

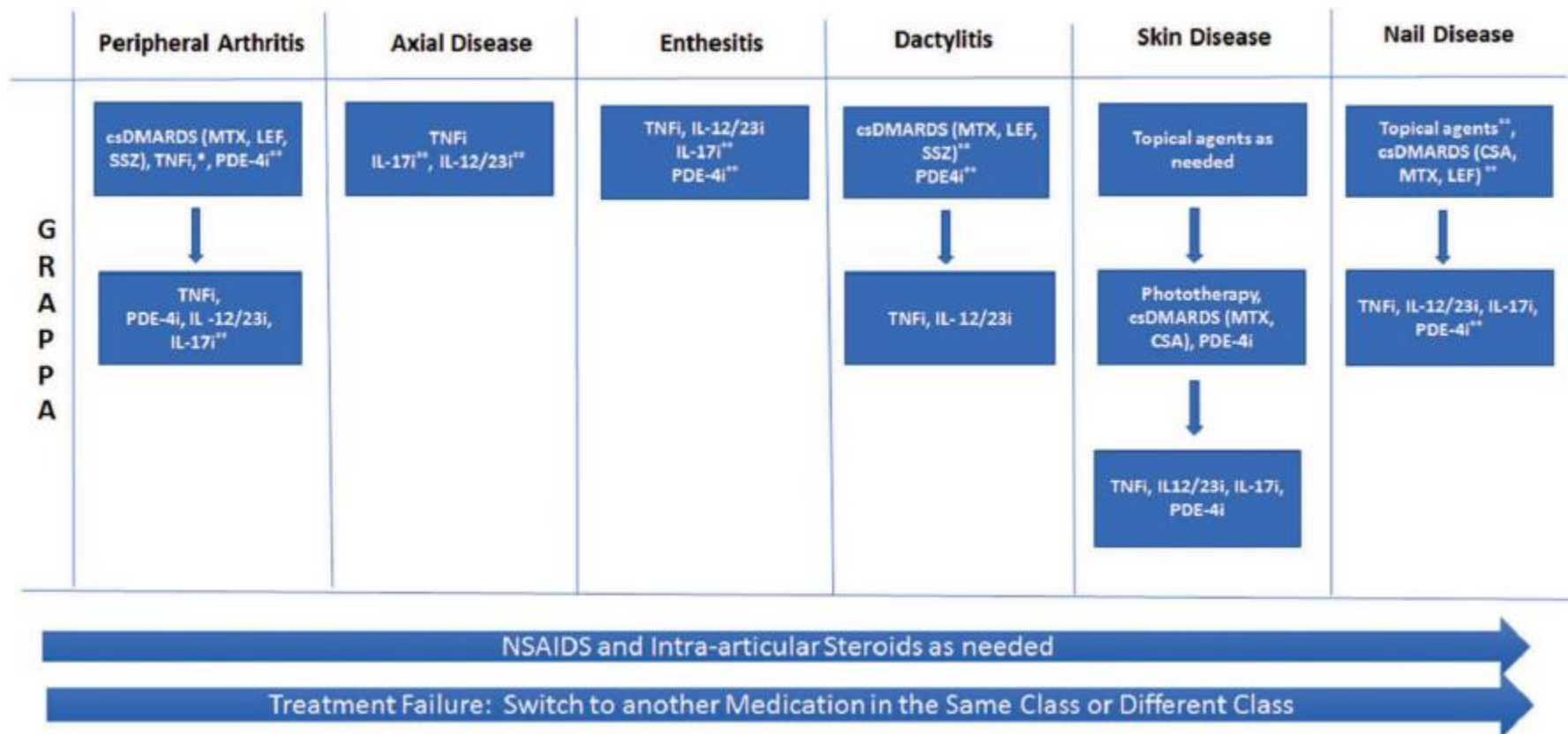
Psöriatik artrit

Hasta Remisyonunda.....

