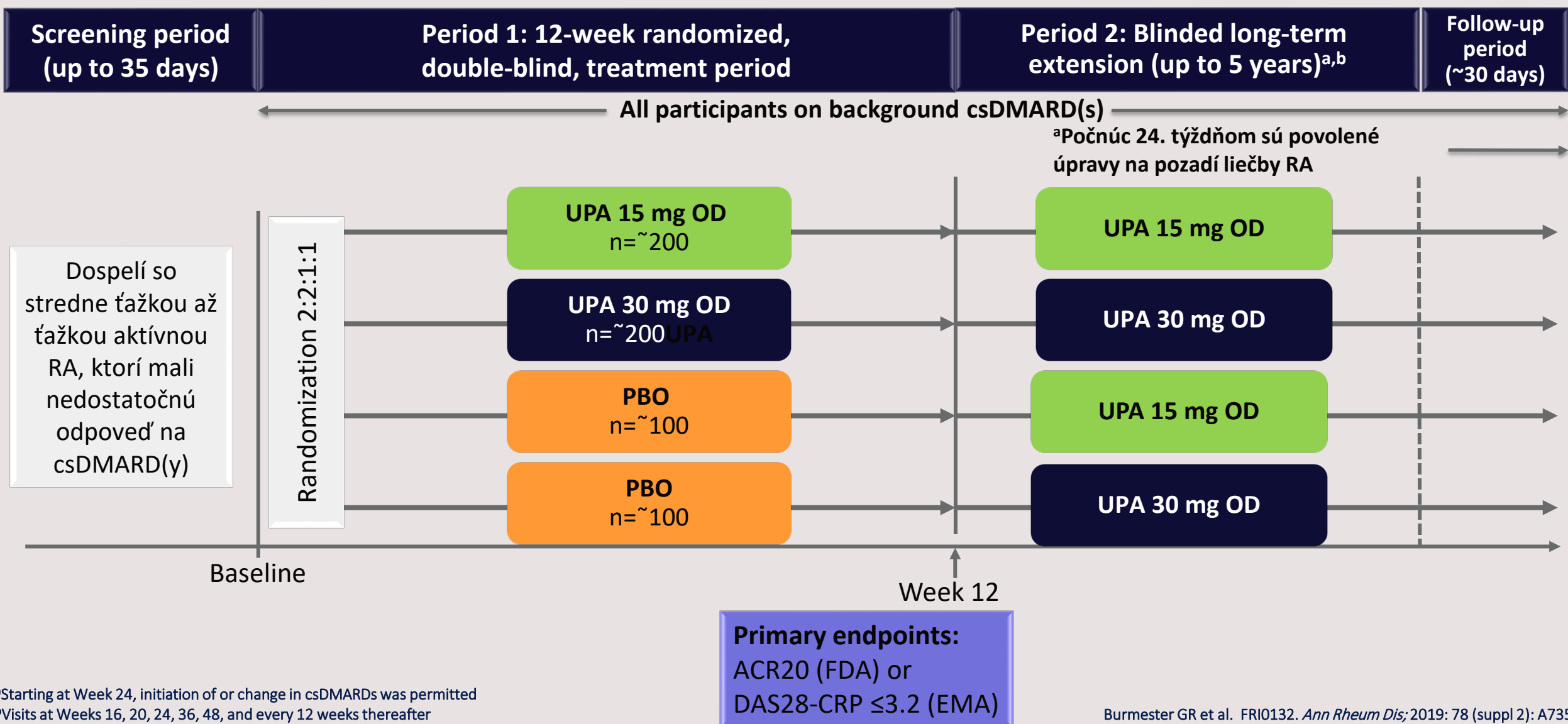
	csDMARD-IR Signs & Symptoms	Biologic-IR Signs & Symptoms	MTX-IR Signs & Symptoms	MTX-IR Signs & Symptoms Structure	TOTAL
Počet účastníkov	661	498	648	1629	3436
Celkový počet východiskových priemerných bodov	183	114	221	350	868
Pacienti so stredne ťažkou RA (% z celkového počtu pacientov)	27.7	22.9	34.1	21.5	25.3

Stredná aktivita ochorenia definovaná ako
(DAS28(CRP) >3,2 - ≤5,1)

