

A perzisztencia jelentősége a gyulladásos reumatológiai betegségek kezelésében

Dr. Donáth Judit



Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

„HALADÁS A REUMATOLÓGIA ÉS OSTEOLOGIA TERÜLETÉN 2014-2017”
2017. ÁPRILIS 21.

Az előadást az MSD Pharma Hungary Kft. támogatta. Az itt közölt információk az előadó (eredményeit és) nézeteit tükrözik, melyek eltérhetnek az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A terápiahűség mérése

perzisztencia

Annak az időszaknak a hosszát jelöli, ameddig a páciens a terápiát folytatja.

Megszakítás nélküli folyamatos terápia.

compliance

A terápia helyes alkalmazásának aránya a gyógyszerzedés adott időszaka alatt, előírás szerinti gyógyszeredés.

Annak a mérése, hogy a beteg milyen mértékben követi az egészségügyi szakember terápiás utasításait.

(A beteg passzívan követi az orvos utasításait)



A terápiahűség mérése

adherencia

Az egyén terápiás magatartásának (gyógyszereszedés, életmód) összhangja az ellátó (orvos, nővér) javaslatával.

Mennyiben tartja be a beteg az orvosával egyeztetett kezelési stratégiát egy meghatározott időszakban.

(a beteg egyetértésével történő ajánlások követése)

A compliance és az adherencia mérése

MPR: Medication Possession Ratio = gyógyszerkiváltási ráta



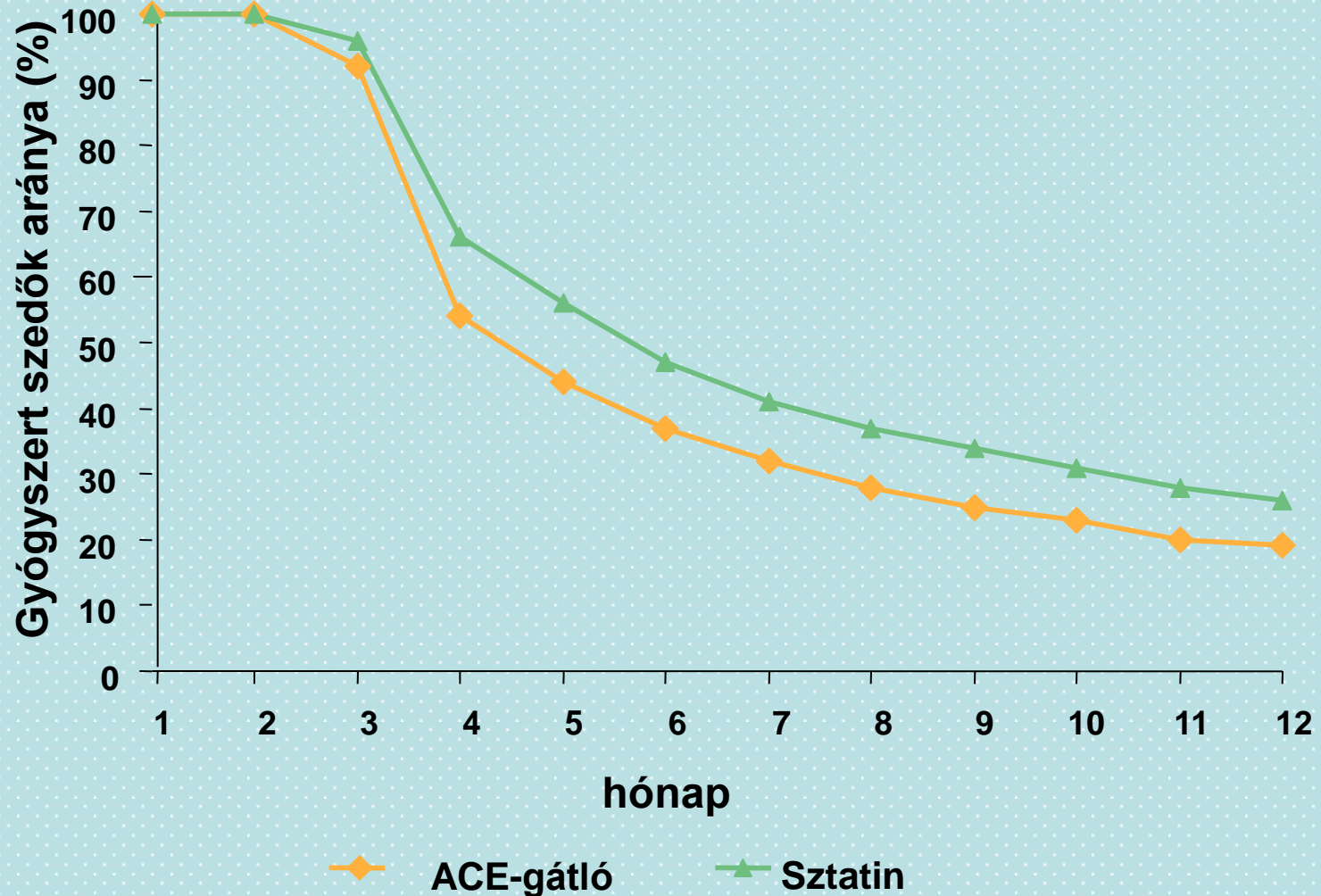
A nem megfelelő adherencia/perzisztencia komoly probléma a krónikus betegségek kezelésében