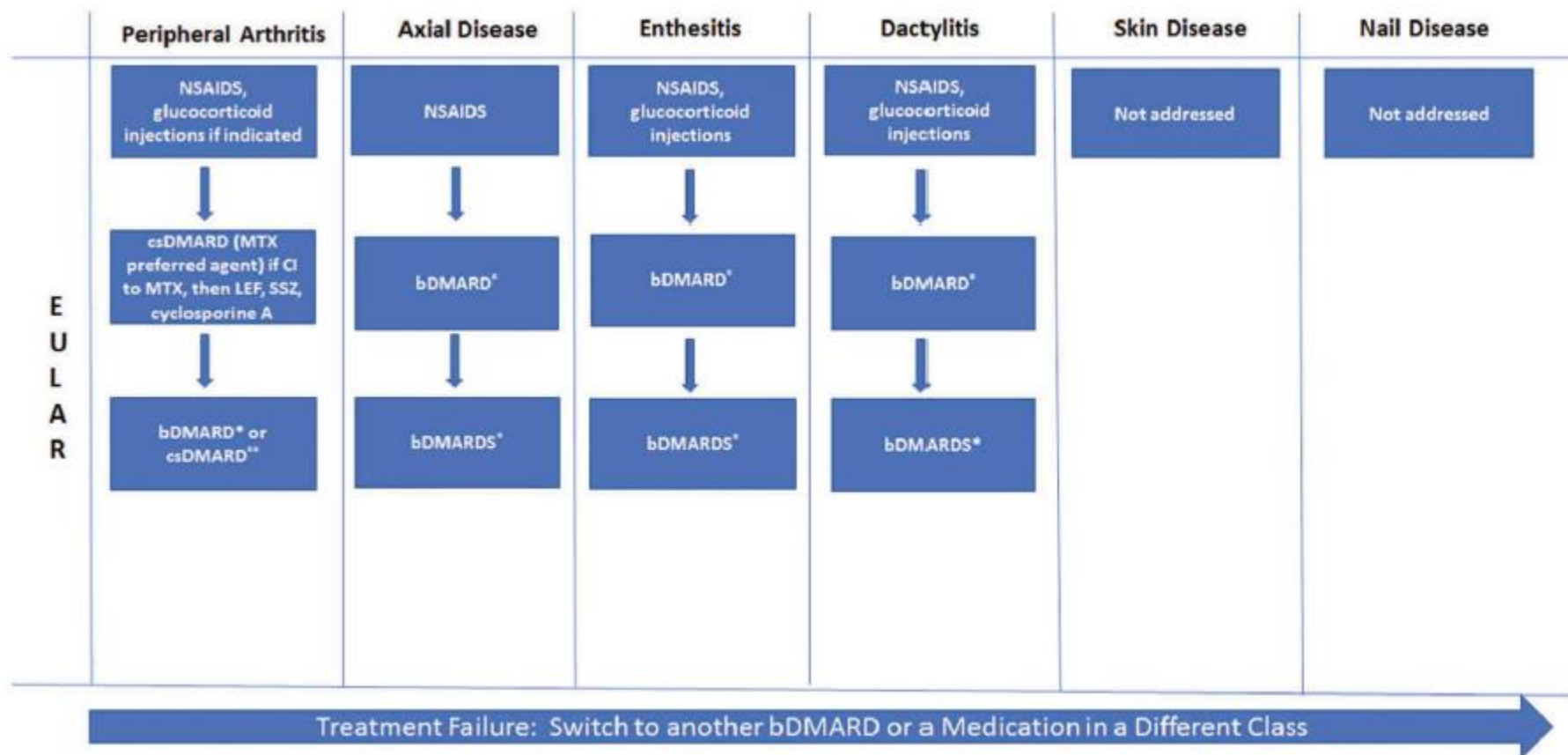


Dr. Dilek Solmaz
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk
Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji
Bilim Dalı

- Ana tedavi amacımız atakları engellemek ve remisyona ulaşmak bu şekilde hastalık kontrolü
- Bu aşama net olarak tanımlanmış
 - RCT
 - Kılavuzlar



Coates, LC. *Arthritis Rheumtol.* 2016;68;1060-71



Gossec L. *Ann Rheum Dis.* 2016;75;499-510

- Sonraki aşama???
- İyi kontrol edilen hastalarda idamenin nasıl yapılacağı?
 - Devam mı?
 - Doz Azaltma??
 - İlacın kesilmesi??

Devam edilmesi

- Etkinlik
- Güvenlik
- Maliyet

Etkinlik

Pivotal phase III trials of TNFi in psoriatic arthritis.

	Reference	Study size (n)	Doses (vs. placebo)	% Achieving ACR20 response (tx/ placebo) (primary endpt wk)	% Achieving PASI75 response (tx/placebo) (primary endpt wk)	Inhibition of radiographic progression
Infliximab	IMPACT [97,98]	104	5 mg/kg IV	65.4/9.6 (16)	68/0 (16)	50 wks
	IMPACT 2 [99,100]	200	5 mg/kg IV	58/11 (14)	64/2 (14)	6 months and 1 yr
Etanercept	12-wk study [101]	60	25 mg SC 2x wk	73/13 (12)	26/0 (12)	Not studied
	24-wk study [94,102]	205	25 mg SC 2x wk	59/15 (12)	—	12 months and 2 yrs
Adalimumab	ADEPT [92]	313	40 mg SC eow	58/14 (12)	—	24 wks
Golimumab ^a	GO-REVEAL [90,91]	405	50 mg/100 mg	51/45/9 (14)	40/58/3 (14)	24 wks and 256 wks
Certolizumab ^b	RAPID-PsA [93,96]	409	200 mg/400 mg	58/51.9/24.3 (12)	46.7/47.4/14 (12)	96 wks

Mantravadi S. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;819-910

Pivotal phase III trials for other treatment options in psoriatic arthritis.

