

Switch alebo cyklovanie? Stratégia liečby RA po nedostatočnej odpovedi na bDMARD

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

V. interná klinika LFUK a UNB

Reuma-Upgrade, Február 2023



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

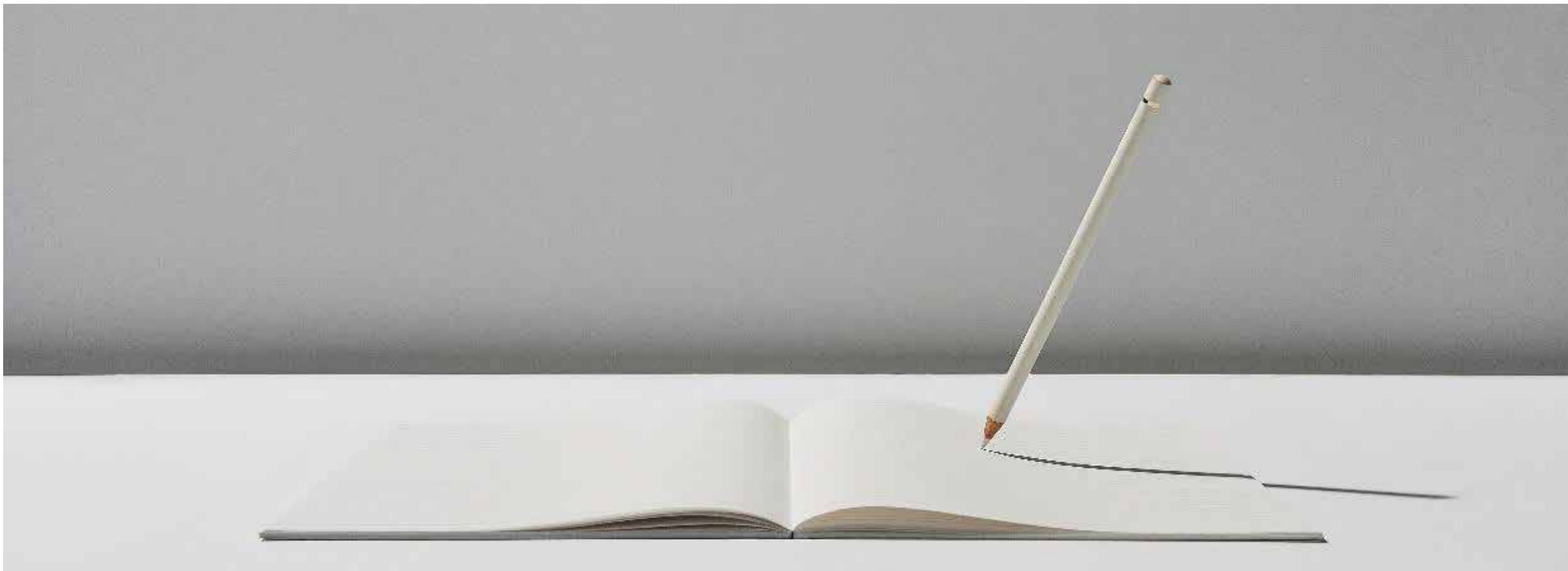
- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov
- ☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	AbbVie, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Roche, UCB, Sandoz, MSD
Prednášajúci	AbbVie, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Roche, UCB, Sandoz, MSD
Akcionár	0
Konzultant/odborný poradca	0
Ostatné príjmy (špecifikovať)	0

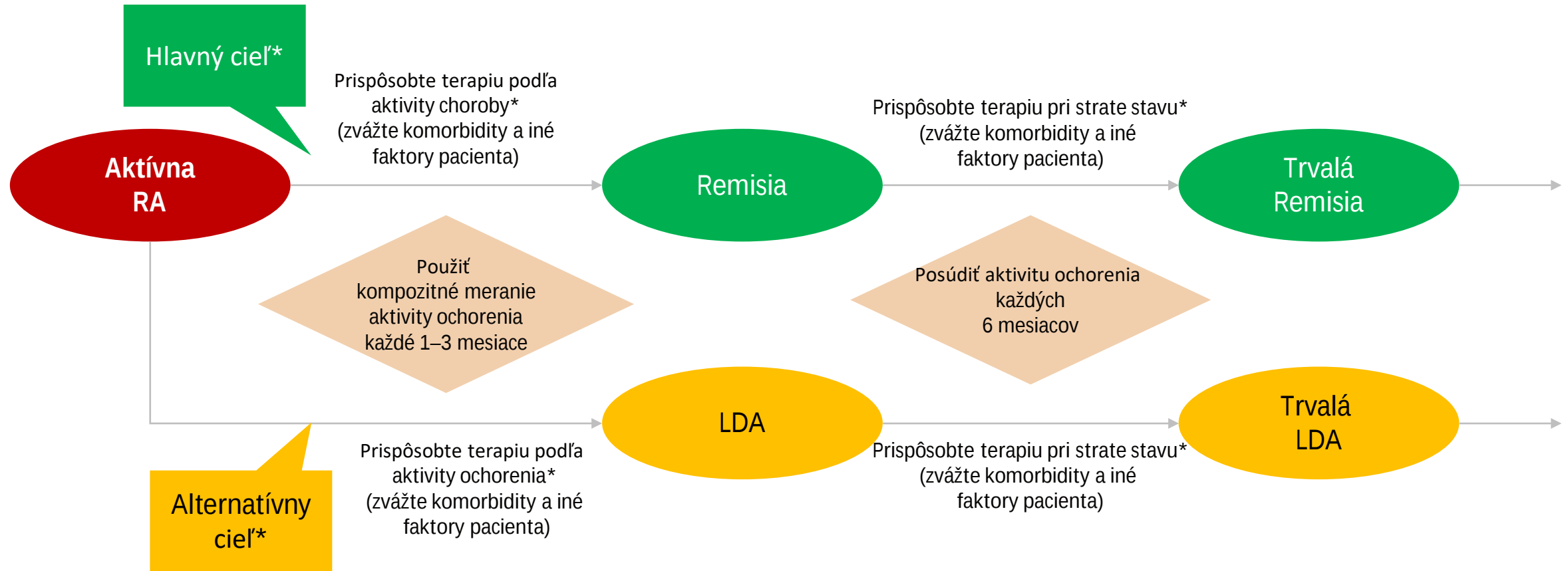
Cieľ prezentácie

- Odporúčania pre manažment liečby reumatických ochorení
- Remisia ako primárny cieľ liečby pri RA
- Nenaplnené potreby v liečbe RA
- Vplyv cyklovania TNFi na výsledky a pretrvávanie na liečbe
- Potenciálne výhody zmeny MoA

- Odporúčania pre manažment liečby reumatických ochorení



Podľa treat-to-target odporúčaní pre liečbu v RA, by sa pacienti mali liečiť s cieľom dosiahnutia primárneho cieľa remisie a liečba by sa mala upravovať aspoň každé tri mesiace, kým sa nedosiahne požadovaný cieľ.



*Shared decision with patient

Zatiaľ čo ACR usmernenia podmiennečne odporúčajú prechod na iný MÚ, EULAR usmernenia predstavujú switch a cyklenie iTNF ako pravdepodobné možnosti liečby

Uprednostňuje CYKLOVANIE pred SWITCHOVANÍM na iný MÚ

Odporučte buď
CYKLOVANIE alebo
SWITCH na iný MÚ

Uprednostňuje SWITCH na iný MÚ 

2022 EULAR odporúčanie pre RA¹



ak zlyhá bDMARD, alebo tsDMARD, má sa zvážiť liečba s iným bDMARD, alebo tsDMARD;
ak jeden iTNF alebo iIL-6 zlyhá, **pacient môže dostať liek s iným MÚ alebo druhý iTNF alebo iIL-6**

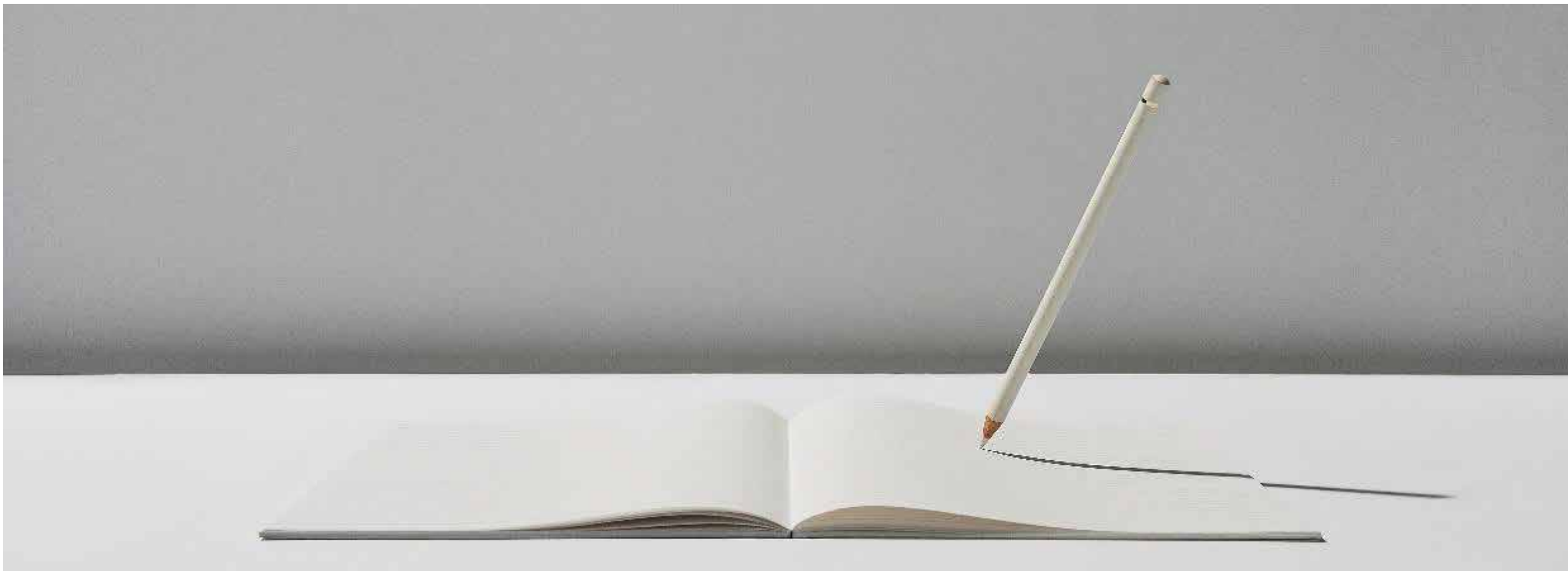
2021 ACR RA odporúčania²

Switch na bDMARD, alebo tsDMARD **inej triedy sa podmiennečne odporúča pred** switchom na iné bDMARD, alebo tsDMARD patriace do **rovnakej triedy** u pacientov užívajúcich bDMARD, alebo tsDMARD, ktorí nie sú cieľovou skupinou

EULAR body, ktoré je potrebné zvážiť u „ťažko liečiteľnej“ RA³

Po zlyhaní druhého, alebo nasledujúceho b/tsDMARD a **najmä po dvoch zlyhaniach iTNF sa má zvážiť** liečba **b/tsDMARD s iným mechanizmom účinku**

- Remisia ako primárny cieľ liečby pri RA





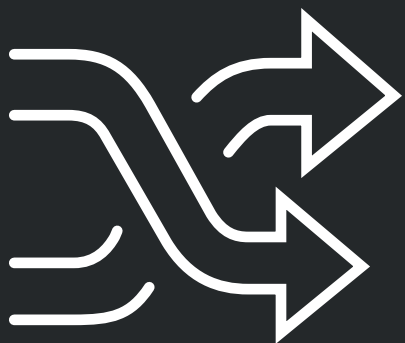
Remisia je hlavným
cieľom liečby
pacientov s RA^{1,2}

Remisia je hlavným terapeutickým cieľom pre pacientov s RA^{1,2}

Rozhodnutie o liečbe sa má prehodnotiť minimálne do 3 mesiacov na základe účinnosti a znášanlivosti zvoleného DMARD^{1,2}

Podľa odporúčaní EULAR, ak bDMARD alebo tsDMARD zlyhali, mala by sa zvážiť liečba iným bDMARD alebo tsDMARD; ak zlyhala prvá liečba TNFi, pacienti môžu byť liečení iným MÚ alebo druhým TNFi²

Usmernenia ACR podmienenečne odporúčajú prechod na inú triedu liekov pred cyklovaním v rámci triedy u pacientov užívajúcich bDMARD alebo tsDMARD, ktorí nedosiahli cieľ liečby.¹



U pacientov s RA
existuje niekoľko
bežných faktorov, ktoré
ovplyvňujú zmenu
liečby^{1–4}



Primárna neúčinnosť/strata odpovede na liečbu:

Pacienti môžu zmeniť liečbu, ak nedosiahnu cieľ liečby (zvyčajne remisiu alebo nízku aktivitu ochorenia) v rámci definovaného časového obdobia (zvyčajne 3–6 mesiacov) ^{1–4}



Sekundárna neúčinnosť/strata odpovede na liečbu:

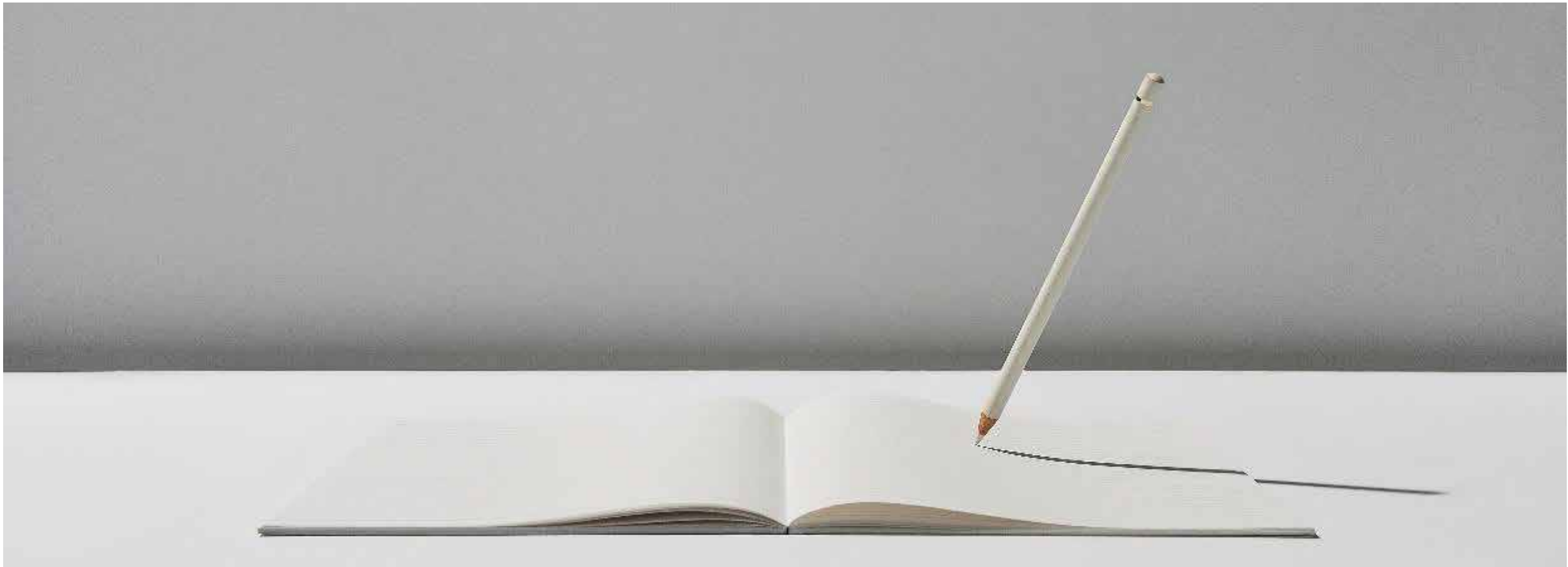
Pacienti, ktorí predtým dosiahli cieľ liečby, môžu zmeniť liečbu v dôsledku straty účinnosti v priebehu času^{1,2}



Znášanlivosť:

Pacienti môžu prerušiť alebo zmeniť liečbu z dôvodu zlej znášanlivosti alebo kvôli nežiaducim udalostiam ^{3,4}

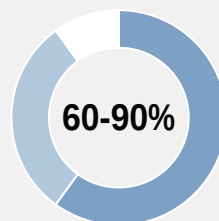
- Nenaplnené potreby v liečbe RA



Kľúčové nenaplnené potreby v RA

60% - 90% pacientov, ktorí začínajú s liečbou pri RA je prvolíniová liečba iTNF^{1-3, 6}

Cyklovanie iTNF je najbežnejším modelom switchovania medzi 1. a 2. líniou liečby⁴



Detekcia pacientov, ktorí nebudú reagovať na terapiu iTNF (primárni non-respondéri) by umožnila rýchlejšie dosiahnutie cieľov.⁶



Vzhľadom na to, že TNF sa zameriavajú na rovnaké zápalové dráhy, je nepravdepodobné, že pacienti, ktorí nereagujú na svoj prvý iTNF budú reagovať na iné iTNF; preto **cyklovanie iTNF môže oddialiť pacienta od dosiahnutia liečebných cieľov ako je remisia.**⁵



V súčasnosti existujú obmedzené dôkazy o switchovaní oproti cyklovaniu liečby u pacientov so stratou odpovede na iTNF (sekundárne zlyhanie), ktoré je častejšie spojené s cyklovaním iTNF.



Podľa princípu „T2T“- liečby k cieľu pri RA, by sa pacienti mali liečiť s cieľom dosiahnutia primárneho cieľa remisie a liečba by sa mala upravovať aspoň každé 3 mesiace, kým sa nedosiahne požadovaný cieľ liečby¹

Zlepšenie v DAS28, HAQ a EULAR odpovede založenej na DAS-28 u pacientov, ktorí sú liečení inhibítormi TNF

V observačnej, prospektívnej štúdii na kohorte 417 pacientov s RA v Španielsku **menej ako polovica pacientov s RA, ktorí pôvodne dostávali TNFi, dosiahla významnú klinickú odpoveď po prejdení na druhý TNFi a po prejdení na tretí TNFi, klinické prínosy sa vo všeobecnosti stali zanedbateľnými**

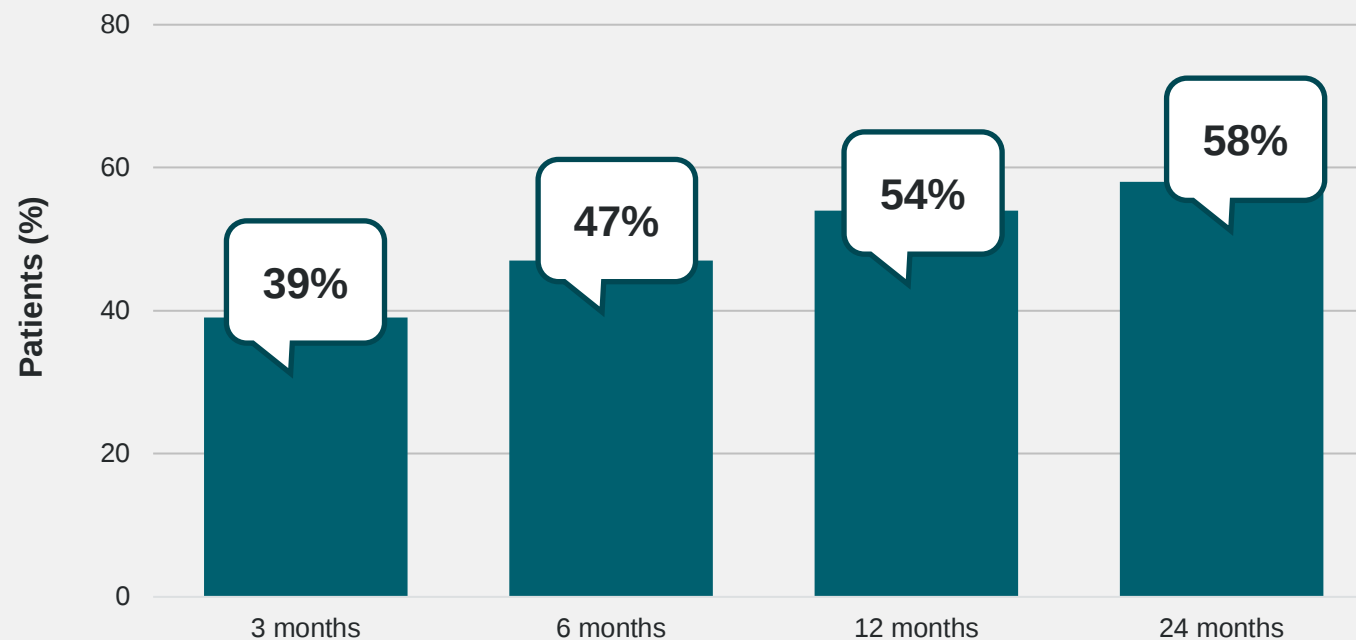
	Prvý TNFi				Druhý TNFi				Tretí TNFi			
	Initial score	Final score	Δ	P	Initial score	Final score	Δ	P	Initial score	Final score	Δ	P
DAS28	5.9	3.2	-2.6	<0.0001	5.1	4.2	-1.1	0.0001	6.1	5.4	-0.7	0.06
HAQ	1.61	1.12	-0.49	<0.0001	1.52	1.31	-0.21	<0.004	1.87	1.75	-0.12	0.1
Dobrá*		174 (42%)				17 (20%)				5 (28%)		
Stred.*		138 (33%)				20 (27%)				-		
Bez odpov.*		105 (25%)				44 (53%)				13 (72%)		

* EULAR odpoveď založená na DAS28



V registri ROB-FIN v real-world registri **~53% pacientov s RA liečených TNFi ako ich prvým biologickým liekom nedosiahlo remisiu DAS28 po 6 mesiacoch**

Podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu DAS28



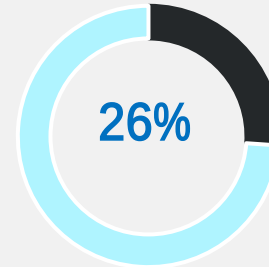
Data represent N=1682 RA patients starting a TNFi as their first biologic between 2004 and 2014 from the National Register for Biologic Treatment in Finland, which is a longitudinal observational cohort study. Patients were treated with adalimumab (38%), etanercept (40%), golimumab (4.8%), certolizumab pegol (4.9%) or infliximab (12%). DAS28, disease Activity Score, 28 joints; TNFi, TNF inhibitor.

Aaltonen K, et al. Rheumatology 2017;56:725–735



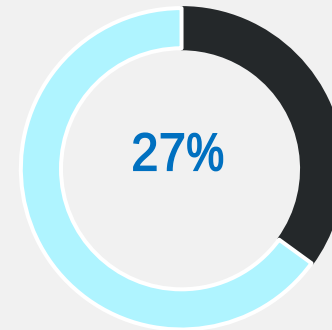
V národných registroch až **35 % pacientov s RA prerušilo liečbu TNFi do 1 roka** z dôvodu nedostatočnej odpovede, straty odpovede alebo intolerancie¹

V metaanalýze 21 registrov, ktoré uvádzajú liečbu s použitím prístupu „liečba k cieľu“. :²



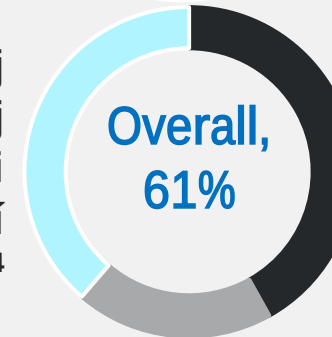
26% pacientov s RA dosiahlo DAS28 <2,6 po 12 mesiacoch liečby TNFi²

V prospektívnej kohorte pacientov s RA, u ktorých TNFi bola prvá voľba liečby (n=6739):³



27% pacientov prerušilo liečbu TNFi počas obdobia sledovania 15 mesiacov z dôvodu neúčinnosti alebo intolerancie³

V retrospektívnej, pozorovacej štúdii s použitím klinickej databázy JointMan® v USA medzi pacientmi s RA (N=613) tých, ktorí prerušili liečbu TNFi :⁴



61% pacientov prerušilo liečbu TNFi z dôvodu neúčinnosti
Primárna neúčinnosť: 42 %
Sekundárna strata odpovede: 19 %

Možné dôvody, prečo cyklovanie iTNF naďalej zostáva bežné

- Vnímaná klinická účinnosť iTNF u pacientov TNFi-IR ¹
- Druhý iTNF môže byť stále účinný kvôli¹:
 - Jednotlivé rozdiely v biochemickej štruktúre
 - Imunologicky MÚ
 - Farmakokinetika
 - Imunogenita: Sekundárni non-respondéri mali väčšiu pravdepodobnosť, že budú reagovať na cyklovanie iTNF (v porovnaní s primárnym zlyhaním), pravdepodobne v dôsledku podstatne odlišných protilátok proti liekom^{2,3}
- Sú to historicky prvé biologické DMARDs¹
 - Nedostatok iných dostupných možností v tom čase
 - Lekári majú väčšiu dôveru a viac skúseností s iTNF
- Nižšie náklady vďaka dostupnosti biosimilárnych liekov⁴
- Charakteristiky pacienta, klinické stavy, komorbidity, alebo životný štýl a preferencie⁴
 - Preferencie a potreby pacienta týkajúce sa spôsobu podávania
 - Viac dôkazov o bezpečnosti iTNF v tehotenstve/laktácii v porovnaní s inými biologickými liekmi

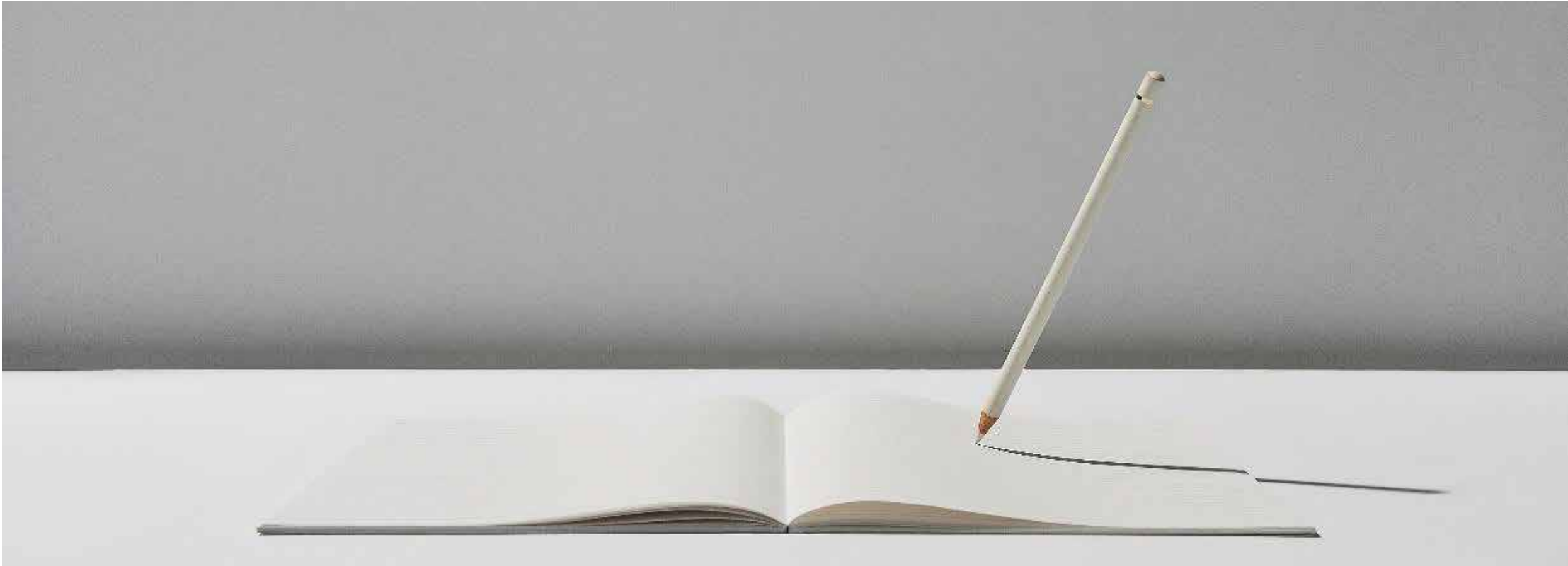
Aké sú možnosti liečby po
nedostatočnej odpovedi na iTNF