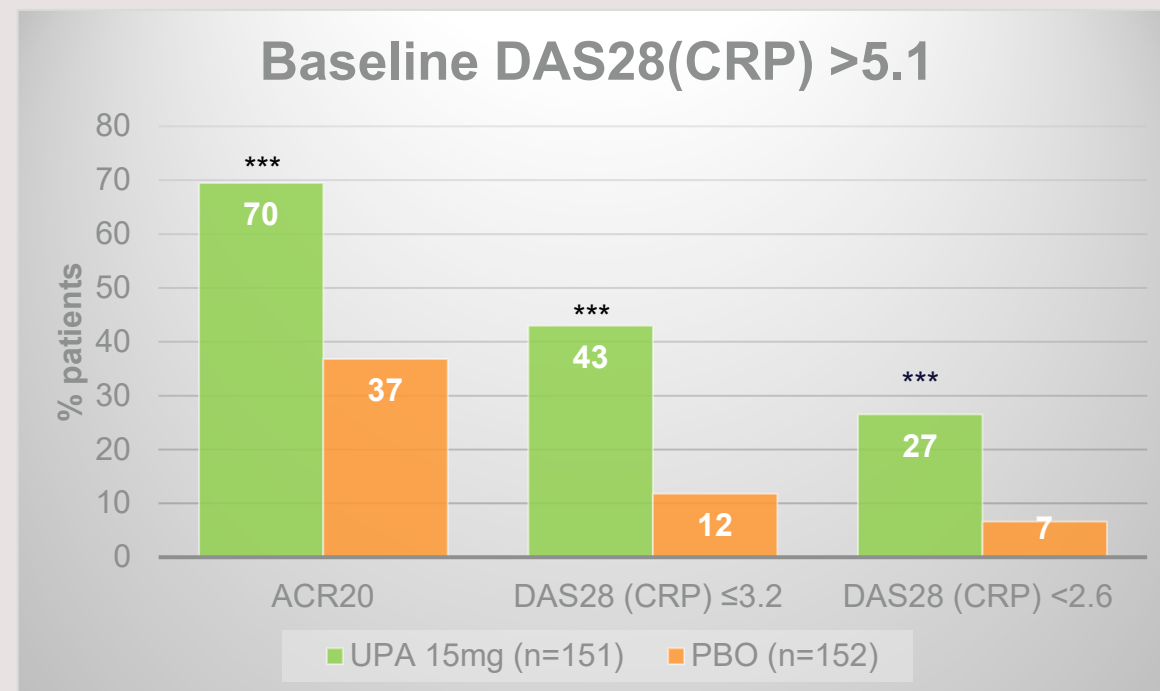
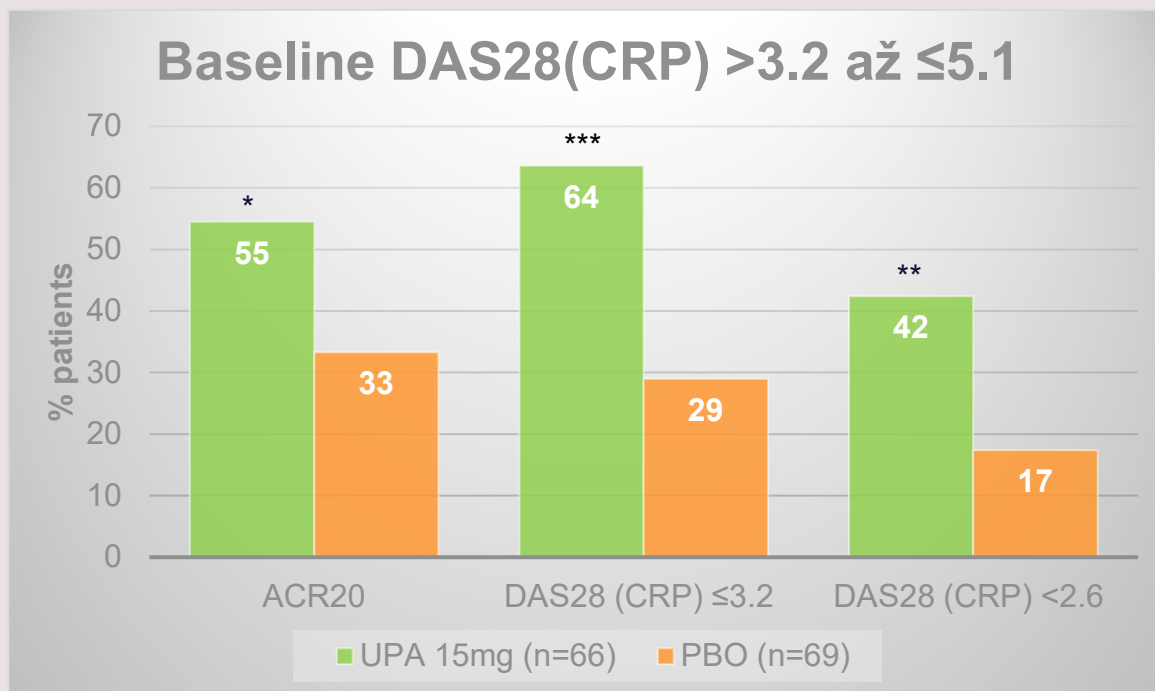
Demografické charakteristiky