	Reference	Study size(n)	Doses (vs. placebo)	% Achieving ACR20 response (tx/placebo) (wk)	% Achieving PASI75 response (tx/placebo) (wk)	Less radiographic progression
Apremilast	PALACE 1 [104]	504	30 mg bid/20 mg bid	38.1/30.4/19 (16)	21/17.6/4.6 (24)	Not assessed
	PALACE 2 [105]	484	30 mg bid/20 mg bid	32.1/37.4/18.9 (16)	22.1/18.8/2.7 (16)	Not assessed
	PALACE 3 [106]	505	30 mg bid/20 mg bid	41/28/18 (16)	21/20/8 (16)	Not assessed
	PALACE 4 [107]	527	30 mg bid/20 mg bid	32.3/29.2/16.9 (16)	–	Not assessed
Secukinumab	FUTURE 1 [110]	606	75 mg ^a /150 mg ^a	50.5/50/17.3 (24)	64.8/61.1/8.3 (24)	Wk 24 and wk 52
	FUTURE 2 [111]	397	300 mg ^b /150 mg ^b /75 mg ^b	54/51/29/15 (24)	63/48/28 (not significant)/16 (24)	Not assessed
Ustekinumab ^c	PSUMMIT 1 [112,113]	615	90mg/45mg	49.5/42.4/22.8 (24)	62.4/57.2/11 (24)	Wk 24 and 2 yrs
	PSUMMIT 2 [114,115]	312	90mg/45mg	43.8/43.7/20.2 (24)	55.6/51.3/5 (24)	Wk 24 and 1 yr

Mantravadi S. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;819-910

Table 2 Long term etanercept efficacy in psoriatic arthritis

Study	Type	Duration	Patients	Outcomes
Mease et al ²⁶	Phase III trial	Up to 48 weeks	205	a) Placebo/etanercept group: ACR 20: ~25%, ACR 50: ~5%, PsARC: 23% at week 24 b) Etanercept group: ACR 20: ~60%, ACR 50: ~40%, PsARC: 70% at week 24
Mease et al ²⁷	Extension of Phase III trial	Up to 2 years	169	a) Placebo/etanercept group: ACR 20: 63%, ACR 50: 49%, PsARC: 80% at 96 weeks b) Etanercept group: ACR 20: 64%, ACR 50: 44%, PsARC: 84% at 96 weeks
Esposito et al ⁷⁰	Retrospective	156 weeks	61	DAS44-ESR score decreased from 5.80 to 0.89 at 156 weeks

Abbreviations: ACR 20, Improvement in the American College of Rheumatology scores by 20%; ACR 50, Improvement in the American College of Rheumatology scores by 50%; DAS, Disease Activity Score; DAS44-ESR, rheumatologic disease activity in 44 joints plus the erythrocyte sedimentation rate; PsARC, psoriatic arthritis response criteria.