CYKLOVANIE
na ďalší iTNF

SWITCH na iný MÚ

1. Rubbert-Roth A, et al. Autoimmun Rev 2019;18:102398;
2. Wei W, et al. Adv Ther 2017;34:1936–52;
3. Johnson KJ, et al. Clin Rheumatol 2019;38:2967–76;
4. Taylor PC et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14:1759720X221114101

- Vplyv cyklovania TNFi na výsledky a pretrvávajúce na liečbe





Pacienti s cyklovaním počas liečby RA v rámci triedy môžu vykazovať menšie zlepšenia v aktivite ochorenia a menšiu perzistenciu liečby ako pacienti, ktorí prešli na iný mechanizmus účinku ¹

VPLYV NA KLINICKÉ VÝSLEDKY:

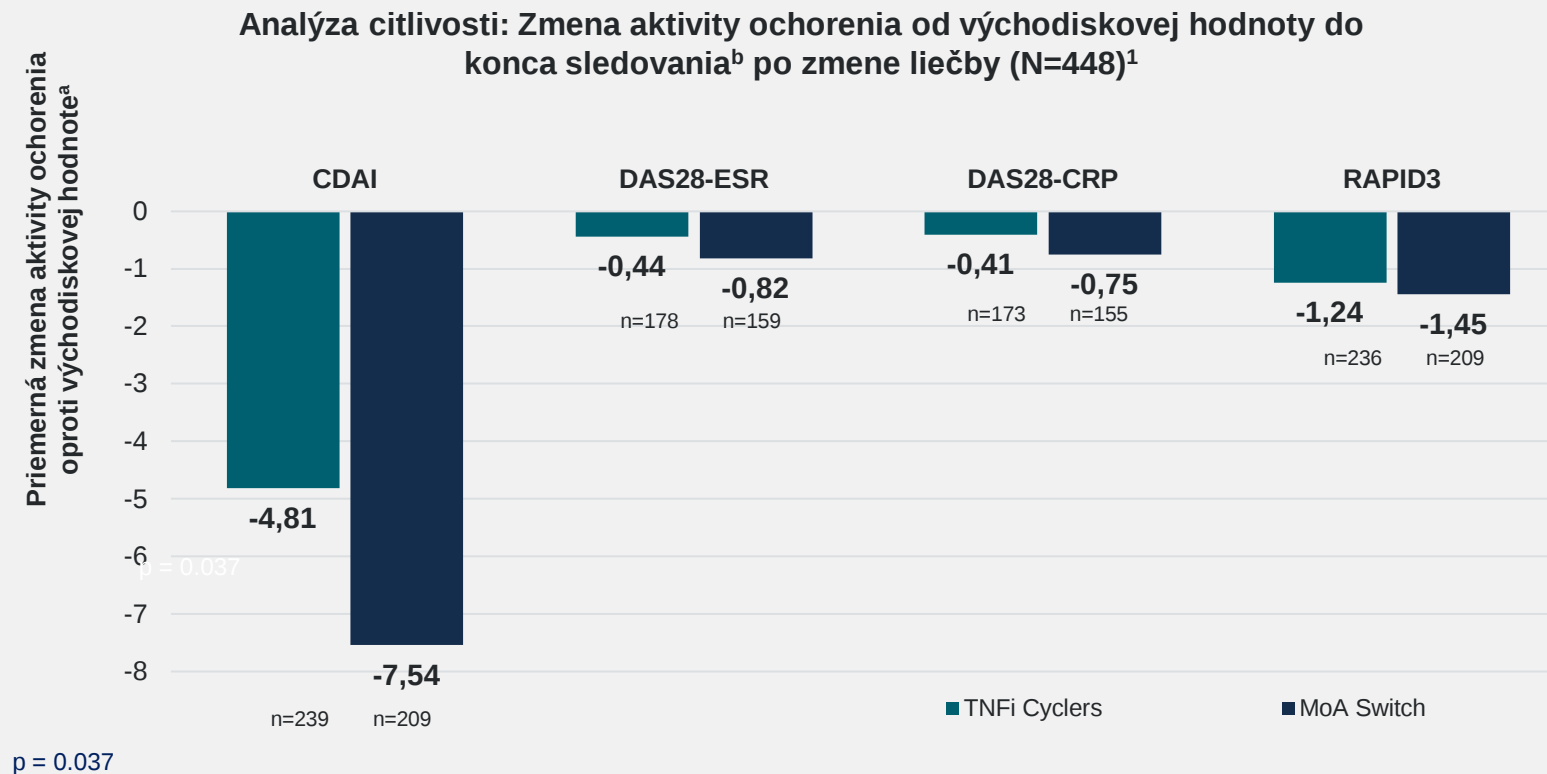
Pacienti s RA, ktorí prešli z jedného TNFi do iného TNFi, vykazovali menšie zlepšenie aktivity ochorenia oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí prešli na *iný mechanizmus účinku¹

VPLYV NA PRETVÁVANIE NA LIEČBE:

U pacientov s RA, ktorí dostávali TNFi a ktorí prešli na nasledujúcu TNFi, bola menšia pravdepodobnosť, že zostanú na liečbe počas sledovania štúdie, ako u pacientov, ktorí prešli na * iný mechanizmus účinku ¹

Vplyv cyklovania TNFi alebo prechodu na iný mechanizmus účinku na klinické výsledky

Pacienti s RA, ktorí prešli z jedného TNFi do iného TNFi, vykazovali menšie zlepšenie aktivity ochorenia oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi, ktorí prešli na *iný mechanizmus účinku¹

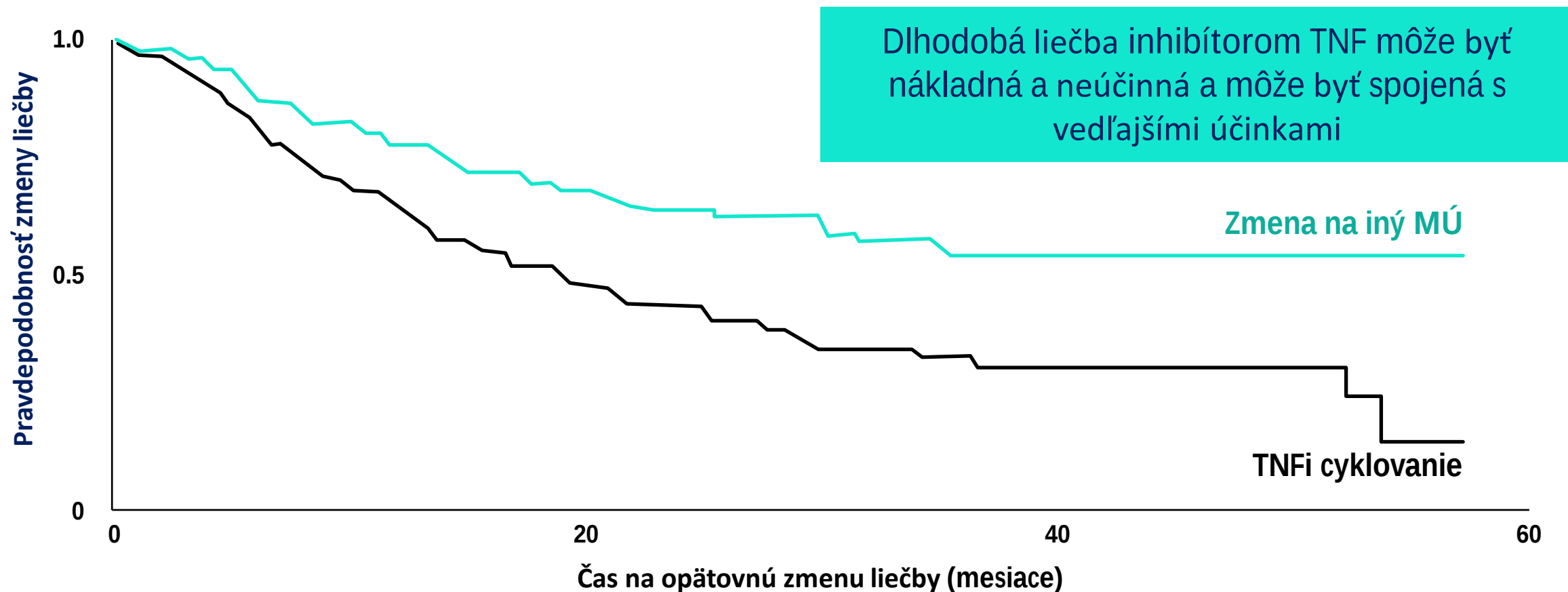


Retrospective, observational study using the JointMan® US clinical database.

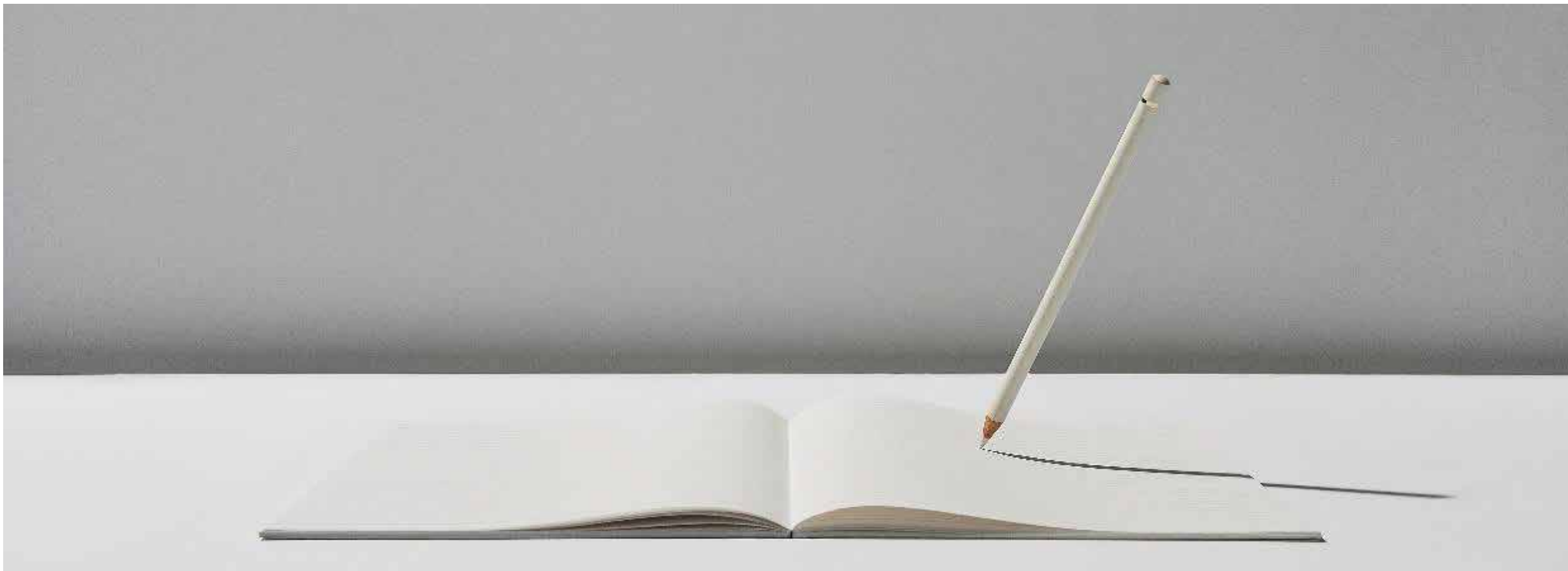
^aBaseline was the score closest to the study index date between 6 months pre-index and 1 month post-index; ^bend of follow-up was the visit closest to (but not greater than) 12 months post-index. TNFi treatments: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, or infliximab; *non-TNFi treatments: abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab, or tofacitinib. CDAI Clinical Disease Activity Index, CRP C-reactive protein, DAS28 Disease Activity Score, ESR erythrocyte sedimentation rate, MOA mechanism of action, RAPID3 Routine Assessment of Patient Index Data 3

1. Wei W, et al. Adv Ther. 2017;34:1936–1952.

Primárni non-respondéri, ktorí nereagujú na liečbu, môžu mať benefit z iného mechanizmu účinku namiesto cyklovania TNFi



- Benefits v zmene mechanizmu účinku



iTNF vs non-iTNF biologiká po 1. línii TNFi-IR: cyklovanie alebo zmena mechanizmu účinku