	SELECT COMPARE				SELECT NEXT			
	Moderate (n=350)		Severe (n=1271)		Moderate (n=135)		Severe (n=303)	
	Upa 15mg	PBO	Upa 15mg	PBO	Upa 15mg	PBO	Upa 15mg	PBO
Age (yrs)	53	54,1	54,6	53,4	55	55,3	55,7	56,3
Disease duration (yrs)	7,5	7,1	8,3	8,6	7,4	7,8	7,1	6,9
DAS28 (CRP)	4,5	4,5	6,2	6,2	4,5	4,6	6,1	6
HAQ	1,2	1,2	1,8	1,7	1,2	1,1	1,6	1,6
	SELECT BEYOND				SELECT MONOTHERAPY			
	Moderate (n=77)		Severe (n=252)		Moderate (n=145)		Severe (n=287)	
	Upa 15mg	PBO	Upa 15mg	PBO	Upa 15mg	MTX	Upa 15mg	MTX
Age (yrs)	56,1	57,7	56,4	57,6	52,7	54,3	55,4	55,8
Disease duration (yrs)	13,6	14,7	11,9	14,6	5,1	5,9	8,6	5,8
DAS28 (CRP)	4,7	4,4	6,2	6,2	4,6	4,5	6,1	6,2
HAQ	1,4	1,1	1,8	1,7	1,1	1,1	1,7	1,7

SELECT-NEXT: dizajn štúdie



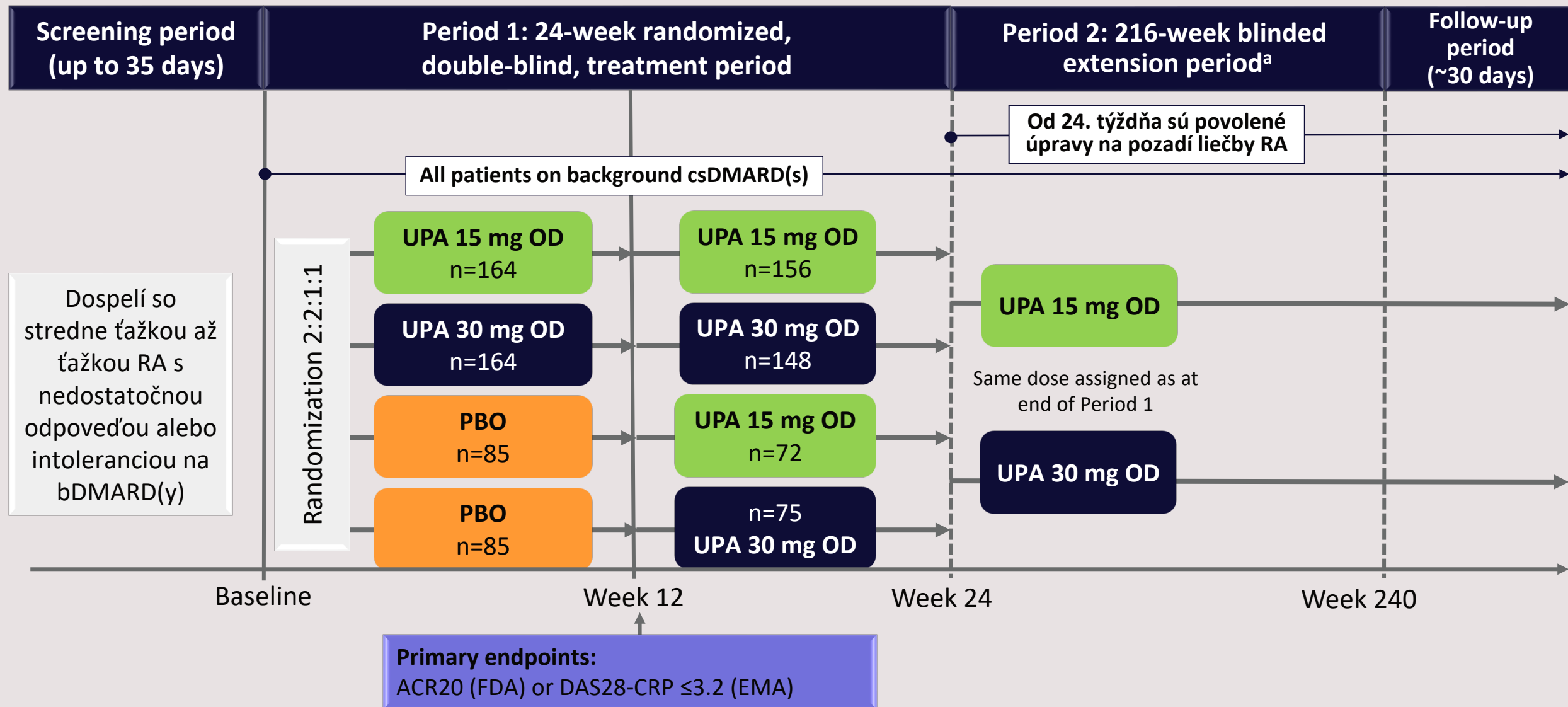
SELECT-NEXT (klinické výsledky po 12 týždňoch)



- Signifikantne väčší podiel pacientov užívajúcich UPA 15 mg dosiahol ACR20, LDA a remisiu v porovnaní s PBO v oboch podskupinách závažnosti ochorenia