Mease PJ. Arthritis Rheum. 2004;50:2264-72

Mease PJ. J Rheumatol. 2006;33:712-21

Esposito M. Dermatology. 2012;225:312-319

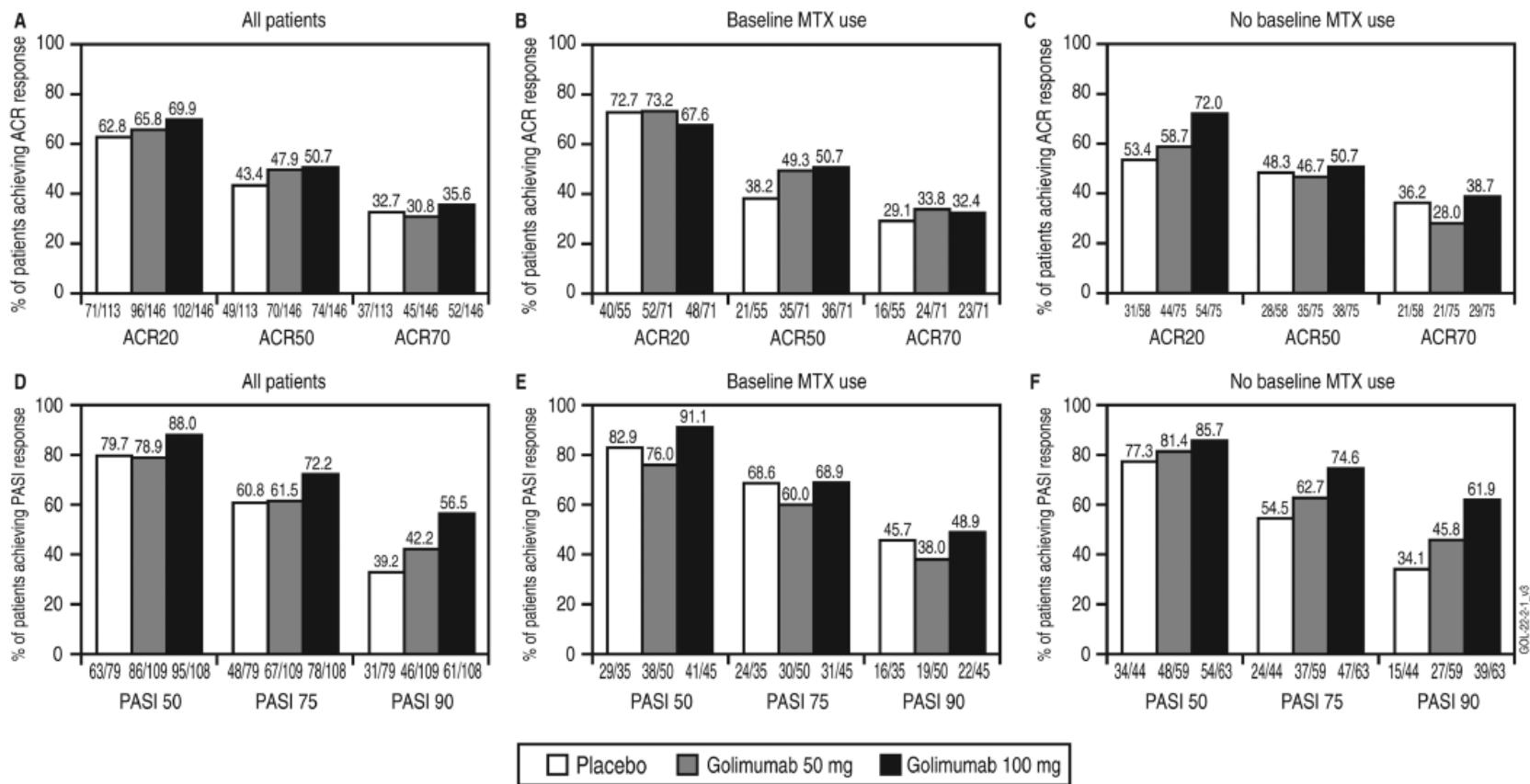
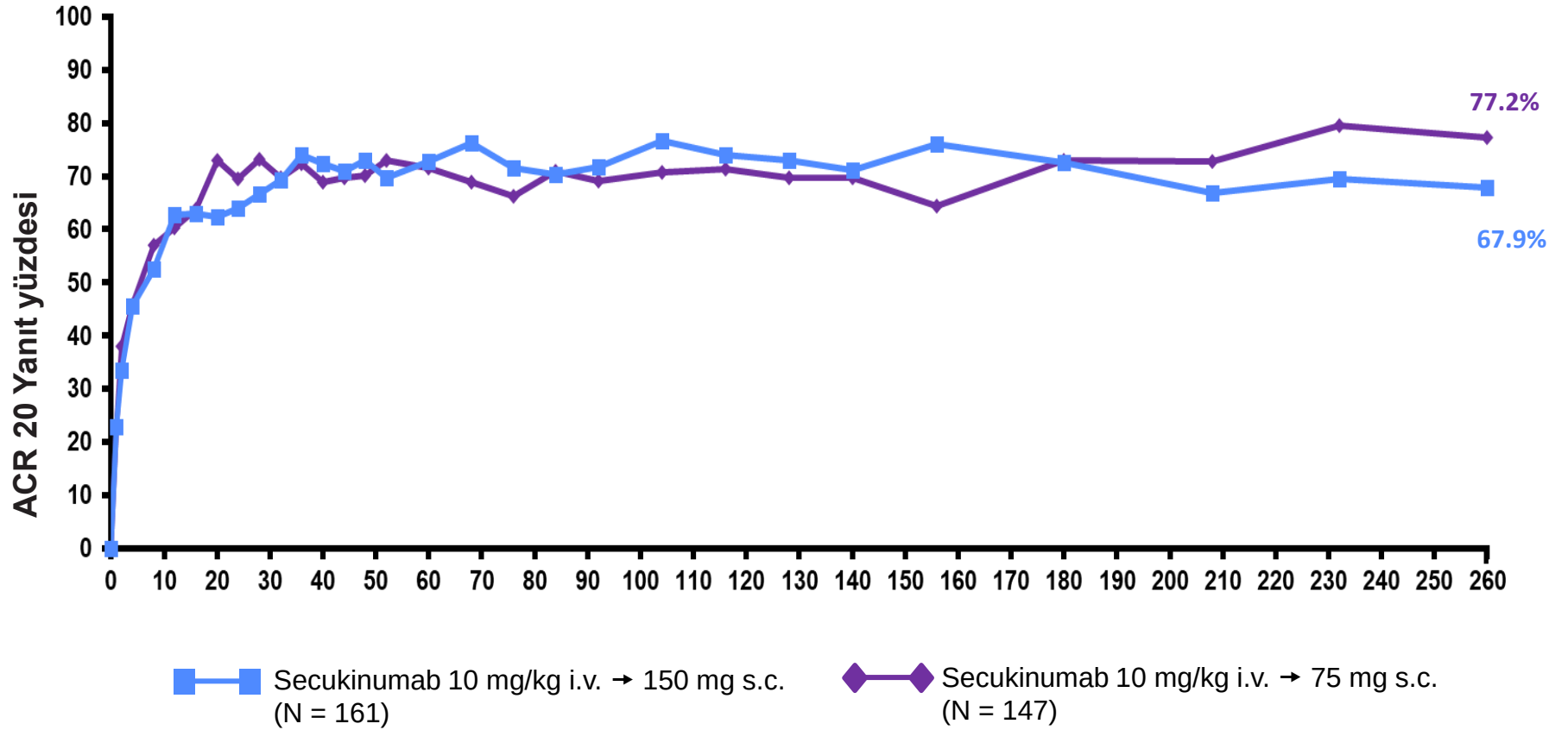