Dizajn štúdie



iTNF vs non-iTNF biologiká (ABA, RTX, TCZ) u pacientov z Francúzska s RA a po nedostatočnej odpovedi na 1. líniovú liečbu iTNF (N=292; 76% z nich boli sekundárni non-respondéri)

Záver



Switch na biologickú liečbu bez inhibítora TNF po nedostatočnej odpovedi na liečbu iTNF (iTNF-IR) **preukázal lepšie hodnoty DAS28-ESR** ako cyklovanie na ďalší inhibítor TNF

Odpovede DAS28-ESR ≤ 3.2 a ≤ 2.6

	Non-TNF Biologic Group (n = 146)		Second Anti-TNF Group (n = 146)		Absolute Difference (95% CI), %	OR (95% CI)	P Value
Week of Follow-up	No.	No. (%)	No.	No. (%)			
Low Disease Activity (DAS28-ESR <3.2)							
12	137	42 (31)	134	31 (23)	7.7 (−2.8 to 18.2)	1.48 (0.86 to 2.57)	.16
24	139	62 (45)	140	39 (28)	16.7 (5.6 to 27.9)	2.09 (1.27 to 3.43)	.004
52	130	53 (41)	133	31 (23)	17.5 (6.4 to 28.6)	2.26 (1.33 to 3.86)	.003
DAS28 Remission (DAS28-ESR <2.6)							
12	137	28 (20)	135	13 (10)	10.8 (2.4 to 19.2)	2.41 (1.19 to 4.89)	.02
24	139	38 (27)	140	26 (19)	8.7 (−1.1 to 18.6)	1.65 (0.94 to 2.91)	.08
52	130	35 (27)	133	18 (14)	13.4 (3.8 to 23.0)	2.36 (1.25 to 4.43)	.008

Kľúčové zistenia



- V porovnaní s druhou skupinou iTNF, dosiahla skupina s biologickou liečbou **bez inhibítora TNF významne vyššie podiely**:
 - DAS28-ESR ≤ 3.2 24. a 52. týždni
 - DAS28-ESR ≤ 2.6 v 52. týždni
- 11% a 5% pacientov v skupine s biologickou liečbou bez inhibítora TNF a v druhej skupine s inhibítorom TNF malo 18 a 13 SAEs (p=0.10), v uvedenom poradí

UPA u pacientov s iTNF-IR: SELECT-BEYOND, -CHOICE & -COMPARE (Post hoc analýza)

Dizajn štúdie

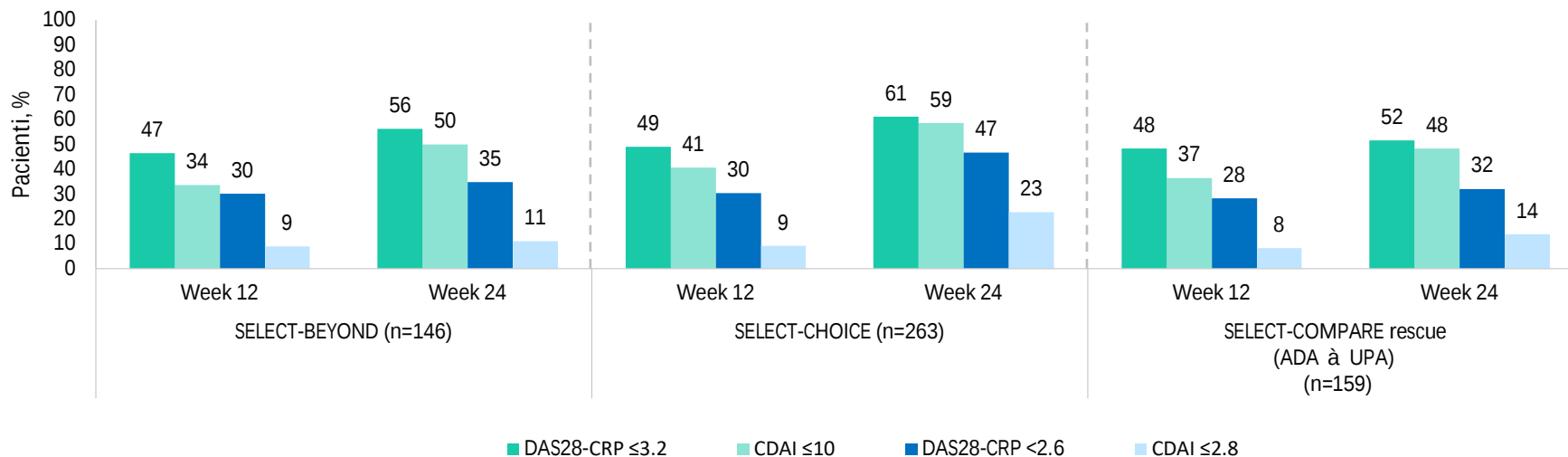


Analýza post-hoc
podskupiny:
Analýza iTNF-IR sub-
populácie s RA liečená s
UPA 15 mg 1x denne v
SELECT-BEYOND, -
CHOICE & -COMPARE
(rescue rameno) (N=568)

Záver

UPA sa spája s **klinicky
významnou a lepšou
odpoveďou u pacientov
iTNF-IR** s RA v programe
SELECT 3. fázy

DAS28-CRP ≤ 3.2 / <2.6 a CDAI LDA/remisia



Kľúčové zistenia



- iTNF-IR pacienti liečení UPA dosiahli **DAS28-CRP a CDAI odpovede v priebehu 24. týždňov**
- Podobné sú výsledky bezpečnosti pacientov iTNF-IR v porovnaní s výsledkami pozorovanými v celkovej populácii s bDMARD-IR v programe 3. fázy RA programu

Pravdepodobnosť
lepšieho klinického
výsledku môže byť
vyššia u pacientov s RA
s nedostatočnou
odpoveďou na TNFi,
ktorí prejdú na iný liek
MoA v porovnaní s
pacientmi, ktorí cyklujú
na druhý TNFi¹

Network metaanalýza u pacientov s RA, u ktorých zlyhala
liečba TNFi, naznačuje, že **prechod na liek s iným*
mechanizmom účinku môže byť účinnejší pri znižovaní
aktivity ochorenia, zlepšovaní príznakov a symptómov a je
spojený s nižšou mierou abstinenčných príznakov**, než
prechod na druhý TNFi¹

Network meta-analysis including 9 randomized controlled trials (Cycling: 4, Switch: 5) and 16 observational studies (Cycling: 8, Switch: 8).

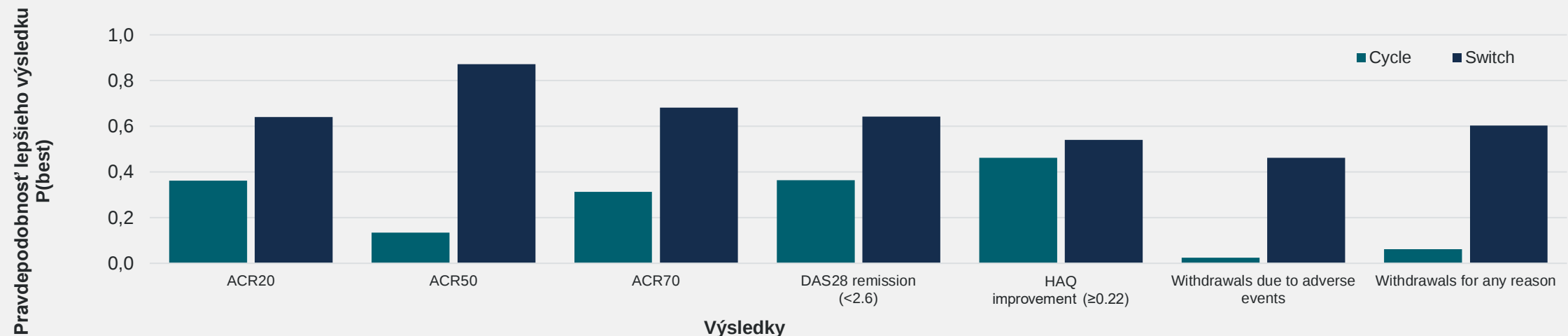
*different MOAs (tofacitinib, rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, baricitinib).

1. Migliore A, et al. Ther Adv Musculoskel Dis. 2021;13:1–14

Pravdepodobnosť lepšieho klinického výsledku môže byť vyššia u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na TNFi, ktorí prejdú na iný liek s iným mechanizmom účinku, v porovnaní s pacientmi, ktorí cyklujú na druhý TNFi¹

Network metaanalýza u pacientov s RA, u ktorých zlyhala liečba TNFi, naznačuje, že **prechod na liek s iným* mechanizmom účinku môže byť účinnejší pri znižovaní aktivity ochorenia, zlepšovaní príznakov a symptómov a je spojený s nižšou mierou abstinenčných príznakov**, než prechod na druhý TNFi¹

Bayesovský hierarchický model pravdepodobnosti lepšieho výsledku cyklovania alebo zmeny MÚ pre hlavné výsledky

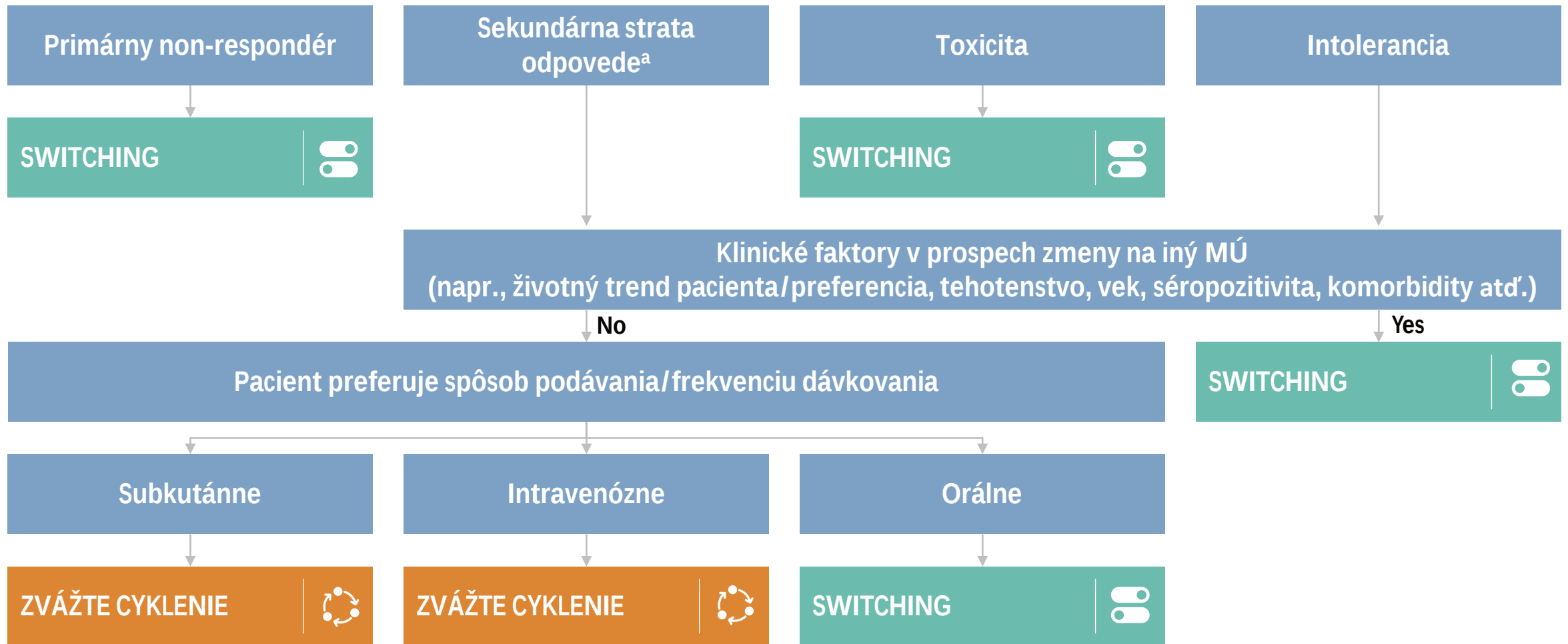


Network meta-analysis including 9 randomized controlled trials (Cycling: 4, Switch: 5) and 16 observational studies (Cycling: 8, Switch: 8). Second line treatment includes TNFi cycling (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab, golimumab) vs switching to *different MOAs (tofacitinib, rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, baricitinib). There were no RCTs of a cycle vs a switch, which is a limitation. ACR20/50/70, American College of Rheumatology criteria measuring a 20/50/70% improvement on a scale of 28 intervals; DAS28, Disease Activity Score, 28 joints; HAQ, Health Assessment Questionnaire.

RESULTS ARE NOT FROM A HEAD-TO-HEAD STUDY BUT FROM AN INDIRECT COMPARISON. Network meta-analyses have limitations to be considered. These findings should be considered carefully in the context of real-world data on the effectiveness and safety of these agents. NMAs may include the presence of cross-trial differences and patient characteristics that may modify the treatment effect and can introduce bias in the comparisons. Short-term trials provide limited and sometimes poorly reported safety data and do not provide useful evidence to create a reliable risk profile of treatments.