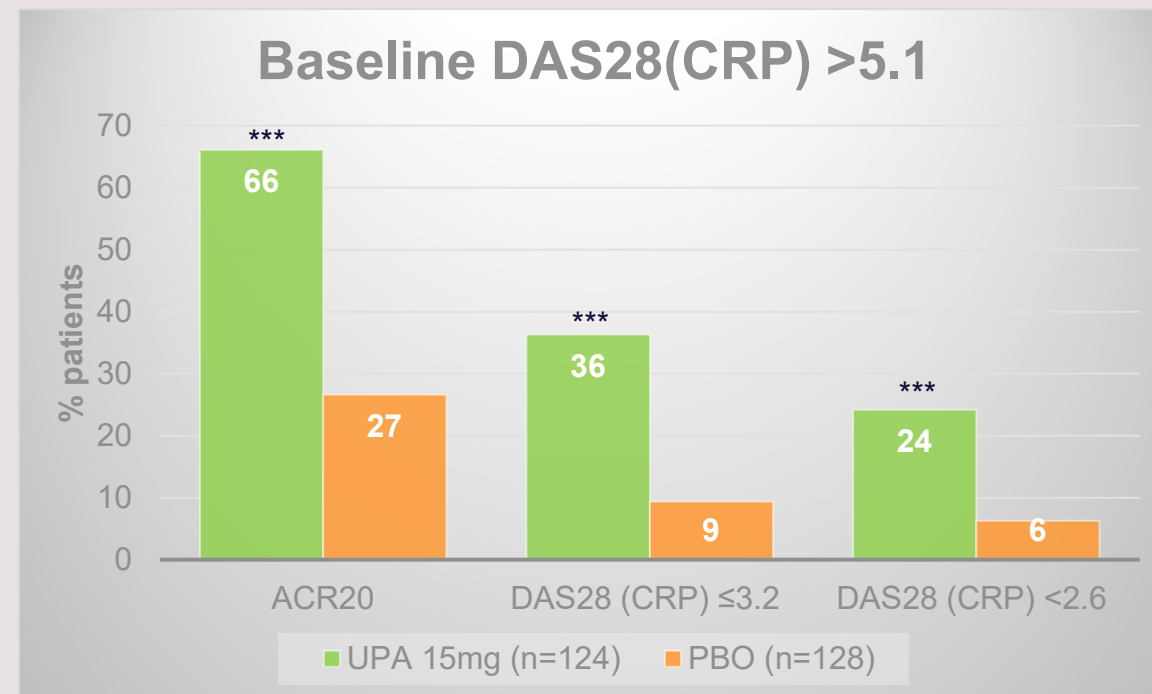
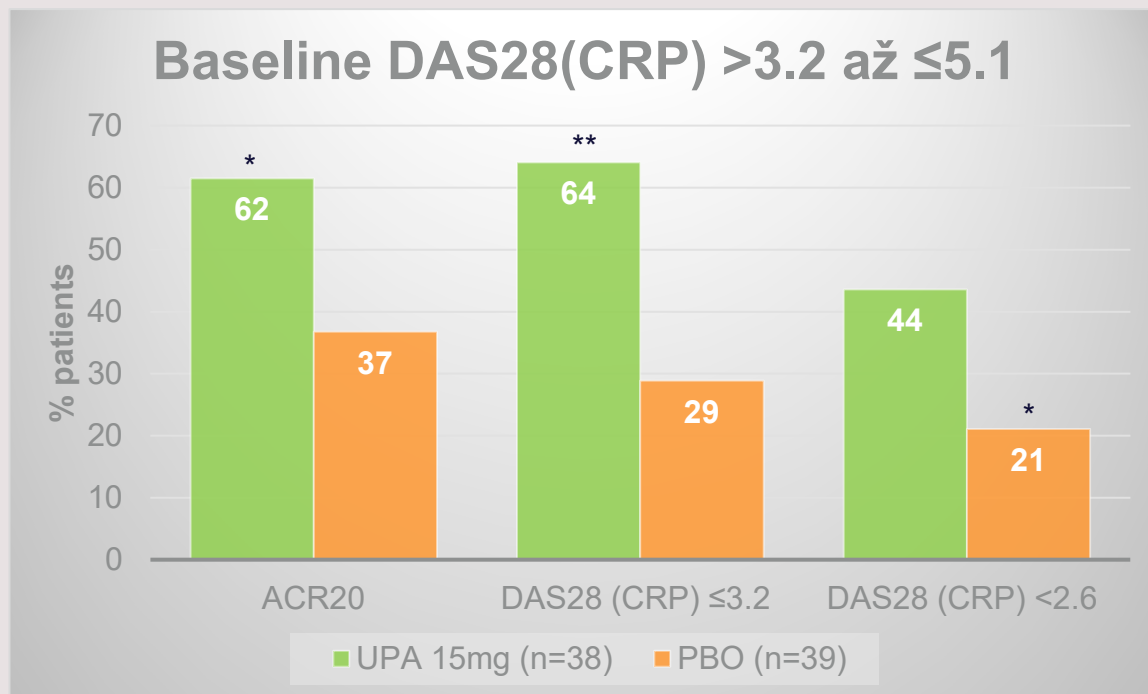
*p = ≤0.05
**p = 0.001
***p = ≤0.001

