

Retention rate and predictive factors of TNF Inhibitor discontinuation in patients with Ankylosing Spondylitis - Results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt

A Sepriano^{1,2}, F Araújo¹, R Aguiar³, R Vieira⁴, E Sousa⁵, F Pimentel-Santos^{1,2}, G Sequeira⁶, H Canhão⁵, H Santos⁷, J Garcia⁸, J Alberto Pereira Silva⁵, J Canas Silva⁹, L Miranda⁷, M Oliveira¹⁰, MJ Salvador¹¹, M Bernardes⁴, P Monteiro¹², T Nóvoa¹³, J C. Branco^{2,1}

1. Reumatologia, Hospital Egas Moniz, CHLO; 2. CEDOC, Faculdade Ciências Médicas, UNL; 3. Reumatologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro; 4. Reumatologia, Centro Hospitalar São João, Porto; 5. Reumatologia, Hospital Santa Maria, CHLN; 6. Reumatologia, Hospital Faro, Faro; 7. Instituto Português Reumatologia; 8. Reumatologia, Centro Hospitalar Médio Tejo, Torres Novas; 9. Reumatologia, Hospital Garcia Orta, Almada; 10. Reumatologia, Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã; 11. Reumatologia, Centro Hospitalar Universitário Coimbra, Coimbra; 12. Reumatologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu; 13. Reumatologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada.

**XVII Congresso Português de Reumatologia
Albufeira, 7 a 10 de Maio 2014**

Introdução

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

- ❑ A EA afecta 0.1-1% da população, surgindo frequentemente em doentes em idade activa tendo um elevado impacto pessoal e social.
- ❑ A terapêutica com agentes Anti-TNF continua a ser a única alternativa para aqueles que não respondem à terapêutica convencional.
- ❑ Identificar factores preditores de descontinuação de terapêutica com Anti-TNF.
- ❑ Optimizar estratégias de decisão de início da terapêutica.
- ❑ Actuar sobre factores que promovem a descontinuação.

Objectivos

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

- ❑ Em doentes com EA a iniciar o 1º Anti-TNF
 - ❑ Avaliar a taxa de retenção nos primeiros 2 anos de terapêutica.
 - ❑ Identificar factores predictores de descontinuação.
 - ❑ Avaliar as razões para descontinuação.

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

□ População

- Doentes com EA *naive* para biológicos e que preenchem os critérios de classificação de Nova York Modificados, registados no Reuma.pt de Junho de 2008 até Outubro de 2011.

□ *Endpoint Primário*

- Descontinuação do 1º anti-TNF no período de 2 anos.

□ Predictores

- Clínicos e demográficos.

□ Análise estatística

- Análise de sobrevivência, *Log-rank test* ($p < 0.20$) e *Cox proportional-hazards regression model* ($p < 0.05$).
- *backward selection* (critérios clínicos e estatísticos).
- Confundidores e interacções entre variáveis.