Figure 1 The proportions of patients achieving clinical improvement at week 256, defined by at least 20%, 50% and/or 70% improvement in the American College of Rheumatology response criteria (ACR20, ACR50 and ACR70, respectively; A–C) or at least 50%, 75% and/or 90% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index response criteria (PASI50, PASI75 and PASI90, respectively) among randomised patients with baseline psoriasis involving $\geq 3\%$ body surface area (D–F) among all patients (A, D) patients with methotrexate (MTX) use at baseline (B, E), and patients with no MTX use at baseline (C, F). Analyses were based on intent-to-treat analyses by randomised group, irrespective of treatment changes during



Mease, et al. ACR/ARHP Annual Meeting 2018, Chicago, USA

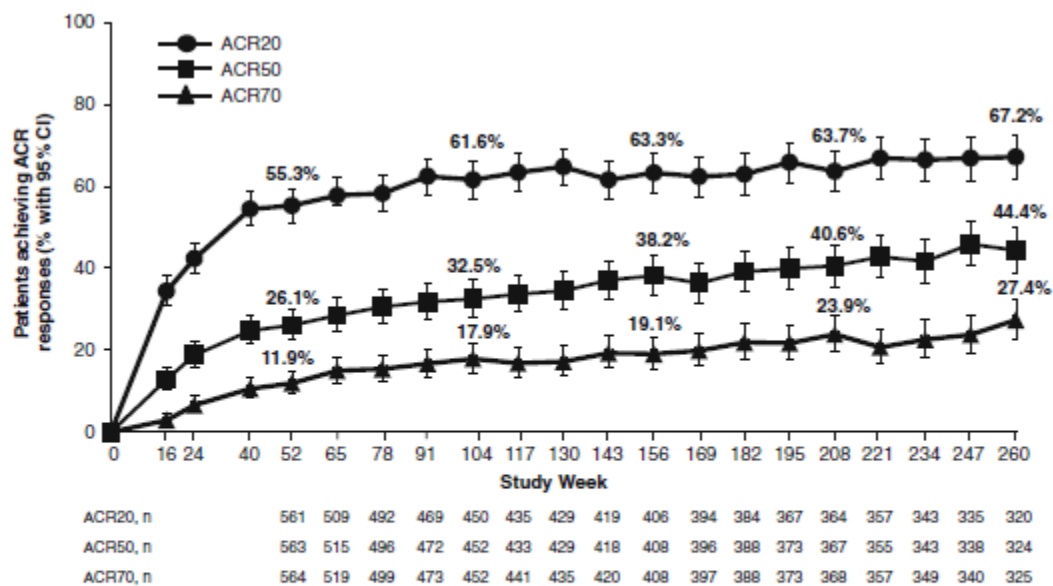


Fig. 1 ACR responses in PsA patients receiving apremilast 30 mg up to 260 weeks. Data as observed. The analysis includes all patient data, including the placebo-controlled phase, regardless of when the patients started taking apremilast (baseline, week 16, or week 24). The proportions of psoriatic arthritis (PsA) patients achieving ACR20, ACR50, or ACR70 responses at study visits up to week 260 are shown. Error bars represent 95% confidence interval (CI). *n* represents the number of patients with data available at that time point

Güvenlik

- Bazale göre benzer
 - Yan etki
 - Ciddi yan etki
 - Enfeksiyon sıklığı
 - Malignite

De Vlam K. Clinical Exp Rheumatol. 2016;34;1094-97

Kavanaugh A. Arthritis Research & Therapy. 2019;21;118

Mease, et al. ACR/ARHP Annual Meeting 2018, Chicago, USA

Kavanaugh A. Ann Rheum Dis. 2014;73;1689-94

Maliyet

İlaç	Yıllık maliyet/hasta	
	TR	US*
Etanercept	36.000 TL	\$15.030
Adalimumab	34.184 TL	\$18.834
Infliximab	47.184 TL	\$24.974
Golimumab	36.624 TL	\$18.243
Certolizumab	36.678 TL	\$19.318
Ustekinumab	35.984 TL	\$19.903

**Scahabert VF. Journal of Medical Economics. 2012:15*

Table 2 Costs inputs

Drug/input	Cost (€)	Unit
<i>Drug acquisition costs^a</i>		
SEC 150 mg	584.43	Per dose
SEC 300 mg	1168.86	Per dose
CER P 200 mg	483.07	Per prefilled syringe
ETN 50 mg	260.04	Per prefilled syringe
ADA 40 mg	527.41	Per prefilled syringe
INF 100 mg	436.06	Per vial
GOL 50 mg	1086.93	Per prefilled syringe
UST 45/90 mg	3124.96	Per prefilled syringe
APR 10–30 mg	418.52	Per 14 day pack
APR 30 mg	14.93	Per tablet
ETN biosimilar 50 mg	182.02	Per prefilled syringe
ADA biosimilar 40 mg	369.19	Per prefilled syringe
MTX 7.5 mg	0.51	Per dose
<i>Disease-related costs</i>		
Intercept	297.89	Per 3 months
Cost per HAQ change	131.61	Per 1-unit change per 3-months
<i>Health states</i>		
Uncontrolled psoriasis (PASI < 75)	253.14	Per 3 months
Controlled psoriasis (PASI ≥ 75)	20.46	Per 3 months