SELECT-BEYOND: dizajn štúdie



^aVisits every 12 weeks until Week 240

SELECT-BEYOND (klinické výsledky po 12 týždňoch)

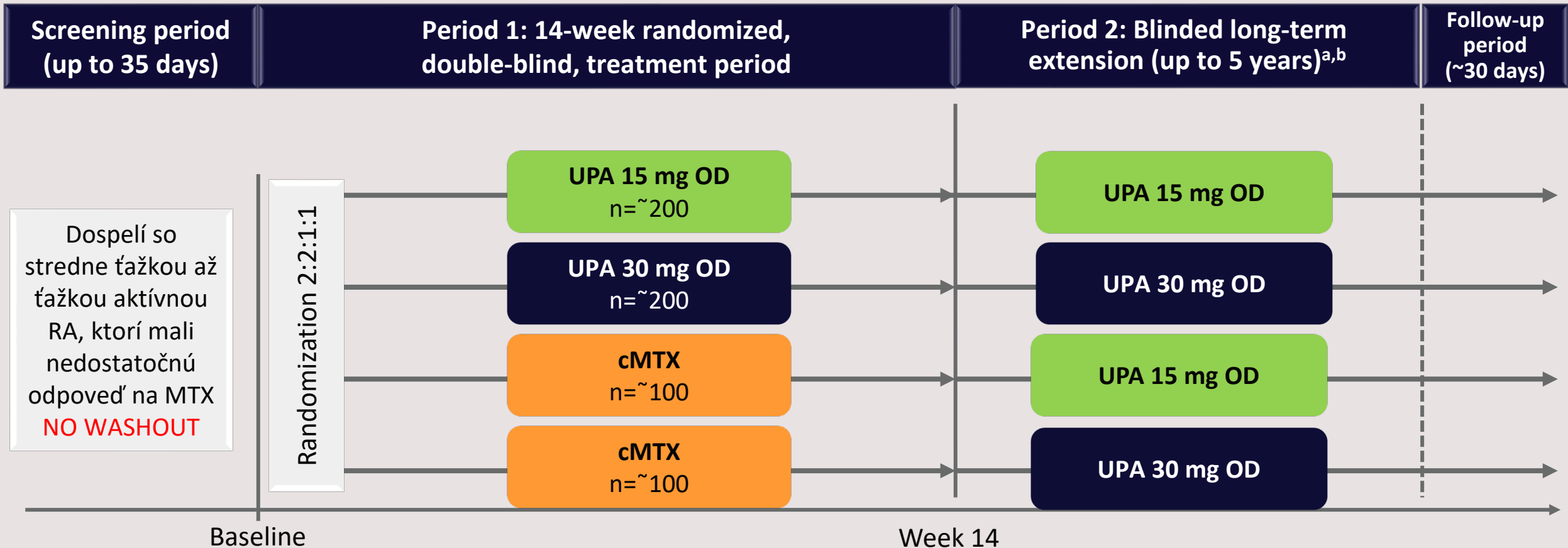


- Signifikantne väčší podiel pacientov užívajúcich UPA 15 mg dosiahol ACR20, LDA a remisiu v porovnaní s PBO v oboch podskupinách závažnosti ochorenia