egy éven belül a betegek 50 százaléka elhagyja a javasolt
kezelést

további 35 százalék hagyja el a kezelést a második évben



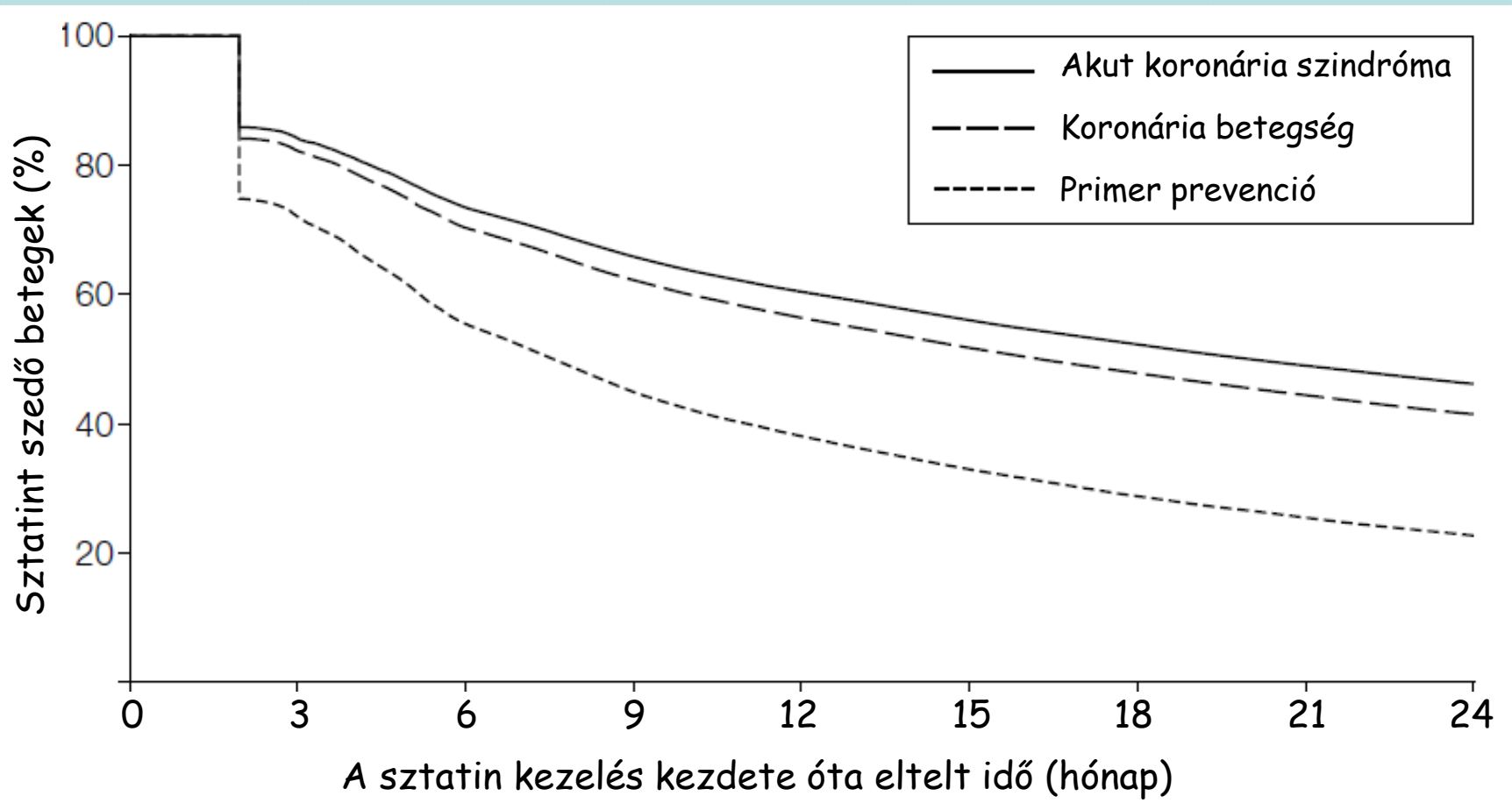
Perzisztencia ACE-gátló és sztatin kezelés során