Resultados I / IX

Retenção do 1º Anti-TNF

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

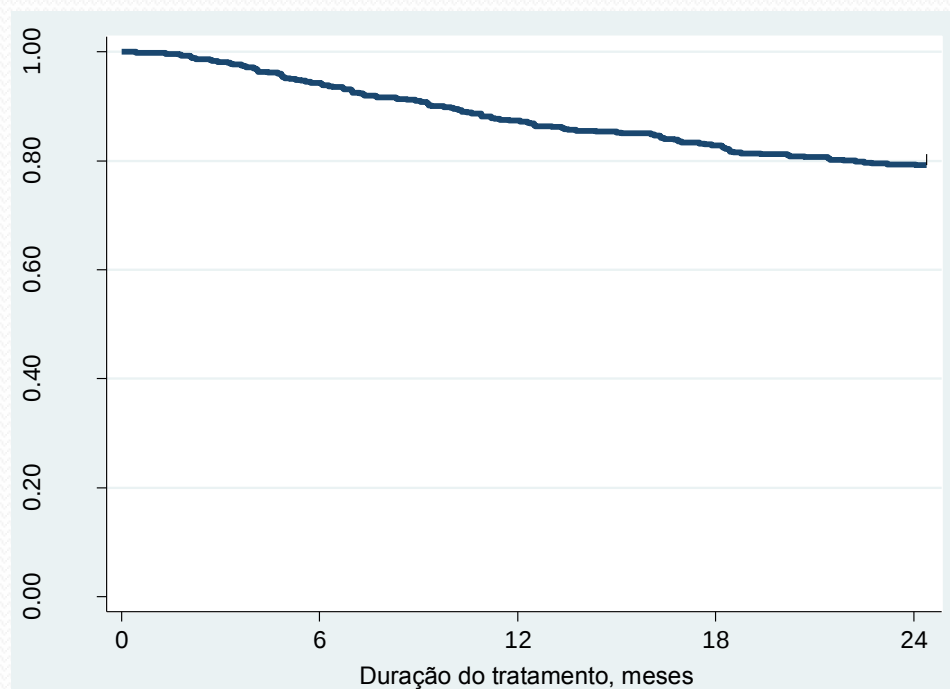
Conclusões

❑ Número total de doentes incluídos: **334**

❑ Doentes em tratamento com 1º anti-TNF ao fim de 2 anos: **265 (79.34%)**

❑ Tempo mediano de manutenção do 1º anti-TNF: **11 meses** (min: 0.4; max: 24 meses)

❑ Taxa de descontinuação:
11.6% / ano



Resultados II / IX

Caracterização clínica e demográfica no *baseline*

	Doentes que descontinuaram N = 69	Doentes que mantiveram N = 265	p-value
Idade no início dos sintomas (anos)	26.17 (10.71)	23.91 (12.14)	0.014*
Duração da doença (anos)	12.96 (17.3)	12.49 (16.00)	0.848
Tempo até diagnóstico (anos)	3.60 (5.34)	3.00 (9.39)	0.906
Idade início Anti-TNF>40 anos (%)	60.87	49.06	0.043*
Homens (%)	57.97	69.43	0.043*
Caucasianos (%)	91.94	97.83	0.039*
IMC (Kg/m²)	26.18 (6.91)	24.22 (4.23)	0.011*
Escolaridade (anos)	9.00 (9.00)	10.00 (6.00)	0.637
Trabalhadores activos (%)	57.14	58.87	0.885
Tabagismo (%)	26.15	24.59	0.878
Consumo de álcool (%)	26.98	23.55	0.918
BASDAI <i>baseline</i>	6.29 (2.90)	5.90 (2.29)	0.324
ASDAS <i>baseline</i>	3.95 (1.40)	3.70 (1.40)	0.405
BASFI <i>baseline</i>	6.95 (2.80)	5.93 (3.30)	0.018*
BASMI <i>baseline</i>	5.20 (2.00)	4.00 (2.60)	0.109
Artrite periférica (%)	1.45	0.38	0.371
Man. extra-articulares (%)	0	28.89	0.309
VS (mm/h)	39.00 (27.00)	35.50 (35.00)	0.491
PCR (mg/dL)	1.54 (2.18)	1.62 (3.1)	0.244
HLA B27 (%)	79.66	75.57	0.768
Biológico			
Etanercept (%)	23.19	25.66	0.508
Infliximab (%)	49.28	39.62	
Adalimumab (%)	26.09	30.94	
Golimumab (%)	1.45	3.77	