*p = ≤0.05
**p = 0.001
***p = ≤0.001

SELECT-MONOTHERAPY

dizajn štúdie



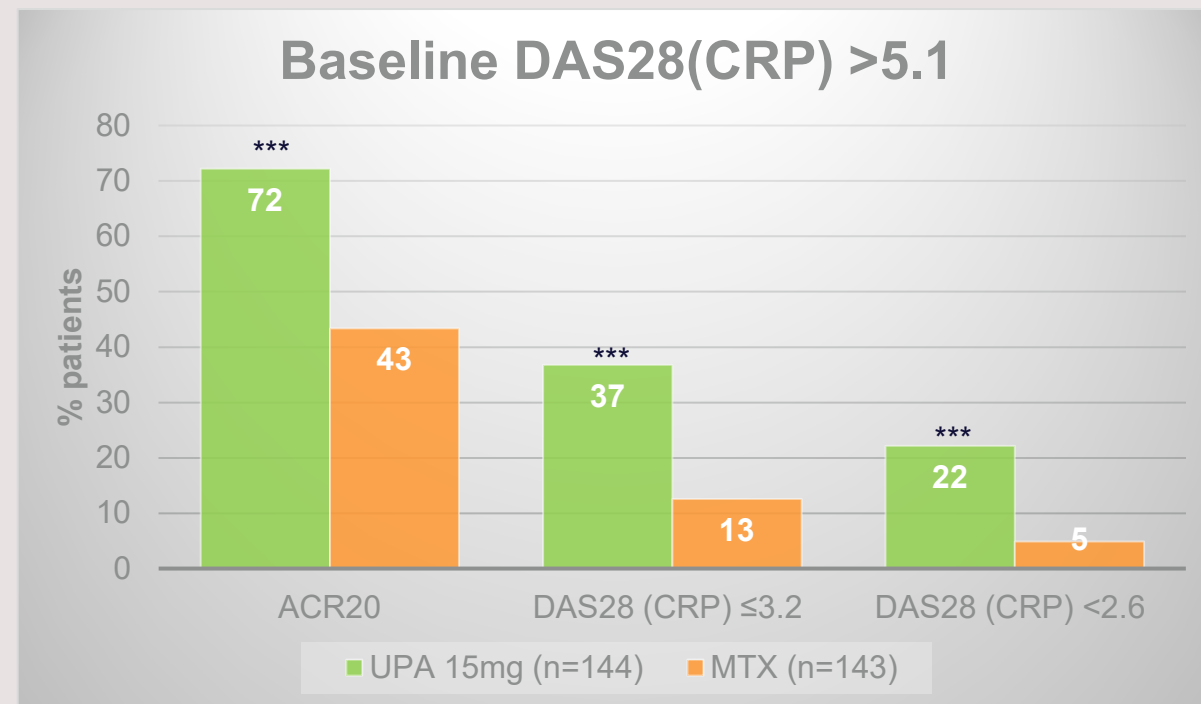
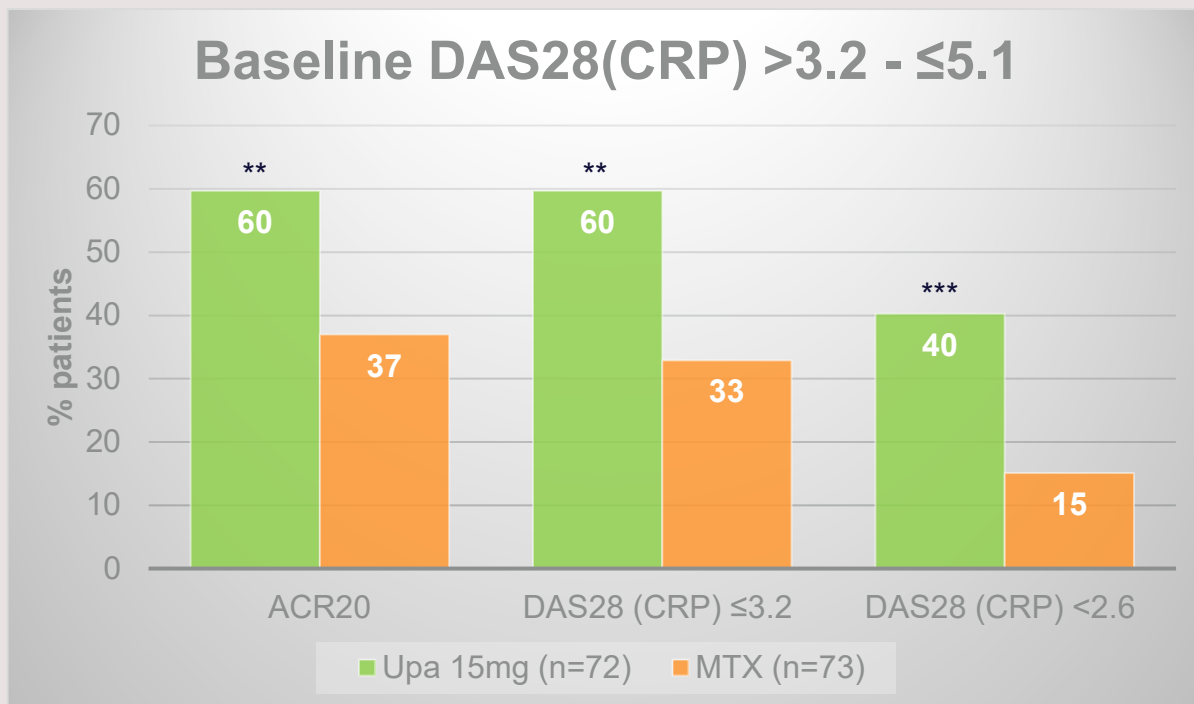
^aStarting at Week 26 initiating up to 2 csDMARDs permitted in patient not achieving CDAI low disease

^bVisits at Weeks 16, 20, 24, 36, 48, and every 12 weeks thereafter

cMTX: Continuing MTX

Primary endpoints:
ACR20 (FDA) or
DAS28-CRP ≤ 3.2 (EMA)

SELECT-MONOTHERAPY (klinické výsledky po 14 týždňoch)