ADA, adalimumab; APR, apremilast; CER P, certolizumab pegol; ETN, etanercept; GOL, golimumab; HAQ, Health Assessment Questionnaire; INF, infliximab; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; PASI, Psoriasis Area Severity Index; SEC, secukinumab; SUL, sulfasalazine; UST, ustekinumab

Purmonen T. Cost Eff Resour Alloc. 2018;16

- Odaklanılan konu:
 - PsA hastalarında bDMARD azaltılması ve kesilmesi

- Bu konuda temel sorular:
 - Uygun hastalar (*Kimler*)
 - Süreç (*Nasıl*)
 - Sonuçlar (*Ne oldu*)
 - Başarılı doz azaltımı ve kesilmesinin belirteçleri

Doz azatılması

- Kimlerde yapılmalı?
 - Remisyon- düşük hastalık aktivitesi
 - Minimal disease activity (MDA) (Çoğunlukla)
 - DAS 28-ESR ≤ 3.2 veya ≤ 2.6
 - Ne kadar süre?
 - 6 ay -1 yıl arasında

Domains and tools used in different composite indices in PsA and cutoffs.

	PtGA	PhysGA	Disease-related components					HRQoL	CRP	Cutoff for LDA (Range)
			Joint	Enthesitis	Dactylitis	Spine	Skin			
PASDAS [113]	Yes	Yes	68/66	LEI	TDC	No	No	SF-36	Yes	<3.2 (0–10)
GRACE [113]	Yes	No	68/66	No	No	No	PASI	HAQ	No	
			VAS-joint				VAS-skin	PsAQoL		<2.4 (0–10)
CPDAI [114]	No	No	68/66	LEI	TDC	BASDAI	PASI	HAQ	No	<4 (0–15)
								ASQoL		
								DLQI		
DAPSA [115]	Yes	No	No	No	No	No	No	VAS-pain	Yes	$4 \leq \text{LDA} \leq 14$ (0–160)
3VAS score	Yes	Yes	No	No	No	No	VAS-skin		No	(0–100)
RAPID3 [116]	Yes	No	No	No	No	No	No	VAS-pain	No	$\text{LDA} = 3.1\text{--}6.0$ (0–30)
								HAQ		
MDA/VLDA [100]	Yes	No	68/66	TEC	No	No	BSA/PASI	VAS-pain	No	MDA = 5/7
								HAQ		VLDA = 7/7

Solmaz D et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32:295-311

Feature	Cutoff
Pain by VAS, 0–100	< 15
Global disease by VAS, 0–100	< 20
HAQ, 0–3	≤ 0.5
Tender joint count	≤ 1
Swollen joint count	≤ 1
PASI, 0–72	≤ 1
OR body surface area involved, 0–100%	≤ 3
Entehsitis	≤ 1

VAS: visual analog scale; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

Coates LC et al. Ann Rheum Dis 2010;69:48-53.

5/7 Minimal disease activity (MDA)
7/7 VLDA

Azaltım süreci

- Ya doz azaltımı
- Ya da uygulama aralıklarının uzatılması

Table 1 Comparison of standard and tapered TNFi regimes

TNFi	Standard dose	Tapered dose	Standard interval	Tapered interval
<i>Intravenous</i>				
Infliximab	5 mg/kg	3 mg/kg	Every 8 weeks	–
<i>Subcutaneous</i>				
Adalimumab	40 mg	–	Every 2 weeks	Up to every 4 weeks [12–14, 16]
Etanercept	50 mg	–	Every week	Up to every 4 weeks [13, 14]
	25 mg	–	Twice weekly	Up to every 2 weeks [12, 13, 17]
Golimumab	50 mg	–	Every 4 weeks	Up to every 6 weeks [14]
Certolizumab	200 mg	–	Every 2 weeks	Every 3 weeks [14]

TNFi tumour-necrosis factor inhibitor

Weiyu Ye et al. Drugs. 2018;78:1705-18

- Azaltım süresince diğer sentetik DMARD lara devam edilmekte
- Takipte hastalık aktivitesi
 - Klinik değerlendirme
 - Laboratuvar belirteçleri
 - Ek olarak görüntüleme yöntemleri(US)
- 3-6 ayda bir takip
- Remisyon kaybı durumunda bir önceki doza çıkılıp gerekirse steroid eklenmesi

Sonuçlar

- Veriler kısıtlı
 - Çoğunluğu retrospektif gözlemsel çalışmalar ¹⁻⁵
 - Bu veriler ışığında b-DMARD azaltılması uygulanabilir ve güvenli görülmekte
 - %60-89 oranında hasta çalışma sonunda hala remisyonda....