1. Migliore A, et al. Ther Adv Musculoskel Dis. 2021;13:1–14

Vzhľadom na klinické dôkazy, by sa prechod na iný mechanizmus účinku mal zvážiť vo väčšine prípadov po nedostatočnej účinnosti inhibítora TNF v prvej línii



^aDefined as being due to generation of non-neutralizing/neutralizing anti-drug antibodies

Dôvody pre zmenu MÚ po nedostatočnej účinnosti inhibítorov TNF

- **Účinnosť**

- Klinická účinnosť non-iTNF biologík a inhibítorov JAK u pacientov iTNF-IR¹
- Zvýšená pravdepodobnosť klinického zlepšenia v porovnaní s cyklením inhibítorov TNF ako aj ukazujú RCT a observačné štúdie¹

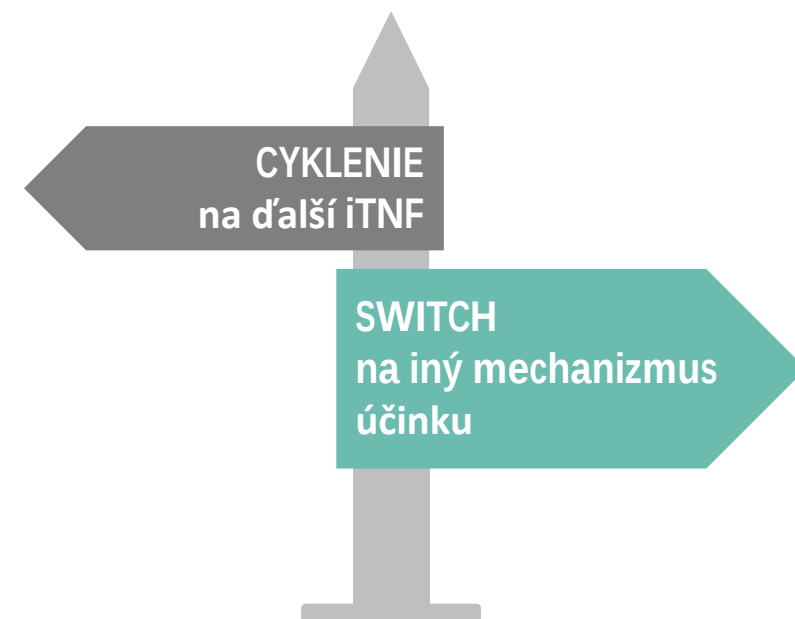
- **Chronický zápal môže byť riadený biologickými procesmi a nezávislými od TNF- α ^{1,2}**

- Switch bol bežný medzi pacientmi non-respondérmi na iTNF, najmä v neprítomnosti protilátok proti lieku¹⁻⁴
- Avšak, strata odpovede na iTNF v dôsledku tvorby protilátok by stále podporovala switch na iný MÚ skôr než cyklenie¹

- **Lepšia miera retencie v porovnaní s cyklením inhibítorov TNF v real word štúdiách¹**

- **Ak bol inhibítor TNF preušený z dôvodu vedľajších účinkov súvisiacich s iTNF^{1,4}**

Možný výber po nedostatočnej odpovedi inhibítorov TNF





Ďakujem za pozornosť



Manažment bolesti pri axiálnom postihnutí u pacientov s PsA

MUDr. Michaela Kanianska
FD Roosevelta, Banská Bystrica
Reuma Upgrade, február 2023

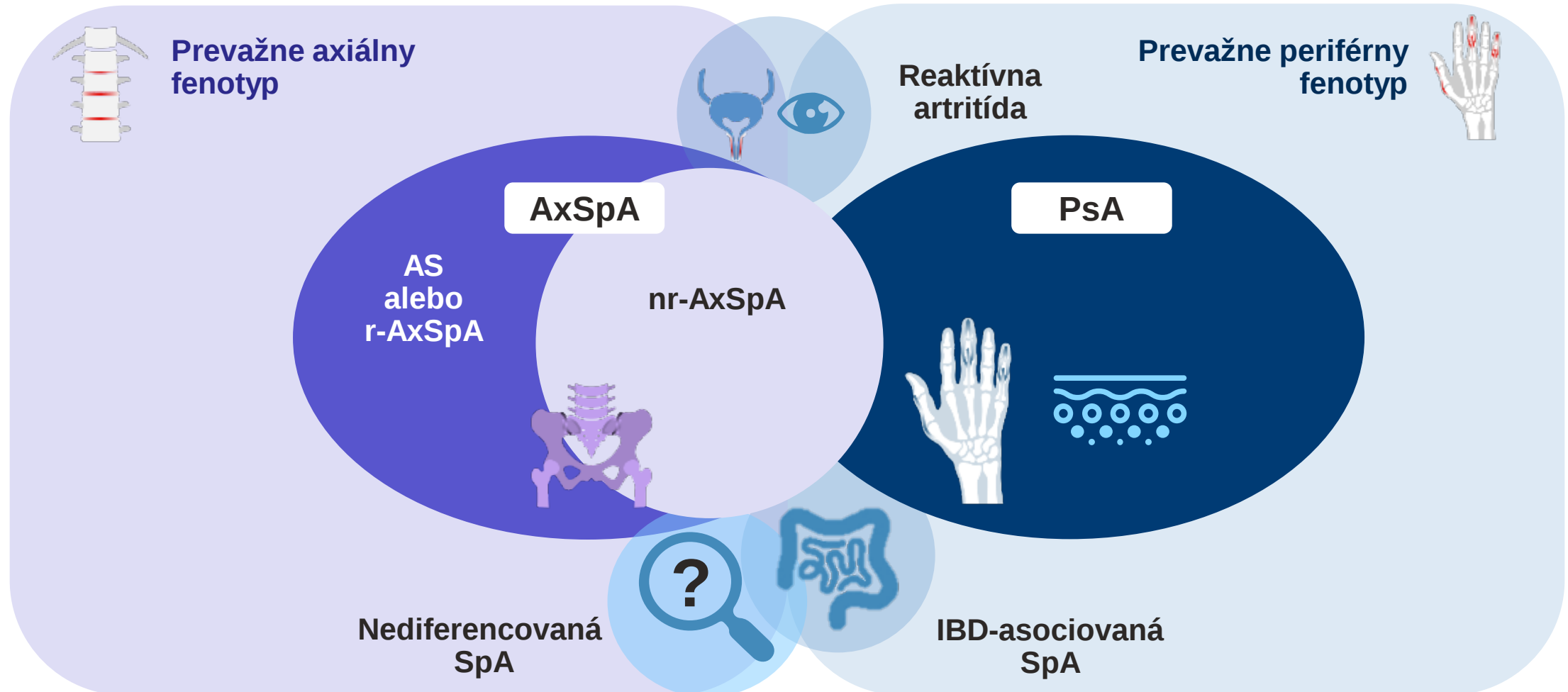
Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ 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, Novartis
Prednášajúci	Abbvie, Novartis
Akcionár	0
Konzultant/odborný poradca	0
Ostatné príjmy (špecifikovať)	0

SpA pokrýva skupinu zápalových muskuloskeletálnych porúch¹⁻³

Všetky majú spoločné črty, ako je postihnutie **axiálneho skeletu** a charakteristické **periférne prejavy**, ako aj EAM a genetická predispozícia HLA-B27



AS, ankylosing spondylitis; AxSpA, axial SpA; EAM, extra-articular manifestation; HLA-B27, human leukocyte antigen B27; IBD, inflammatory bowel disease; nr-AxSpA, non-radiographic axial SpA; PsA, psoriatic arthritis; r-AxSpA, radiographic axial SpA; SpA, spondyloarthritis.

Adapted from: 1. Proft F, Poddubnyy D. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10:129–39; 2. Duba AS, Matthew SD. *Prim Care*. 2018;45:271–87; 3. Elyan M, Khan MA. *J Rheumatol*. 2006;33(Suppl 78):12–23.

PsA je tiež spojená so širokou škálou EAM a komorbidít

Viac ako 50 % pacientov má aspoň jednu z týchto EAM/komorbidít:¹⁻⁵



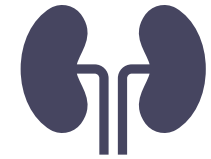
Uveitída/očné ochorenie



Zápalové ochorenie čriev



Osteoporóza



Ochorenie obličiek



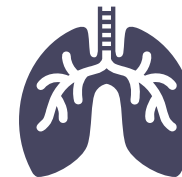
Srdcovo-cievne ochorenie



Metabolický syndróm



Ochorenie pečene



Plúcna ochorenie



Úzkosť / depresia

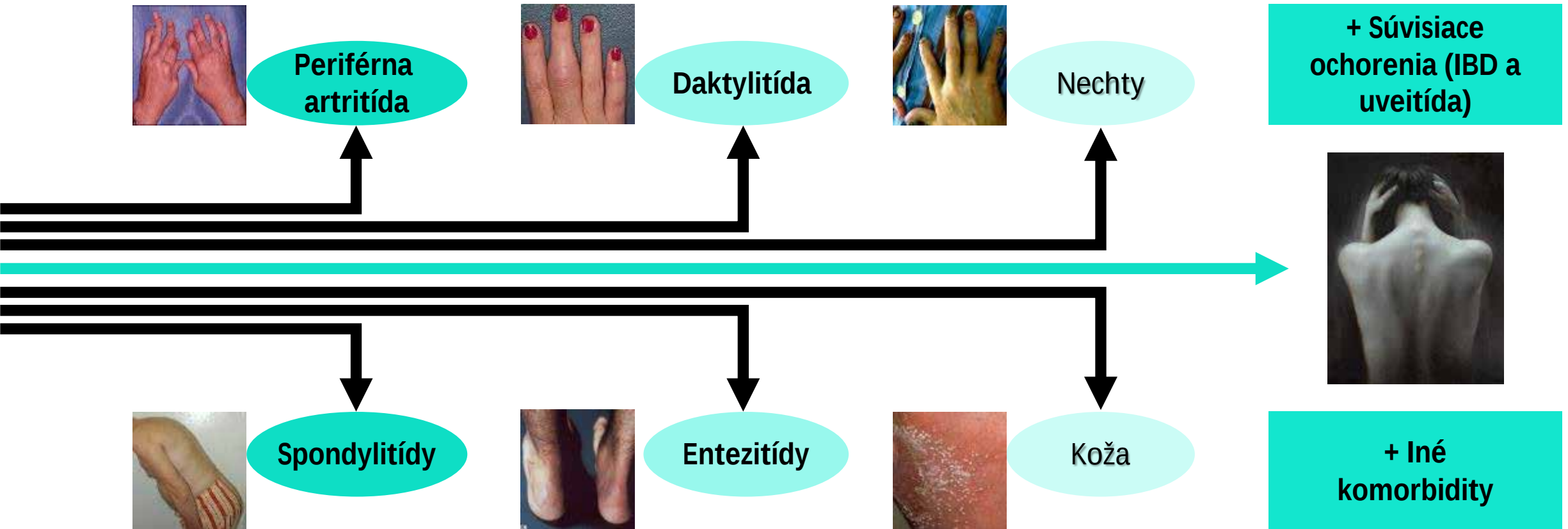
Kľúčovou komorbiditou pri PsA je **vyššie kardiovaskulárne riziko**, k čomu významne prispieva **vysoké riziko metabolického syndrómu**.

Zistilo sa, že 40 % pacientov s PsA spĺňa diagnózu metabolického syndrómu

EAM, extra-articular manifestation.

1. Coates LC, Helliwell PS. *Clin Med*. 2017;17:65–70; 2. Lee S, et al. *P T*. 2010;35:680–9; 3. Husni ME, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;4:351–60; 4. Bargagli E, et al. *Intern Emerg Med*. 2020 Jul 29 [Epub ahead of print]; 5. Zhao SS, et al. *Clin Rheumatol*. 2020;39:217–25.

Rozhodnutia v oblasti manažmentu pri psoriatickej artritíde musia brať do úvahy účasť mnohých domén ochorenia: odporúčania GRAPPA



Zníženie bolesti ako cieľ liečby v SpA

- Pacienti považujú zníženie bolesti za kľúčový cieľ v liečbe SpA^{1,2}
- V registri NOR-DMARD 88,5 % a 88,2 % pacientov s PsA a AS zaradilo bolesť medzi svoje tri hlavné priority na zlepšenie³

- **Viac ako polovica pacientov uviedla, že bolesť je ich najvyššou prioritou**

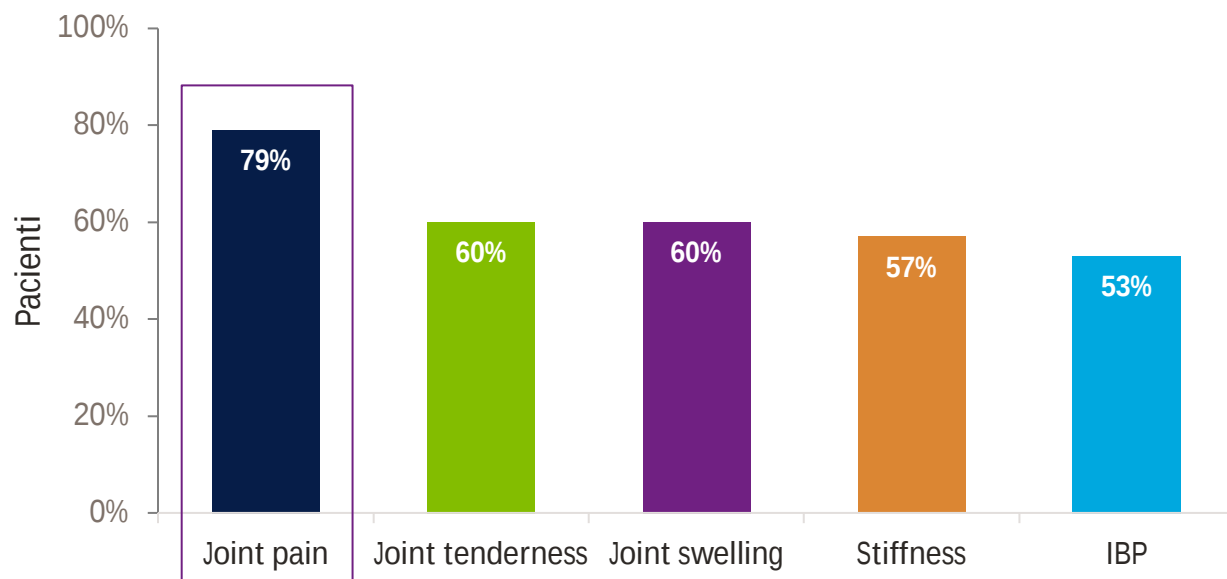


- V dotazníku PsAID a indexe zdravia ASAS sa ukázalo, že bolesť je pre pacientov najdôležitejší cieľ^{4,5}
- Lokalizácia a šírenie bolesti sa zdá byť rozdielne u pacientov mužského a ženského pohlavia s axSpA⁶