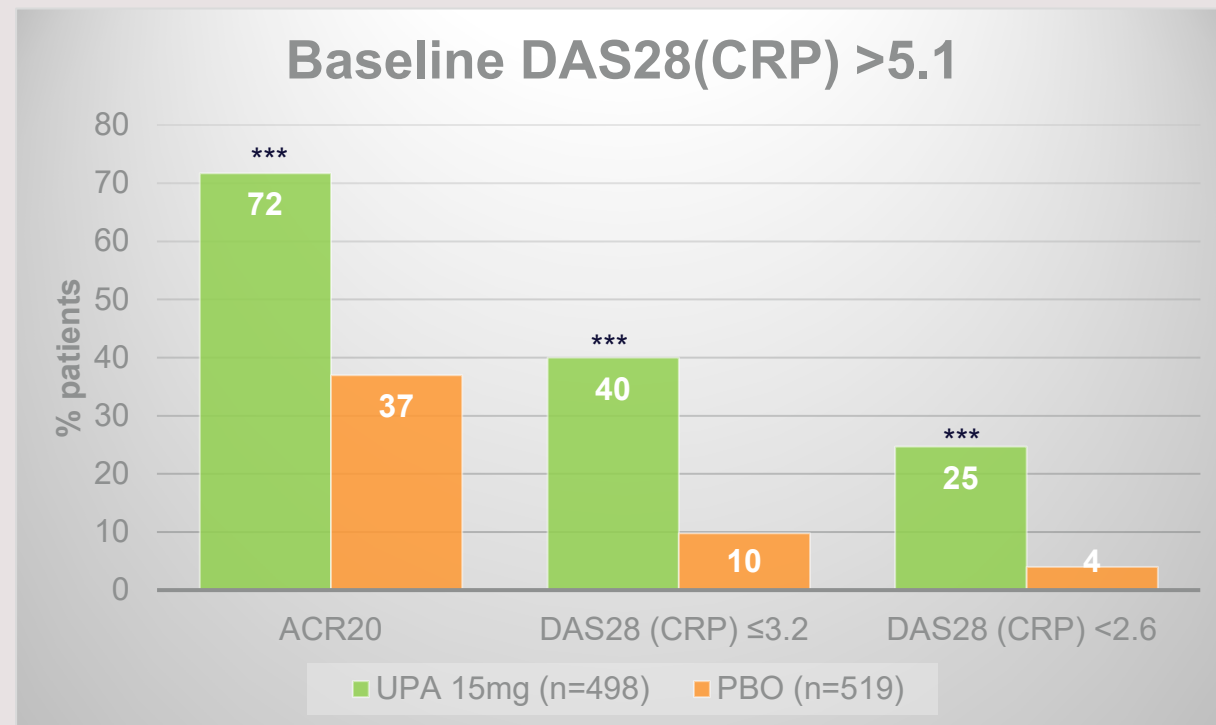
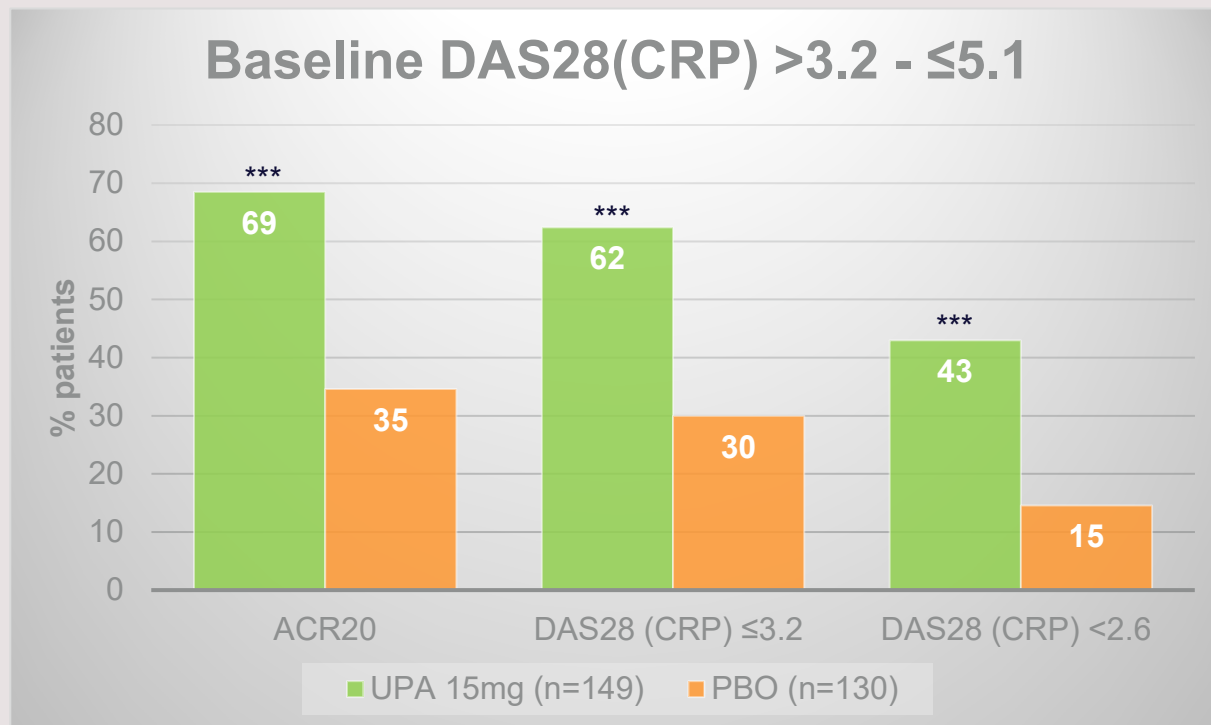
- Signifikantne väčší podiel pacientov užívajúcich UPA 15 mg dosiahol ACR20, LDA a remisiu v porovnaní s PBO v oboch podskupinách závažnosti ochorenia

*p = ≤0.05
**p = 0.001
***p = ≤0.001



Fleischmann R et al. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(suppl 2): A744.