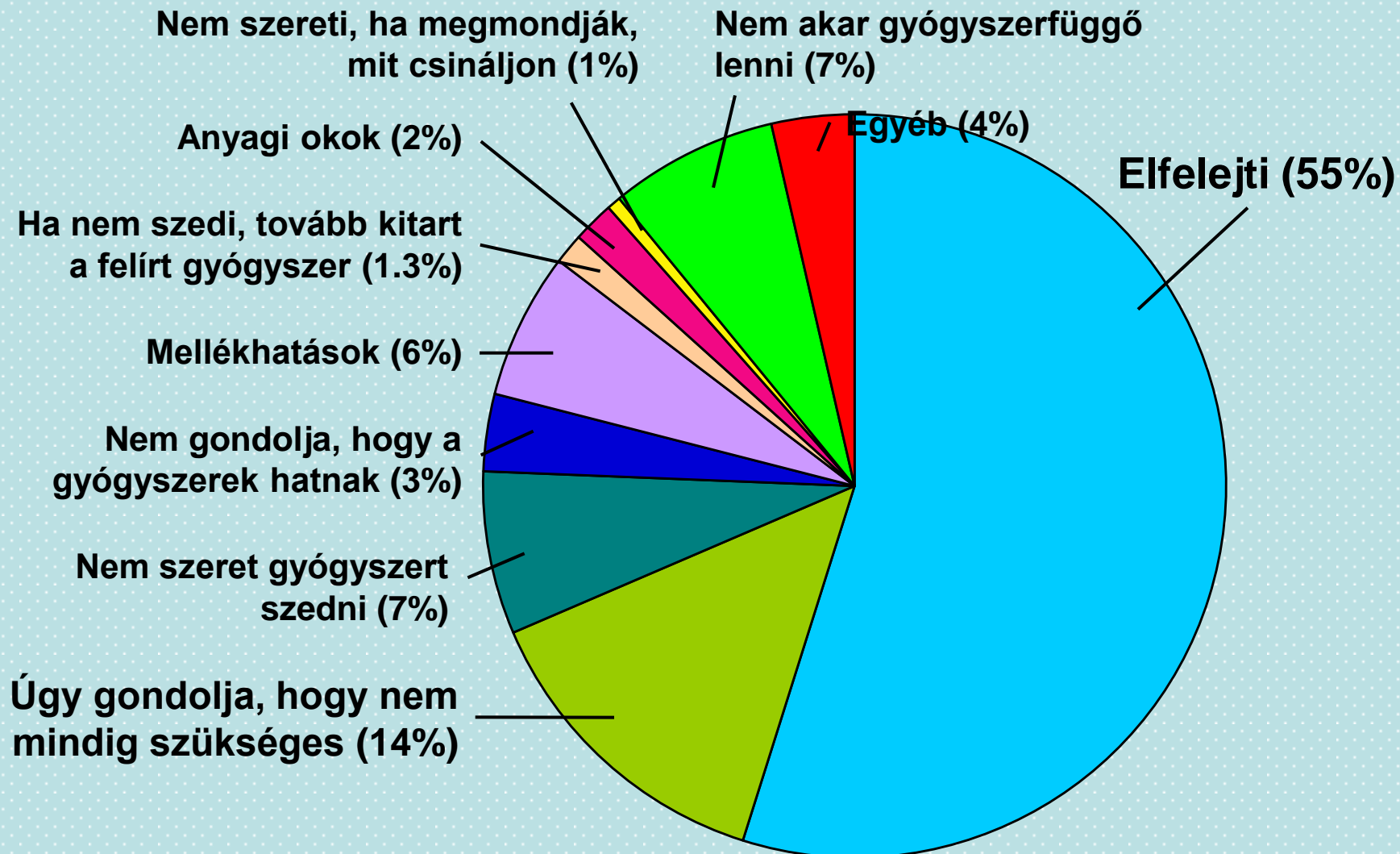
A terápiahűséget befolyásoló faktorok

- Szociális és anyagi tényezők
- Az egészségügyi ellátórendszer, a kezelést biztosító „team”