Prevalencia bolesti pri PsA a jej vplyv na funkciu a kvalitu života

Muskuloskeletálne prejavy vrátane bolesti sú pre pacientov s PsA **najnepríjemnejšími príznakmi** a môžu viesť k zníženiu funkcie, kvality života a progresívnemu a nezvratnému poškodeniu kĺbov.^{1–3}

Najčastejšie hlásené symptómy MSK *1



V prieskume MAPP:†2



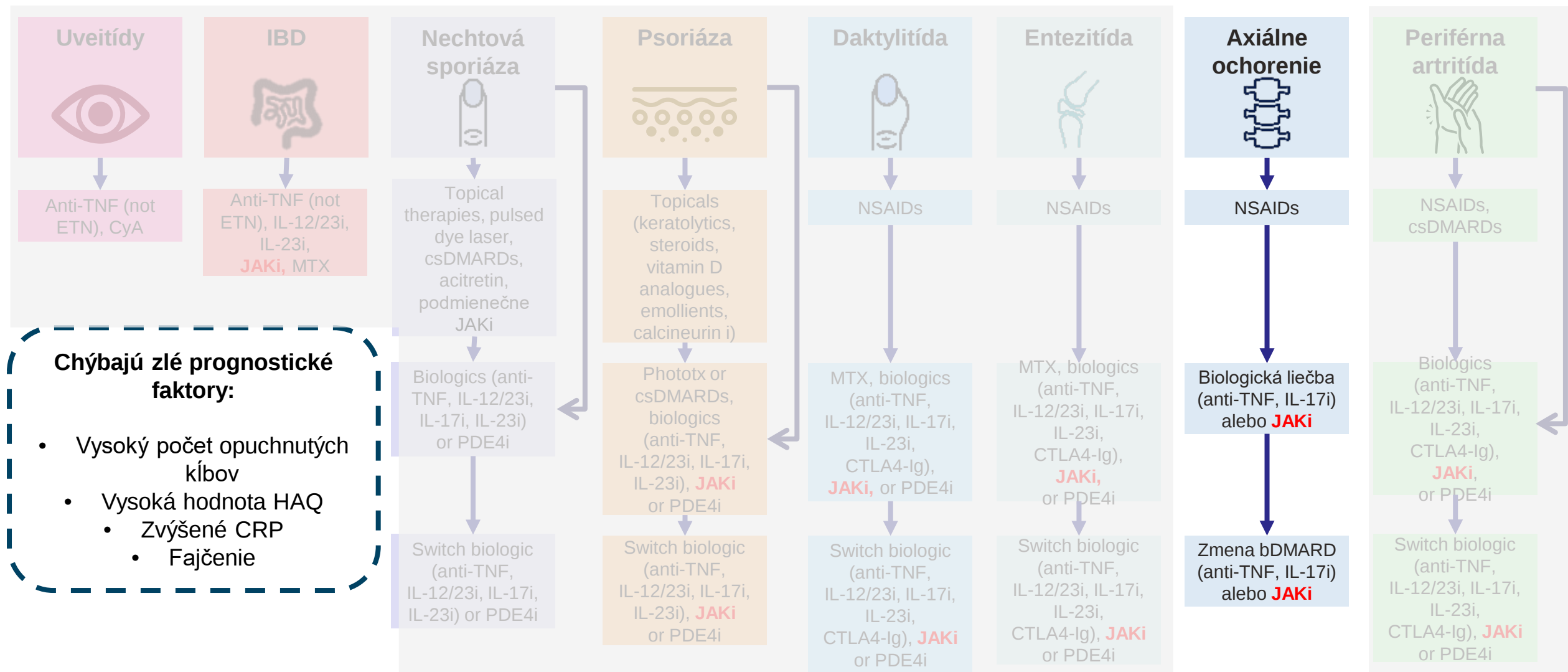
Bolesť kĺbov bola tiež uvádzaná ako **najdôležitejší faktor**, ktorý prispieva k závažnosti ochorenia²

Záťaž pokračujúceho zápalu kože a kĺbov pri PsA negatívne ovplyvňuje kvalitu života a produktivitu práce a zhoršuje závažnosť komorbidít

Čo ak má
pacient pri
diagnóze PsA
axiálne
symptómy?



GRAPPA oprorúčania 2022



CRP, C-reactive protein; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CyA, cyclosporine; ETN, etanercept; GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; HAQ, Health Assessment Questionnaire; i, inhibitor; IBD, inflammatory bowel disease; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PDE4, phosphodiesterase-4; TNF, tumour necrosis factor.

Coates LC, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:465–79.

Odlišné znaky PsA s axiálnym postihnutím a AS so psoriázou

- Dve observačné kohorty †, nábor pacientov bol z kliniky SpA v Toronte a kliniky PsA v Toronte
- axPsA definovaná ako rádiografická sakroiliitída: $\geq$ bilaterálny stupeň 2 alebo jednostranný stupeň 3 alebo 4

	AS so psoriázou (n=91)	PsA s axiálnym postihnutím (n=477)
Vek pri nástupe artritídy/IBP, roky	21.3*	34.4
Muži, %	76*	64
HLA-B*27, %	82*	19
Aktívne kĺby, priemer	1.3*	8.5
BASDAI (0–10), priemer	4.1*	3.5

Vlastnosti PsA s axiálnym postihnutím v porovnaní s AS:^{1,2}

- Vyšší vek pri nástupe symptómov
- Menšia prevaha mužov
- Menšia asociácia s HLA-B*27
- Aktívnejšie kĺby
- Menej závažné axiálne ochorenie

PsA s axiálnym postihnutím sa klinicky, geneticky a demograficky líši od AS¹

*p<0.05 for difference.

† Consecutive patients entered in the database of these cohorts between 2003 and 2017 in the AS clinic and between 1973 and 2017 in the PsA clinic

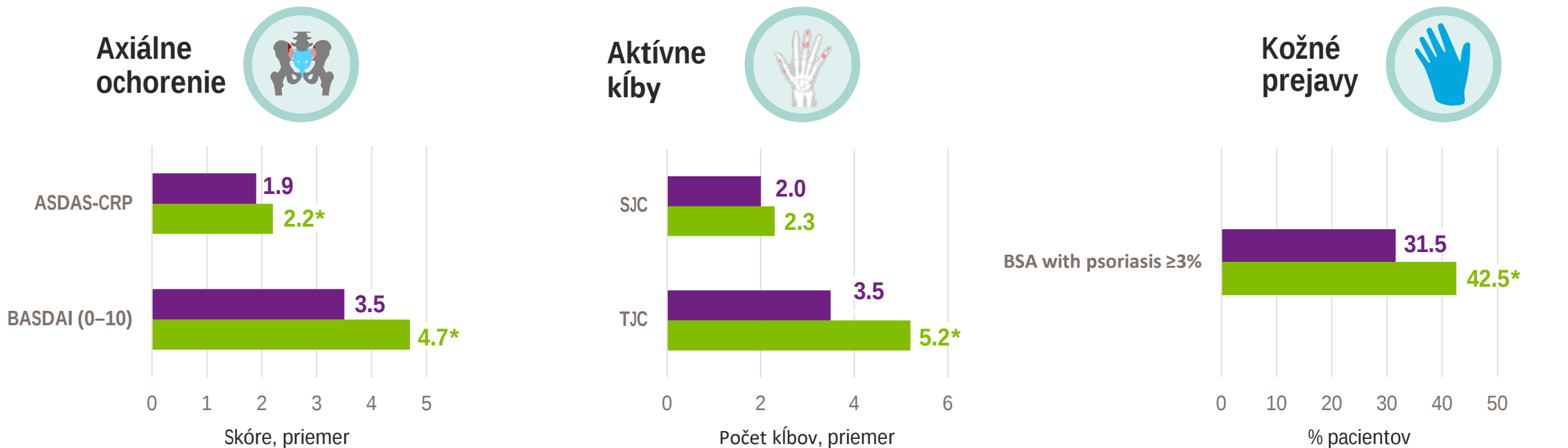
AS, ankylosing spondylitis; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;
HLA-B, human leukocyte antigen; IBP, inflammatory back pain; PsA, psoriatic arthritis.

1. Feld J et al. J Rheumatol 2020;59(6):1340–1346.

2. Nash P. J Rheumatol 2006; 33(7):1431–1434.

Aktivita ochorenia u pacientov s PsA s/bez axiálneho postihnutia

Aktivita ochorenia v doménach PsA na začiatku v registri CORRONA PsA/SpA



Aktivita ochorenia bola vyššia u pacientov s PsA s axiálnym postihnutím v porovnaní s pacientmi bez axiálneho postihnutia

Bez axiálneho postihnutia (n=1338)

Axiálne zapojenie (n=192)

*p<0.05 for difference.

ASDAS, ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA, body surface area; CRP, C-reactive protein; PsA, psoriatic arthritis; SJC, swollen joint count; SpA, spondyloarthritis; TJC, tender joint count.

Boleť a funkčné poškodenie u pacientov s PsA s/bez axiálneho postihnutia

Boleť a funkčné poškodenie hlásené pacientmi na začiatku v registri CORRONA PsA/SpA



Pacienti s PsA a axiálnym postihnutím mali väčšiu bolesť a funkčné poškodenie ako pacienti bez axiálneho postihnutia

Bez axiálneho postihnutia (n=1338)
Axiálne zapojenie (n=192)

*p<0.05 for difference.

BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Impairment; PsA, psoriatic arthritis; SpA, spondyloarthritis; VAS, visual analogue scale.

Klasifikácia bolesti – ICD-11 (diagnostická)

Chronická bolesť (> 3 mesiace)

Zmyslový a emocionálny zážitok so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva

Primárna chronická bolesť

Bolesť v ≥ 1 anatomickej oblasti, ktorá je charakterizovaná výrazným emočným stresom alebo funkčným postihnutím

Fibromyalgia (chronická rozšírená bolesť)

Syndróm komplexnej regionálnej bolesti

Primárna chronická bolesť hlavy

Orofaciálna bolesť

Chronická viscerálna bolesť

Chronická primárna bolesť

MSK

Sekundárna chronická MSK bolesť

Bolesť, ktorá je príznakom, ktorý vzniká v dôsledku základného ochorenia zaradeného inde

Ankylozujúca spondylitída

Reumatoidná artritída

Entezitída

Diabetická neuropatia

Prolaps disku

Medzinárodná asociácia pre štúdium klasifikácie bolesti

Nociceptívna

Boleť spôsobená
aktiváciou
nociceptorov

- Zlomenina
- Artritída

Neuropatická

Boleť spôsobená
léziou alebo chorobou
somatosenzorického
nervového systému

- Diabetická neuropatia
- Ischias

Nociplastická

Boleť nie je úplne
vysvetlená patológiou
tkaniva a odráža
periférnu alebo
centrálnu senzibilizáciu

- Fibromyalgia

Naši pacienti môžu mať bolesť z viacerých zdrojov

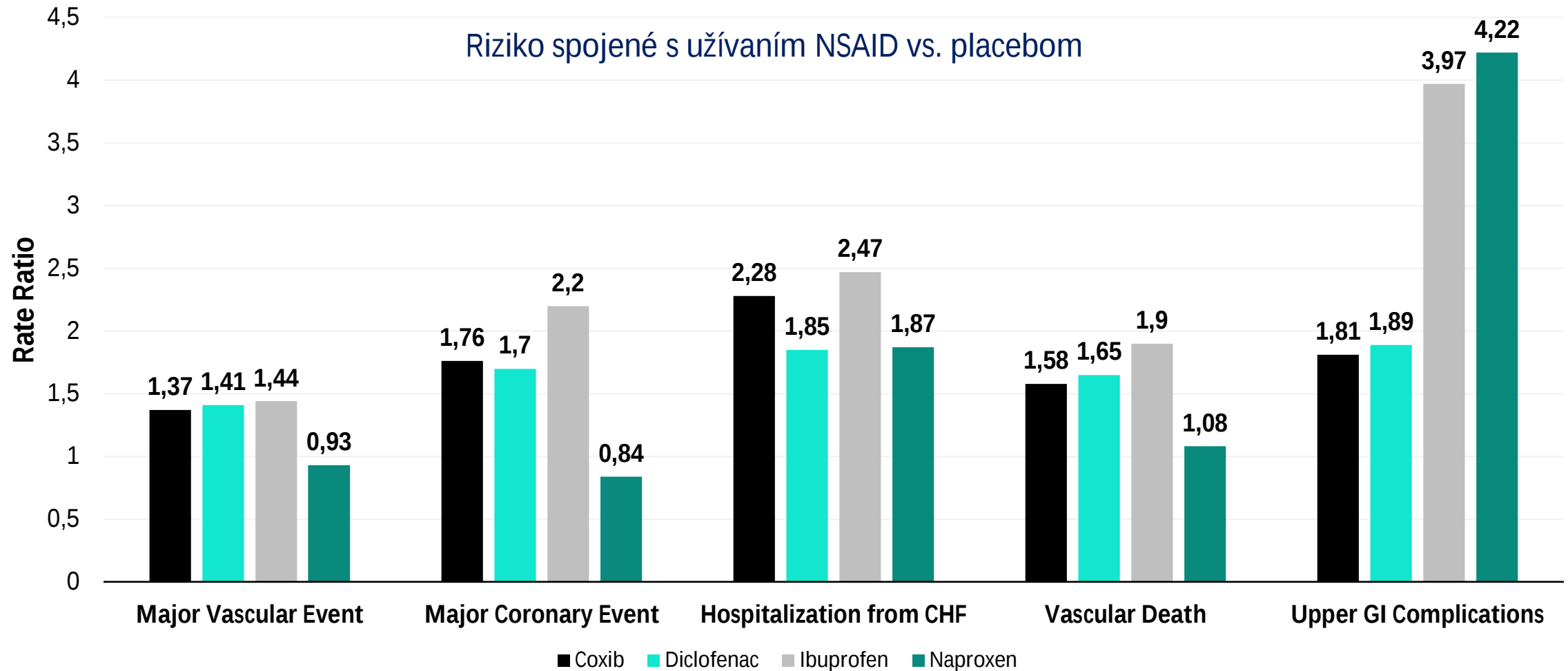
Bolesť súvisiaca so štrukturálnym poškodením	Bolesť súvisiaca so zápalom	Bolesť súvisiaca so spracovaním a vnímaním*
Osteoartróza	Reumatoidná artritída	Fibromyalgia
Reumatoidná artritída	Psoriatická artritída	Porucha temporomandibulárneho kĺbu
Psoriatická artritída	Axiálna spondylartritída	Reumatoidná artritída
	Osteoartróza	Psoriatická artritída
		Osteoartróza
		Axiálna spondylitída
		SLE