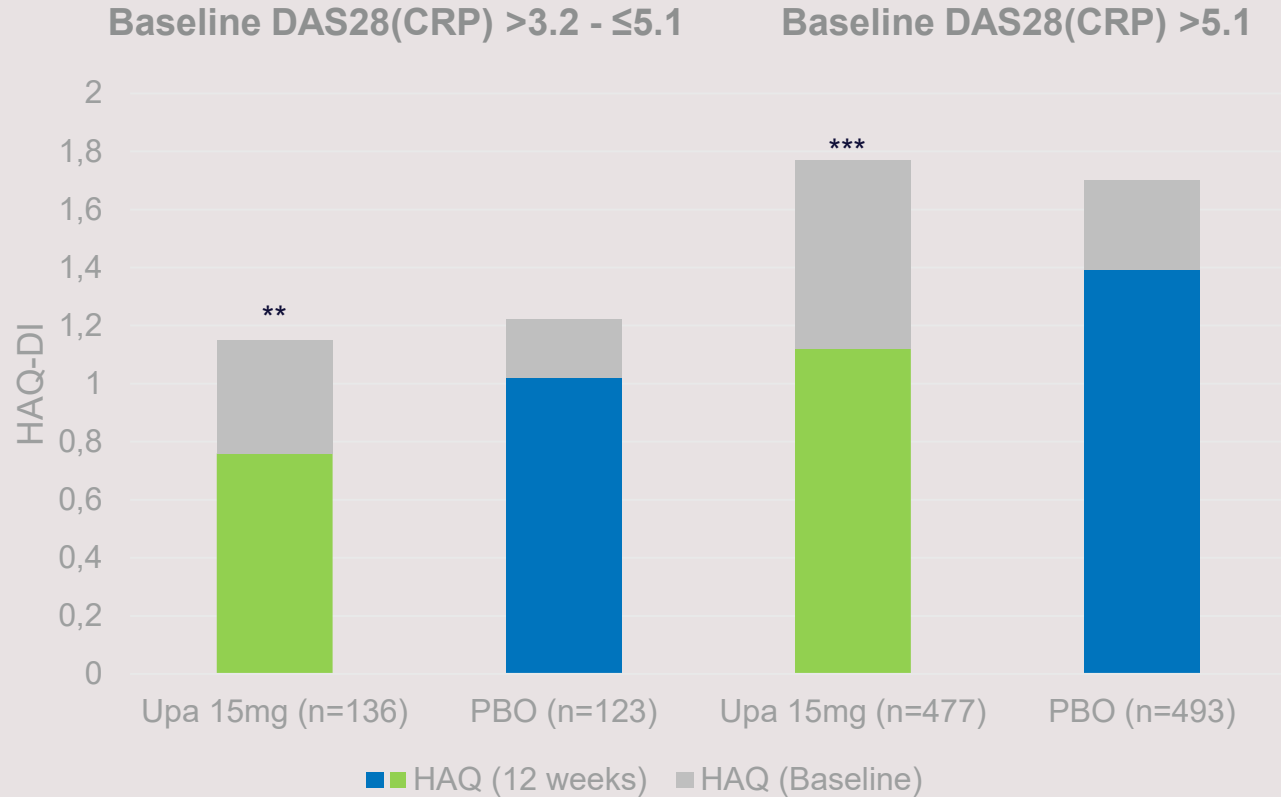
SELECT-COMPARE (klinické výsledky po 12 týždňoch)



- Signifikantne väčší podiel pacientov užívajúcich UPA 15 mg dosiahol ACR20, LDA a remisiu v porovnaní s PBO v oboch podskupinách závažnosti ochorenia.

*p = ≤0.05
**p = 0.001
***p = ≤0.001

SELECT-COMPARE (funkčné výsledky po 12 týždňoch)



- Do 12. týždňa v SELECT-COMPARE bolo zlepšenie fyzických funkcií významne väčšie s UPA 15 mg oproti PBO v oboch populáciách.

*p = ≤0.05
**p = 0.001
***p = ≤0.001

Záver

- Do 12. týždňa (COMPARE, NEXT a BEYOND) alebo do 14. týždňa (MONOTHERAPY) dosiahli signifikantne väčšie podiely pacientov užívajúcich UPA 15 mg ACR20, DAS28(CRP) $\leq 3,2$ a DAS28(CRP) $< 2,6$ v porovnaní s PBO v oboch podskupinách závažnosti ochorenia
- Do 12. týždňa v SELECT-COMPARE bolo zlepšenie fyzických funkcií (HAQ-DI) významne väčšie s UPA 15 mg oproti PBO v oboch populáciách
- Bezpečnostný profil UPA u stredne ťažkých a ťažkých pacientov bol porovnateľný a konzistentný s predtým publikovanými údajmi



Ďakujem za pozornosť