- A betegség jellemzői
- A terápia jellemzői
- A beteghez köthető tényezők

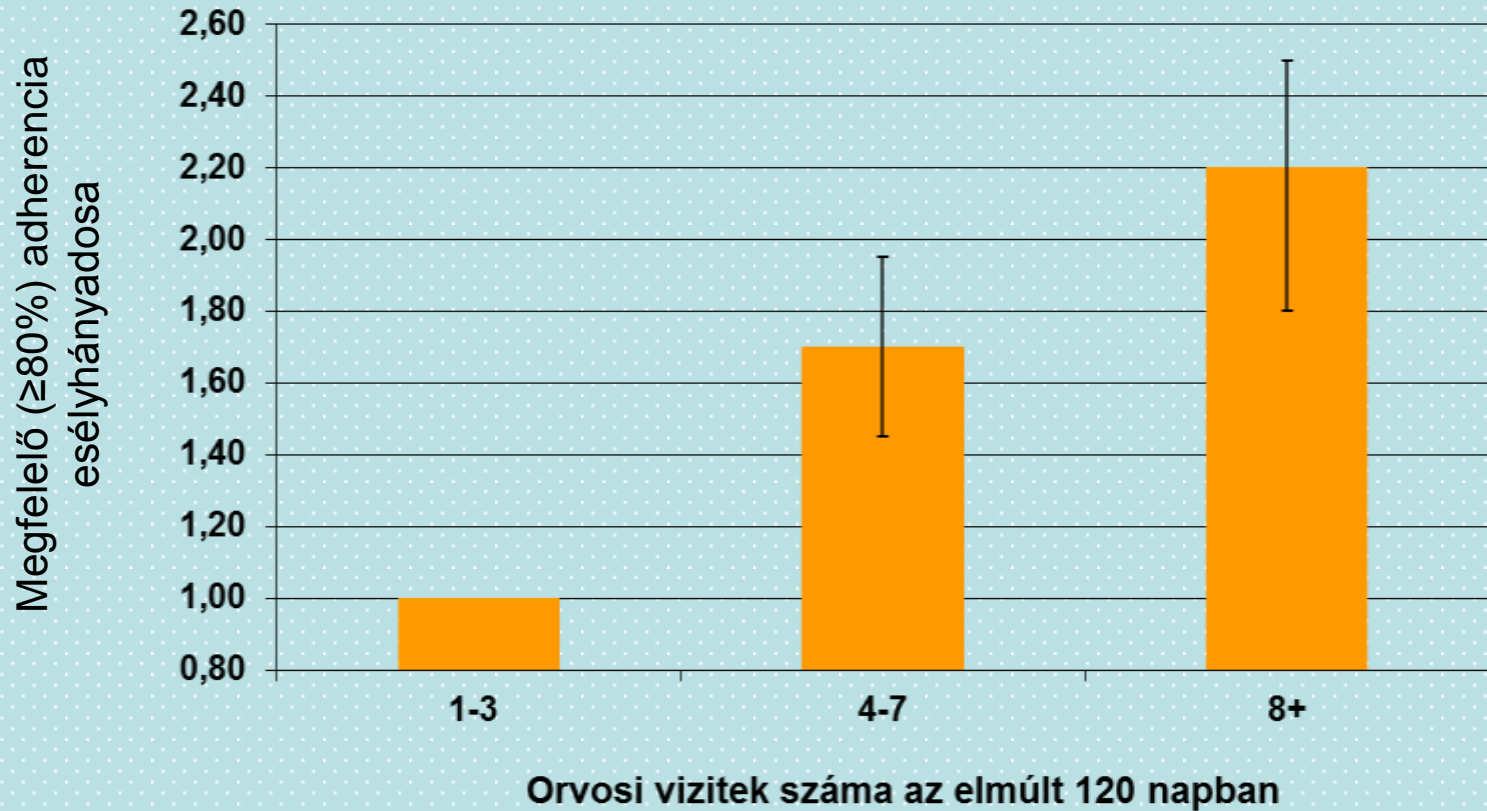
Alacsonyabb perzisztencia preventív kezelés esetén (n=143 505)