¹ Cantini et al. *Biologics*. 2012;6:201-6

² Janta I. *Clin Rheumatol*. 2015;34:935-42

³ Lorenzin M. *Int J Immunopathol*. 2015;28:479-87

⁴ Fong W. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1837-42

⁵ de Stefano R. *J Clin Rheumatol*. 2018;24:127-31

Çalışma	Popülasyon	Remisyon kriteri	Azaltım rejimi	Sonuçlar
Cantini¹ (2012) Prospektif vaka kontrol	76 hasta 56 azaltım yapılan 23 azaltım yapılmayan	Klinik remisyon : ≥ 6 aydır ve takip eden iki vizitte ek NSAİD ve steroidi de içerek ilaç almamak	ADA doz aralıkları uzatılarak doz azaltımı yapılmış.	%89 (47/56) ortalama >28 aydan uzun takip süresinde remisyonda kalmaya devam etmiş.
Janta² (2015) Kesitsel	102 hasta 28 azaltım yapılan 74 azaltım yapılmayan	MDA veya remisyon	TNFi doz azaltımı ya aralıkları açarak ya da dozu düşürerek	%82 (23/28) 1 yıldan uzun sürede remisyonda
Lorenzin³ (2015) Retrospektif	141 hasta 65 azaltım yapılan 76 azaltım yapılmayan	> 6 aydır remisyon/MDA	TNFi doz aralıkları açılmış	26/67 Ada 39/67 Etn Doz azaltılan 65 hasta remisyona devam etmiş
Fong⁴ (2016) Retrospektif	83 hasta 15 azaltım yapılan 68 azaltım yapılmayan	≥ 6 aydır DAS 28-ESR ≤ 3.2 olması ve NSAİD ve steroid düzenli olarak almamak	TNFi doz azaltımı ya aralıkları açarak ya da dozu düşürerek	Ortalama 1 yılda %56 (9/16) hasta remisyonda kalmaya devam etmiş
De Stefano⁵ (2018) Longitudinal open label	54 hasta 29 azaltım yapılan 25 azaltım yapılmayan	Klinik uzamış remisyon	ETN... önce haftada 25 mg a sonrasında 2 haftada bir 25 mg	% 80 (21/29) hasta remisyonda 6 hasta haftalık 15 hasta 2 haftalık

- Ek olarak 2 çalışmada finansal etkileri de incelenmiş.
 - ADA 2 haftada bir yerine 3 haftada bir uygulanmasının 12 haftalık kazancı €8.000/hasta/hasta yılı

Lorenzin M. Int J Immunopathol. 2015;28:479-87

- ETN in her 2.75 hafta için € 17.000

de Stefano R. J Clin Rheumatol. 2018;24:127-31

Belirleyiciler

- Çok kısıtlı veri var ve yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç var...
- Daha düşük hastalık aktivitesi (VLDA) remisyonun idamesinde artmış LR ile ilişkili olarak bildirilmiş.
- Eş zamanlı sentetik DMARD kullanımının bir ilişkisi gösterilememiş.

b-DMARD Kesilmesi

Kimlerde yapılmalı?

- Çalışmalarda oldukça değişken kriterler kullanılmış
 - Tüm hastalar ya remisyonda ya da düşük hastalık aktivitesinde
 - DAS 28-ESR ≤ 2.6
 - CDAI ≤ 10
 - PhGA-deri $\leq 20/100$
 - Klinik remisyon...fizik muayene, hasta tarafından raporlanan semptomlar ve laboratuvar belirteçleri
 - Minimum 6 ay

Kesim süreci

- Çoğu çalışmada kriterleri karşılayan hastalarda doğrudan biyolojik kesilmiş.
- Çoklu ilaç kullanımında olan hastalarda bu süreç 4-8 haftaya yayılmış son eklenen ilk olarak kesilmiş.

Sonuçlar

- Az sayıda küçük çaplı çalışma var ve kanıt düzeyi oldukça düşük ⁷⁻¹¹

⁷ Cantini F. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:872-6

⁸ Chimenti MS. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:833-8

⁹ Araujo EG. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:655-60

¹⁰ Moverley A. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1407-12

¹¹ Hyunh DH. *RMD Open*. 2017;3:e000395

Çalışma	Popülasyon	Remisyon kriteri	Rejim	Sonuçlar
Cantini ⁷ (2008) Prospektif vaka kontrol	73 hasta hepsinde ilaç kesilmiş	Klinik remisyon ≥4 ay	TNFi tamamen kesilmiş	35 hasta kesim sonrası remisyonu idame ettirmiş Remisyon süresi tedavi kesimi sonrasında ortalama 12 ay
Chimenti ⁸ (2013) Retrospektif	47 hasta hepsinde ilaç kesilmiş	≥36 haftadır veya 3 ardışık vizitte klinik ve serolojik remisyonda olmalı	ETN tamamen kesilmiş	ETN kesilmesi sonrasında ortalama atak zamanı 18 hafta
Araujo ⁹ (2015) Prospektif gözlemsel	26 hasta hepsinde ilaç kesilmiş (12 hasta TNFi, 14 hasta sadece MTX)	≥6 aydır remisyonda olmalı	TNFi tamamen kesilmiş	10/12 TNFi, 10/14 MTX kolundaki hastada atak oluşmuş. Ortalama atak süresi 74.5 gün
Moverley ¹⁰ (2015) Prospektif Pilot	17 hasta 11 kesilen 6 devam edilen	MDA ≥6 aydır stabil dozda TNFi veya sentetik DMARD	4-8 hafta kesilmiş ve son doz ilk devam etmeme tarihi olarak alınmış	6 hasta kesilen grupta atak yaşamış 4 hasta TNFi, 2 hasta MTX Kesim sonrası 8. haftada 4/6 hastada atak meydana gelmiş
Huynh ¹¹ (2017) Gözlemsel kohort	302 hasta hepsinde ilaç kesilmiş	CORRONA registry den düşük hastalık aktivitesine ulaşan hastalar	Standart bir kesim protokolü yok	146/302 hastada median 29 ay sonra atak gözlenmiş

- bDMARD azaltmaya göre kesilmesi remisyonun kaybedilmesi riski taşımaktadır.
- Remisyon kaybının süresi büyük değişkenlikler göstermekte
 - haftalardan....aylara
- Bu kar zarar oranında tedavi kararı verirken önemlidir.