Faktory sú často vzájomne prepojené a v priebehu času sa menia

Môže byť potrebné zamerať sa na viacero mechanizmov

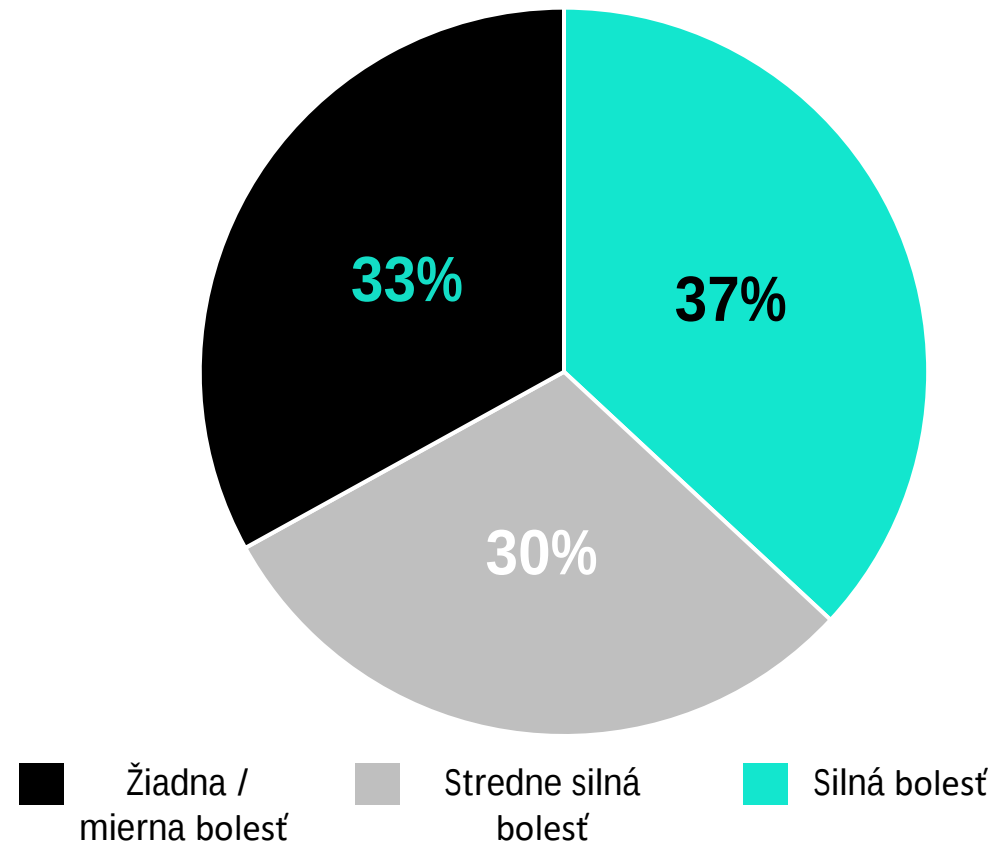
*Includes peripheral and central sensitization, and related issues considered under the terminology of fibromyalgia. Also includes genetic polymorphisms related to neurophysiological pathways for pain. SLE, systemic lupus erythematosus; TMJ, temporomandibular joint

Nesteroidné protizápalové lieky sú spojené so značnými rizikami



Reziduálna bolesť sa vyskytuje u pacientov liečených biologickou liečbou pri PsA

Približne dve tretiny pacientov s PsA pociťujú počas biologickej liečby svojho ochorenia bolesť *



Upadacitinib na liečbu axiálnych symptómov SpA

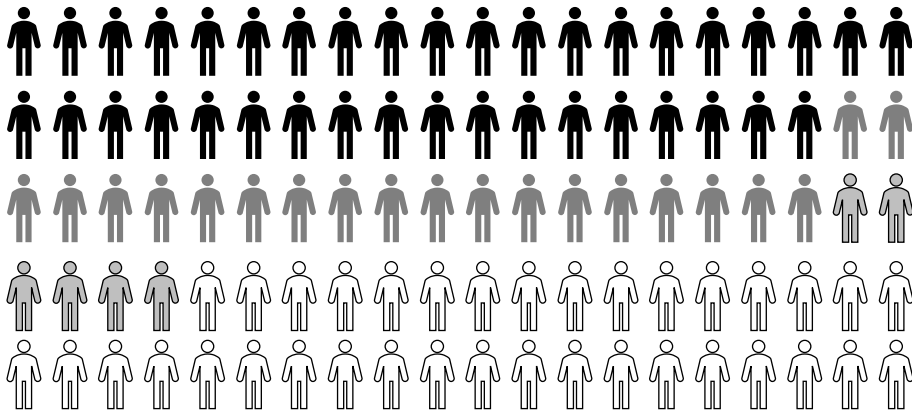
Klinický program

UPA vs. ADA u pacientov bez predchádzajúcej liečby bDMARD s PsA

Podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie PGA bolesti v 56. týždni (SELECT-PsA 1)¹

Podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ a $\geq 70\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote v PGA skóre bolesti NRS (NRI) s UPA a ADA v 56. týždni *

UPA + csDMARD (N=429)



■ $\geq 70\%$ zlepšenie (38%) ■ $\geq 50\%$ to $< 70\%$ zlepšenie (20%)
■ $\geq 30\%$ to $< 50\%$ zlepšenie (6%) □ $< 30\%$ zlepšenie (36%)

ADA + csDMARD (N=423)



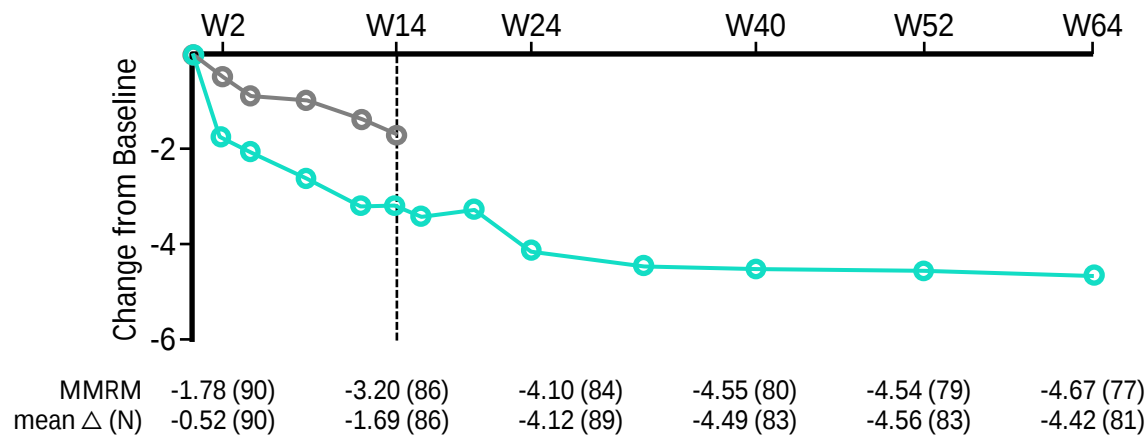
■ $\geq 70\%$ zlepšenie (32%) ■ $\geq 50\%$ to $< 70\%$ zlepšenie (17%)
■ $\geq 30\%$ to $< 50\%$ zlepšenie (10%) □ $< 30\%$ zlepšenie (41%)

~ 65 % pacientov dosiahlo minimálne klinicky významné rozdielne (MCID) zníženie bolesti po 2 týždňoch s upadacitinibom 15 mg.

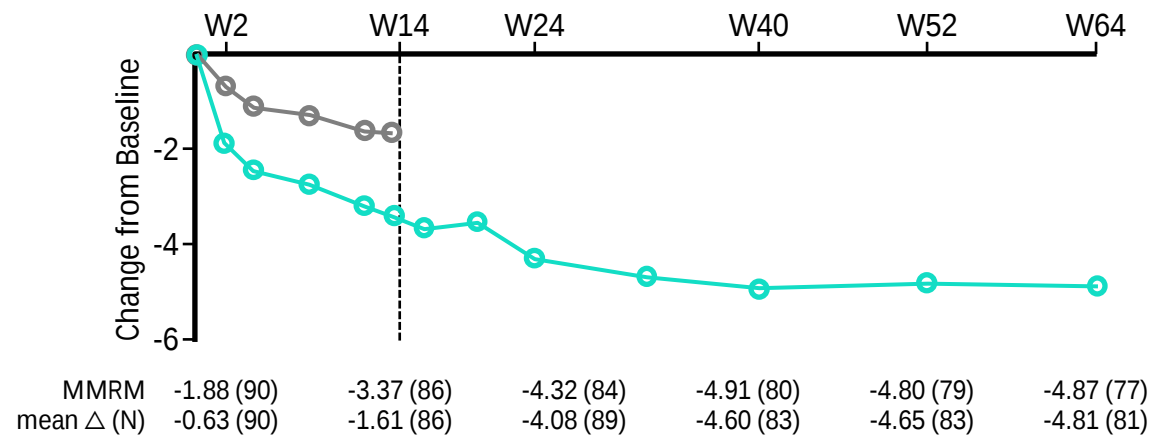
V 56. týždni už spokojnosť so zdravím nebola negatívne ovplyvnená bolesťou u ~ 50 % pacientov.

Zmena UPA oproti východiskovým symptómom bolesti pri AS pretrváva do 64. týždňa

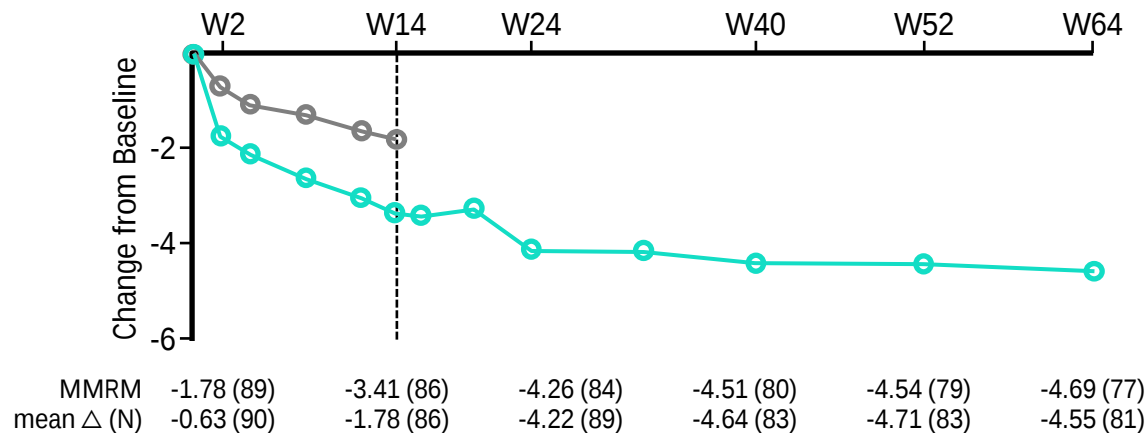
Bolesť chrbta



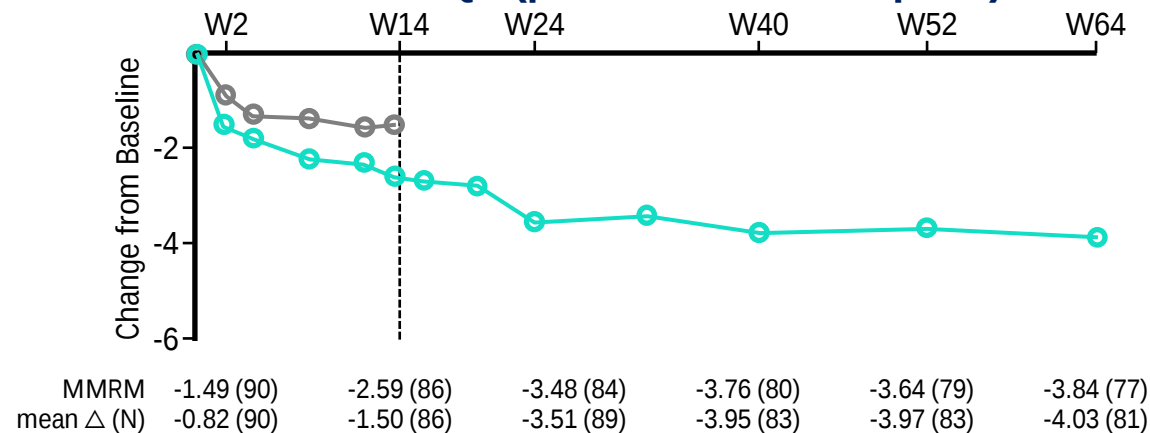
BASDAI Q2 (bolesť chrbta)