Resultados III / IX

Factores predictores de descontinuação

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

	Análise univ. HR (IC 95%)	<i>p-value</i>	Análise multiv. HR (IC 95%)*
Idade no início dos sintomas (anos)	1.03 (1.00; 1.05)	0.009	¥
Idade início Anti-TNF > 40 anos (%)	1.53 (0.95; 2.50)	0.081	3.21 (1.05; 9.84)
Homens (%)	0.63 (0.39; 1.02)	0.062	2.01 (0.75; 5.40)
Caucasianos (%)	0.34 (0.14; 0.86)	0.022	¥
IMC (Kg/m ²)	0.99 (0.99; 1.00)	0.877	§
BASDAI <i>baseline</i>	1.09 (0.93; 1.28)	0.184	1.11 (0.77; 1.59)
BASFI <i>baseline</i>	1.17 (1.01; 1.35)	0.036	1.18 (0.84; 1.67)
BASMI <i>baseline</i>	1.18 (0.93; 1.49)	0.171	0.88 (0.65; 1.19)
PCR ≥ 0.5 mg/dL <i>baseline</i> (%)	0.91 (0.80; 1.04)	0.160	0.49 (0.16; 1.51)

¥ Não seleccionada na regressão multivariada

§ Não incluída na regressão multivariada ($p > 0.20$)

* Modelo final: critérios clínicos e estatísticos (Harrell's C = 0.741)

Variáveis não significativas no modelo univariado: Duração da doença, tempo até diagnóstico, escolaridade, trabalhadores activos, Tabagismo, Consumo de álcool, ASDAS baseline, Artrite periférica, man. extra-articulares, VS, HLA B27, Biológico.

Resultados IV / IX

Causas de descontinuação

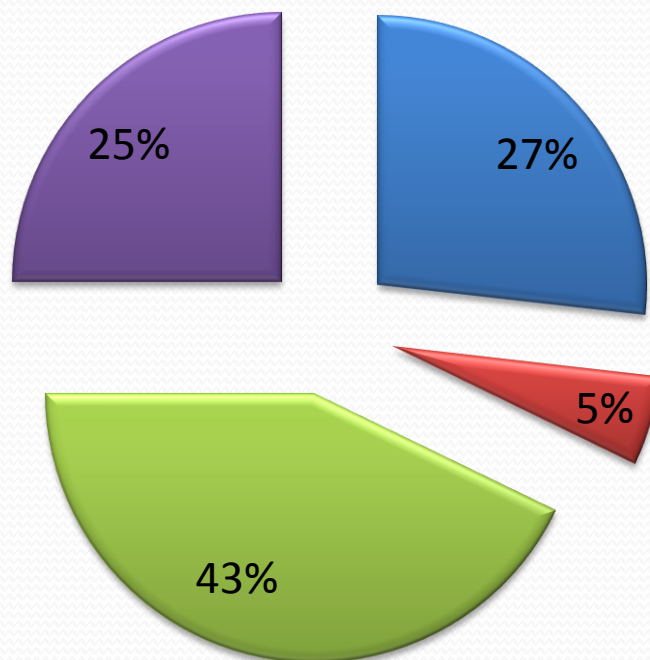
Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões



- Falência primária
- Falência secundária
- Evento adverso
- Outra

Resultados V / IX

Causas de descontinuação – evento adverso

Introdução	Objectivos	Métodos	Resultados	Conclusões
------------	------------	---------	-------------------	------------

Biológico	Nº total de doentes (N=334)	Descontinuaram por EA (N=24)	EA / Nº total de doentes em cada biológico
Infliximab	129 (38.6%)	<u>18 (75%)</u>	13.9%
Etanercept	88 (26.6%)	-	-
Adalimumab	107 (32.0%)	6 (25%)	5.6%
Golimumab	8 (2.3%)	-	-

Evento adverso (n=24)	N (%)	Ada	Inf
Psoríase de novo	1 (4.2)	-	1
<u>Hipersensibilidade</u>	<u>8 (33.3)</u>	1	7
Hepatotoxicidade	3 (12.5)	2	1
Infecção das vias respiratórias	4 (16.6)	1	3
Eritema nodoso	1 (4.2)	-	1
LES	1 (4.2)	-	1
N/D	5 (20.8)	2	3

Resultados VI / IX

Causas de descontinuação – Falência

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

- ❑ Falência primária: Interrupção por redução do BASDAI < 50% ou 20 mm aos 3 meses em relação ao *baseline*.