Belirleyiciler

- Remisyon kaybını artıran faktörler
 - TNFi kesildiği sırada daha yüksek hastalık aktivitesi
 - Aktif sigara içiciler
 - Erkek cinsiyet
 - Artmış cilt tutulumu
 - US da sinovyal hipertrofi
 - Uzun hastalık süresi

Relaps sonrasında remisyonun elde edilmesi

- Doz azaltılması veya kesilmesi sonrasında bDMARD'ın yeniden başlanması sırasında birkaç ay içerisinde tekrar remisyon sağlanmış.
 - ADA azaltıldığı bir çalışmada remisyon kaybından sonra tekrar 2 haftada bir düzenli olarak kullanımı sonrasında ortalama 5 ay sonrasında remisyon elde edilmiş.
 - ETN'de de benzer sonuçlar elde olunmuş.

Cantini et al. Biologics. 2012;6:201-6

de Stefano R. J Clin Rheumatol. 2018;24:127-31

- Doz azaltılmasına benzer şekilde ilaç kesimi sonrasında remisyon kaybı olan hastalarda tekrar biyolojik başlanması sonrasında 3 ay içerisinde tüm hastalar tekrar remisyona ulaşmış.

Araujo EG. Ann Rheum Dis. 2015;74:655-60

- Aynı ilaç mı? Başka biyolojik??
- Yeniden remisyon elde edilene kadar geçen sürede radyografik progresyon gelişmesi hala net değil

Kılavuzlarda doz azaltımı ve kesilme

- İspanyol Romatoloji Cemiyeti RA, AS ve PsA için biyolojik tedavinin optimizasyonu ile ilgili bir kılavuz yayınlamıştır.

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2015;54:1200–1209
doi:10.1093/rheumatology/keu461
Advance Access publication 19 December 2014

Original article

Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

Table 4 Recommendations for bDMARD tapering in RA, AS and PsA by the Spanish Rheumatology Society [26]

Area	Recommendation
Tapering criteria	bDMARD tapering should be initiated in patients who have maintained their therapeutic goal for ≥ 6 months
Tapering regimen	bDMARDs can be tapered by reducing the dose in the SPC by 20–50% initially, either via reducing the individual dose or by increasing the interval between doses
Follow-up during tapering	Following tapering, the first follow-up should occur after 8 weeks. If patient continues towards therapeutic goal, then successive visits may be made every 12–16 weeks
Relapse during tapering	In patients with RA or polyarticular PsA who relapse during tapering, the bDMARD dose should be adjusted in order to re-attain the therapeutic goal In patients with AS or PsA for whom bDMARD is indicated for axial involvement, if they suffer a mild relapse during tapering then full dose NSAIDs is recommended for ≥ 4 weeks followed by another clinical assessment. If the therapeutic goal is not achieved at this stage, then they should be escalated to either the previous bDMARD dose or the SPC dose. If they have a severe relapse, then they should be escalated to the previous bDMARD dose or the SPC dose immediately
Discontinuation	bDMARD discontinuation may be considered in patients undergoing tapering if: the patient is receiving a minimal tapered dose the patient remains at the therapeutic goal for 6–12 months after the last dose decrease there is no evidence of significant radiographic progression since initiation of tapering +/- or no ultrasound evidence of active disease

AS ankylosing spondylitis, bDMARD biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs, PsA psoriatic arthritis, RA rheumatoid arthritis, SPC summary of product characteristics

Sorunlar:

- Doz azaltımı veya kesilmesi ile ilgili standardizasyona ihtiyaç vardır.
- Hangi kriterler kullanılmalı
 - Sadece klinik remisyon yeterli mi?
 - US?
- Remisyon kaybının getirebileceği hastalık yükü?

- **Hastalar açısından**
 - Yan etki riskini
 - Fırsatçı enfeksiyon riskini
 - Sık ilaç kullanımı ile ilgili olan yükü azaltır
 - Uyumu artırır
- **Sosyal güvenlik kurumları açısından**
 - Finansal kazanımlar sağlayabilir
 - Fonların başka yerlerde kullanılmasına olanak sağlayabilir

Sonuç olarak;

- Doz azaltımı uygulanabilir ve güvenilir gibi görünmektedir.
- İlacın tamamen kesimi ise remisyon kaybı riski taşımaktadır.
- Remisyon kaybı sonrasında standart doz b-DMARD tekrar başlanması sonrası remisyon tekrar elde edilebilmiştir.

Teşekkür ederim.