Az alacsony terápiahűség okai a betegek szemszögéből (n=821)



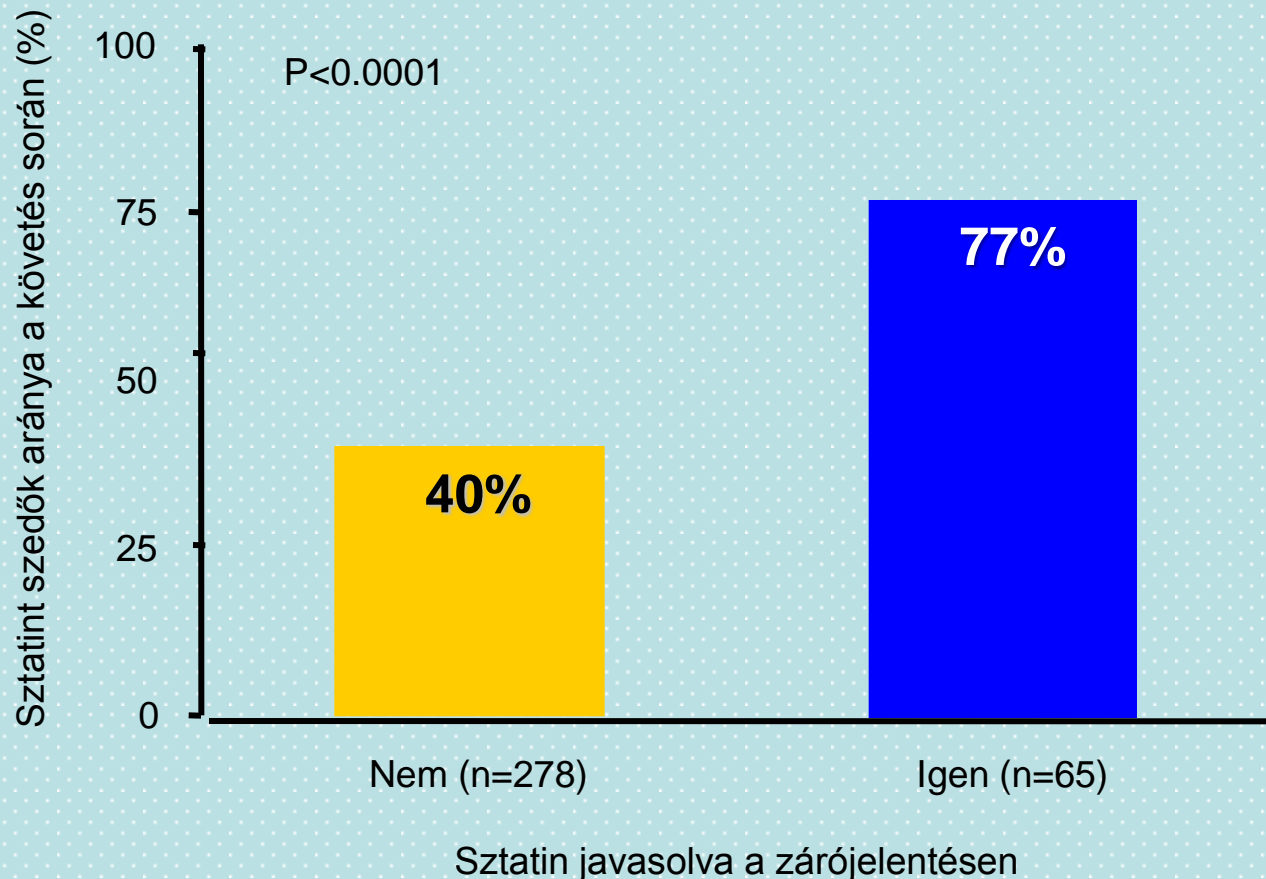
A gyakoribb orvosi vizitek mellett jobb az adherencia