Biológico	Nº total de doentes (N=334)	Falência 1ª (N=15)	Falência 1ª / Nº total de doentes em cada biológico
Infliximab	129 (38.6%)	7 (46.7%)	5.4%
Etanercept	88 (26.6%)	4 (26.7%)	4.5%
Adalimumab	107 (32.0%)	3 (20%)	2.8%
Golimumab	8 (2.3%)	1 (6.7%)	12.5%

- ❑ Falência secundária: Respondedores com perda posterior de resposta em qualquer avaliação até ao fim do seguimento tendo levado à interrupção.

Biológico	Nº total de doentes (N=334)	Falência 2ª (N=3)	Falência 2ª / Nº total de doentes em cada biológico
Infliximab	129 (38.6%)	-	-
Etanercept	88 (26.6%)	2 (33.3%)	2.3%
Adalimumab	107 (32.0%)	1 (66.7%)	0.9%
Golimumab	8 (2.3%)	-	-

Resultados VII / IX

Causas de descontinuação – Outras

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

❑ Outras causas:

Causa (n=14)	N
Perda de seguimento	2
Gravidez	4
Transplante renal	1
Cirurgia	3
Dificuldade de fornecimento do fármaco	1
Decisão do doente	2
Morte	1*
*AVC isquémico com transformação hemorrágica	
Desconhecida	13

Resultados VIII / IX

Causas de descontinuação – Todas as causas

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

Tempo mediano de manutenção do 1º anti-TNF: **11 meses**

Evento adverso: 6 meses

Falência 1ª: 10.1 meses

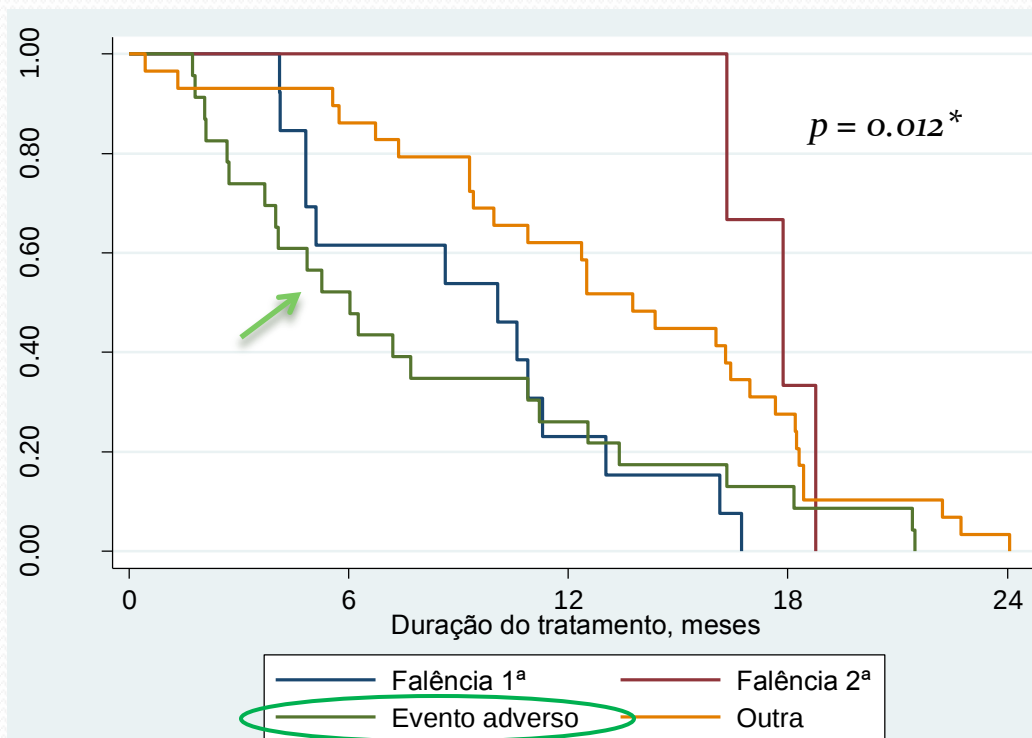
Falência 2ª: 17.9 meses

Outra razão: 13.8 meses

Evento Adverso: 47.68 anos (40.49 – 57.82)