Nočná bolesť chrbta



BASDAI Q3 (periférna bolesť/opuch)



—○— Upadacitinib 15 mg QD (MMRM)

—○— Placebo

Pacienti s axiálnym postihnutím v štúdiách PsA fázy III



SELECT-PsA 1 Non-bDMARD-IR (M15-572)	SELECT-PsA 2 bDMARD-IR (M15-554)
31% so psoriatickou spondylitídou* od baseline(534/1704)	34% so psoriatickou spondylitídou* od baseline (219/640)
Neklinické základné demografické údaje [†] boli vyvážené medzi liečebnými ramenami u pacientov s axiálnym postihnutím a bez neho v týchto dvoch štúdiách	

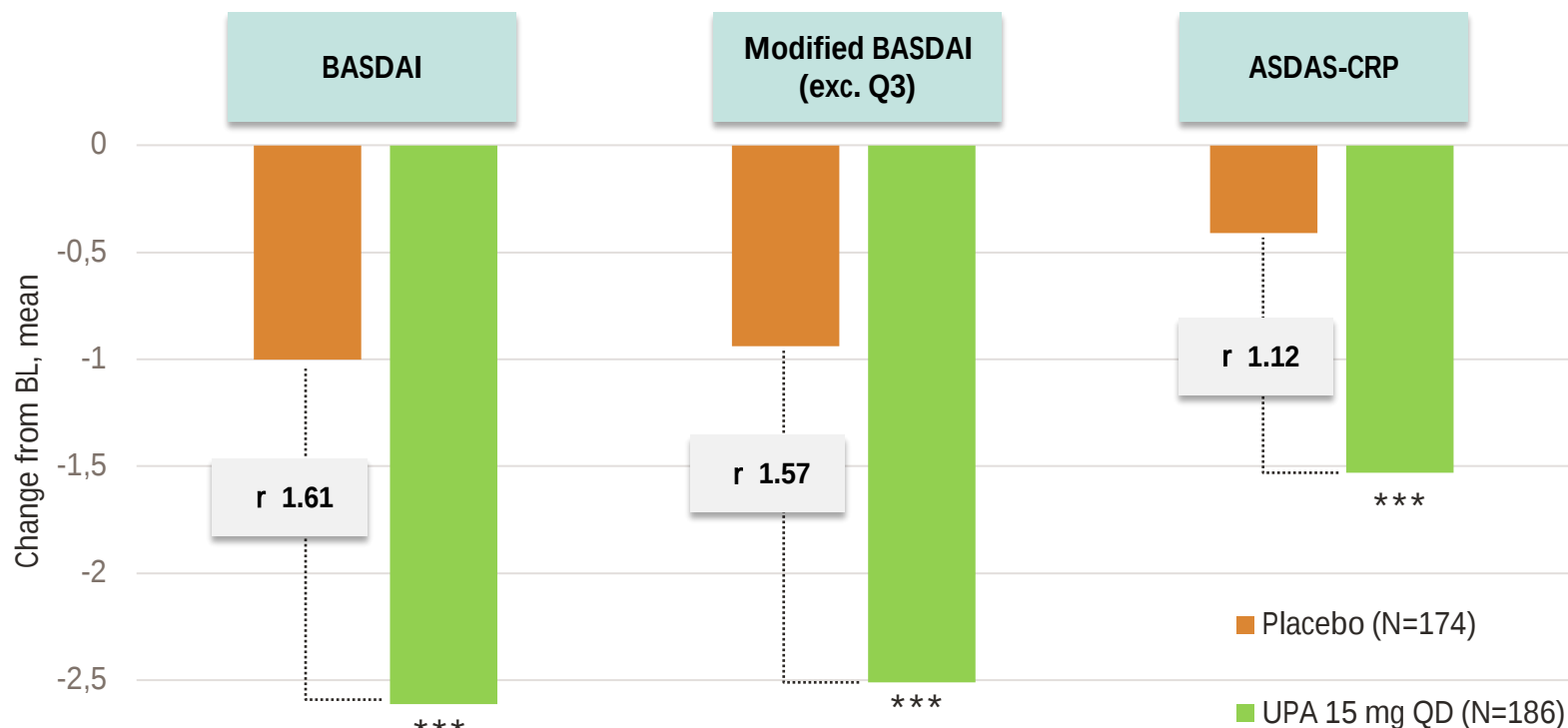
Ciele:

- Charakterizovať pacientov s a bez psoriatickej spondylitídy* na začiatku každej štúdie
- Porovnať účinnosť UPA oproti PBO u pacientov so psoriatickou spondylitídou (integrované údaje zo SELECT-PsA 1 a 2)

Zmena skóre aktivity ochorenia od východiskovej hodnoty do 24. týždňa



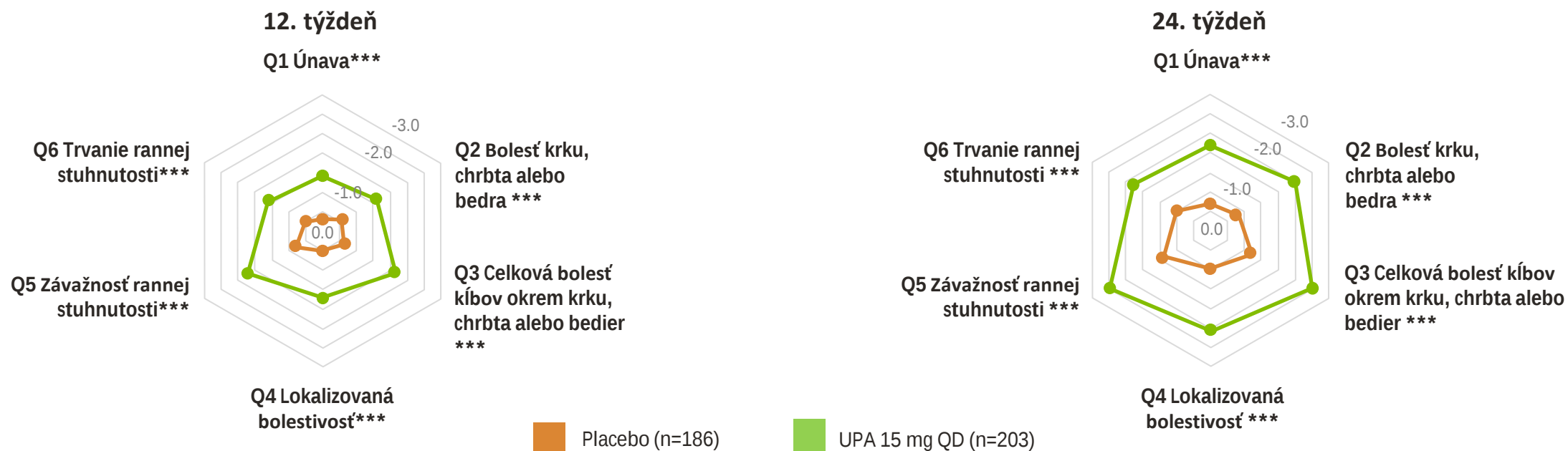
Integrovaná analýza údajov od pacientov s psoriatickou spondylitídou v SELECT-PsA 1 (non-bDMARD-IR) a SELECT-PsA 2 (bDMARD-IR), ktorá ukazuje zmenu v aktivite ochorenia od východiskovej hodnoty do 24. týždňa(NRI)



Štatisticky významné zlepšenie v skóre BASDAI a ASDAS bolo pozorované pri UPA oproti PBO v 24. týždni. Štatisticky významné zlepšenie v modifikovanom BASDAI (okrem Q3) bolo tiež pozorované pri UPA oproti PBO.

Zmena oproti základnej hodnote v jednotlivých komponentoch BASDAI

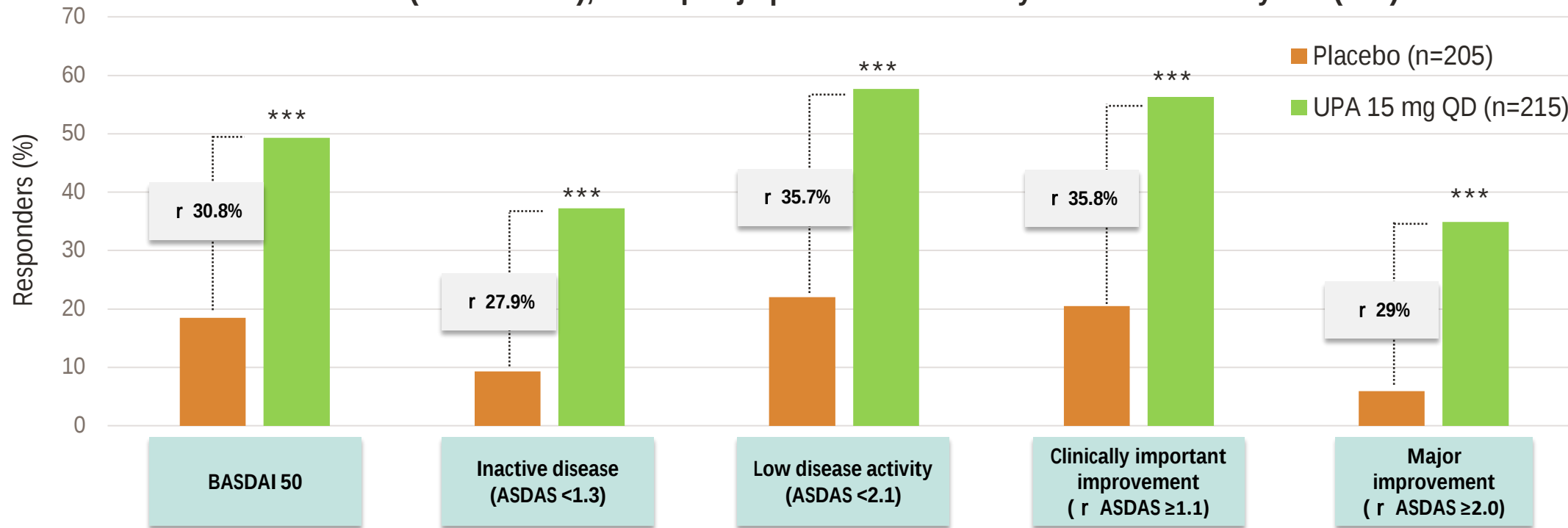
Integrovaná analýza údajov od pacientov s psoriatickou spondylitídou v SELECT-PsA 1 (non-bDMARD-IR) a SELECT-PsA 2 (bDMARD-IR), ktorá ukazuje zmenu v jednotlivých zložkách BASDAI oproti východiskovej hodnote(NRI)



Konzistentné zlepšenia boli pozorované vo všetkých zložkách BASDAI, s výrazne väčším zlepšením u pacientov užívajúcich UPA v porovnaní s placebom v 12. a 24. týždni.†

Pacienti dosahujúci prísne ciele kontroly ochorenia v 24. týždni

Integrovaná analýza údajov od pacientov s psoriatickou spondylitídou v SELECT-PsA 1 (non-bDMARD-IR) a SELECT-PsA 2 (bDMARD-IR), ktorí spĺňajú prísne ciele kontroly ochorenia v 24. týždni (NRI)



Významne viac pacientov so psoriatickou spondylitídou splnilo prísne ciele kontroly ochorenia v 24. týždni s **UPA** v porovnaní s placebom

Axiálne postihnutie pri PsA: súhrn

Pacienti **s bolesťou majú zvyčajne horšiu aktivitu ochorenia**, pociťujú **výraznú únavu**, dlhodobé postihnutie, nižšiu kvalitu života a zníženú produktivitu práce ako pacienti bez bolesti.

Zápalový aj nezápalový typ bolesti prispieva k záťaži ochorenia; a **aj keď je zápal pod kontrolou, pacienti môžu stále pociťovať bolesť a únavu**

Axiálne postihnutie pri PsA je spojené s vysokou záťažou, bolesťou a funkčným poškodením¹

V integrovanej analýze pacientov s axiálnym postihnutím v III. fáze štúdií SELECT-PsA 1 a 2:²

- UPA zlepšil skóre aktivity ochorenia a axiálne symptómy v 12. a 24. týždni oproti placebo
- Zlepšenia s UPA boli pozorované v rámci prísnych cieľov kontroly ochorenia, vrátane ASDAS ID, LDA, CII, MI a BASDAI 50
- **Výsledky účinnosti a bezpečnosti s UPA** u pacientov so psoriatickou spondylitídou **boli v súlade s výsledkami širšieho prebiehajúceho programu klinického vývoja v oblasti PsA a AS^{2,3}**

1. Mease PJ et al. J Rheumatol 2018;45:1389–1396;

2. Deodhar A et al. Poster 1372, Presented at the ACR Convergence 2020: the American College of Rheumatology's All-Virtual Annual Meeting, November 5–9, 2020;

3. van der Heijde D et al. Lancet 2019;394(10214):2108–2117.

A flat-lay photograph of various flowers scattered on a light pink background. The flowers include tulips in shades of pink and white, daffodils with bright yellow centers, and white roses. Green stems and leaves are also visible, adding to the natural aesthetic. The text "Ďakujem za pozornosť" is centered over the image in a white, elegant serif font with a subtle drop shadow.

Ďakujem za pozornosť