Falência (1ª ou 2ª): 42.53 anos (36.42 – 51.33)

$\Delta = 5.15$ ($p=0.0124$)



* Log-rank test

Resultados IX / IX

Causas de descontinuação – Todas as causas

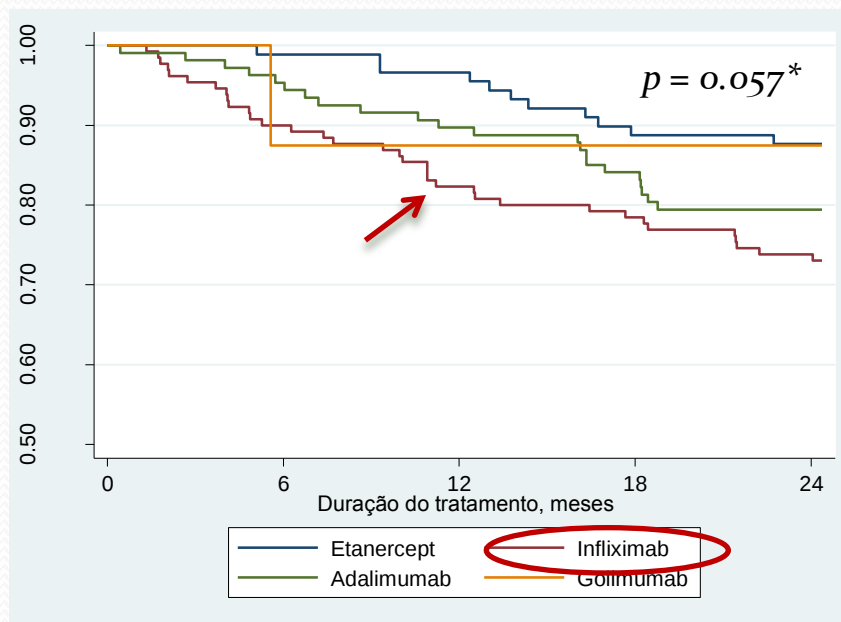
Biológico	Nº total de doentes (N=334)	Interrupção (N=69)	Interrupção/ Nº total de doentes em cada biológico
Infliximab	129 (38.6%)	34 (49%)	26.4%
Etanercept	88 (26.6%)	16 (23%)	18.2%
Adalimumab	107 (32.0%)	18 (26%)	16.8%
Golimumab	8 (2.3%)	1 (1%)	12.5%

Infliximab: 10 meses

Etanercept: 13.8 meses

Adalimumab: 11.3 meses

Golimumab: 5.6 meses (1 doente)



* Log-rank test

Conclusões

Introdução

Objectivos

Métodos

Resultados

Conclusões

- ❑ Doentes com EA têm uma elevada taxa de retenção do 1º Anti-TNF nos primeiros 2 anos (79%).
- ❑ A idade mais avançada no início do Anti-TNF é um factor predictor de descontinuação do fármaco.
- ❑ Os eventos adversos são a principal causa de descontinuação (43%).
- ❑ Os doentes que interrompem por evento adverso são significativamente mais velhos do que aqueles que interrompem por ineficácia.
- ❑ O evento adverso mais frequente é a reacção de hipersensibilidade (33.3%), sendo esta precoce (6 meses) e ocorrendo mais frequentemente nos doentes a fazer Infliximab.
- ❑ Os doentes a fazer Infliximab tendem ($p = 0.057$) a descontinuar o fármaco mais cedo do que aqueles a fazer outros Anti-TNF.
- ❑ A falência 2ª é incomum (5%).

www.reuma.pt

reuma.pt@spreumatologia.pt



Registo Nacional de Doentes Reumáticos
Rheumatic Diseases Portuguese Register



Agradecimentos

A todos os que contribuem para o Reuma.pt

abbvie