Retrospektív vizsgálat a New Jersey Medicaid és Medicare populáció idős (65-99 év) tagjaival (n=8643).

A kórházban indított gyógyszerek mellett jobb az adherencia

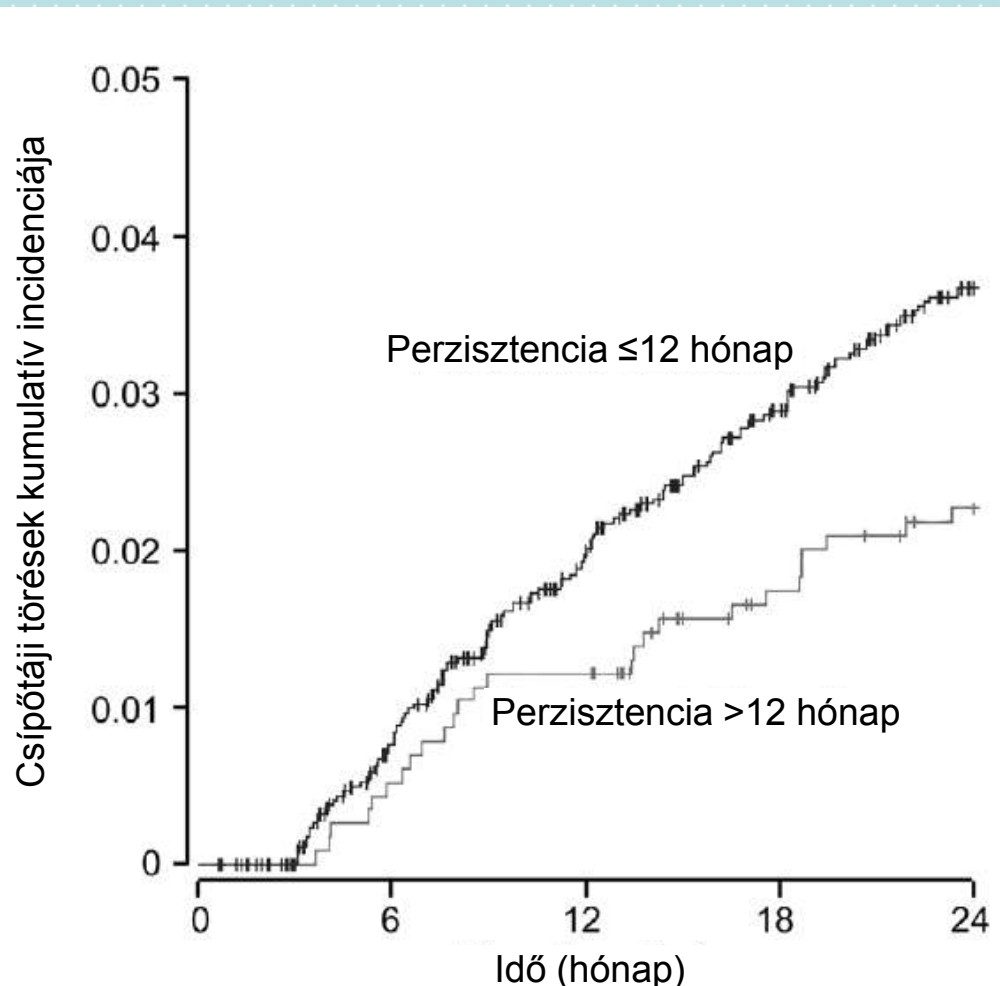
3 éves követés



Adherencia és perzisztencia MTX-tal rheumatoid arthritisben

- 41 cikk elemzése alapján
- eltérő eredmények
- perzisztencia: 50-94% első év után
25-79% öt év után
- két vizsgálat szerint a MTX adherencia összefüggött a jobb klinikai eredményekkel

A perzisztencia szerepe a terápia hatékonyságában osteoporosisban

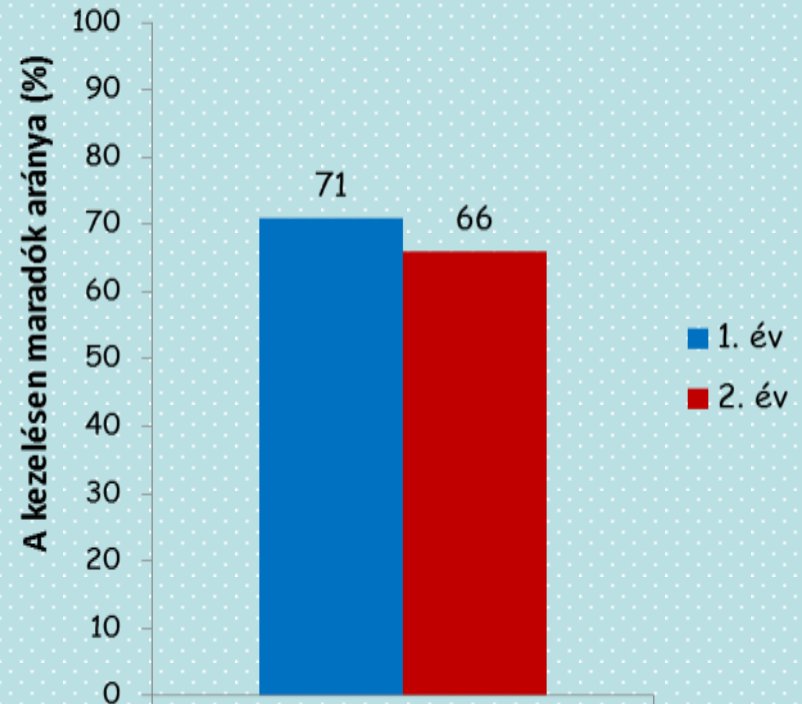


- Retrospektív vizsgálat, klinikai gyakorlat (Taiwan, 4624 beteg)
- OP törések előfordulása a perzisztencia és adherencia függvényében
- Teriparatide inj.
- Perzisztencia:
 - >6 hónap – 45%
 - >12 hónap – 25%

Perzisztencia SPA-ban: biológiai terápia

- Prospektív, obszervációs vizsgálat (Hollandia)
- Összesen 220 beteg
 - infliximab (n=32)
 - etanercept (n=137)
 - adalimumab (n=51)
- 36% (n=79) hagyta el a kezelést
 - hatástalanság (n=40; 51%)
 - mellékhatások (n=21; 27%)
 - hatástalanság és mellékhatás (n=8; 10%)
 - egyéb okok (jó kezdeti válasz, terhesség (n=10; 13%)

Perzisztencia spondylitis
ankylopoeticában (n=220)

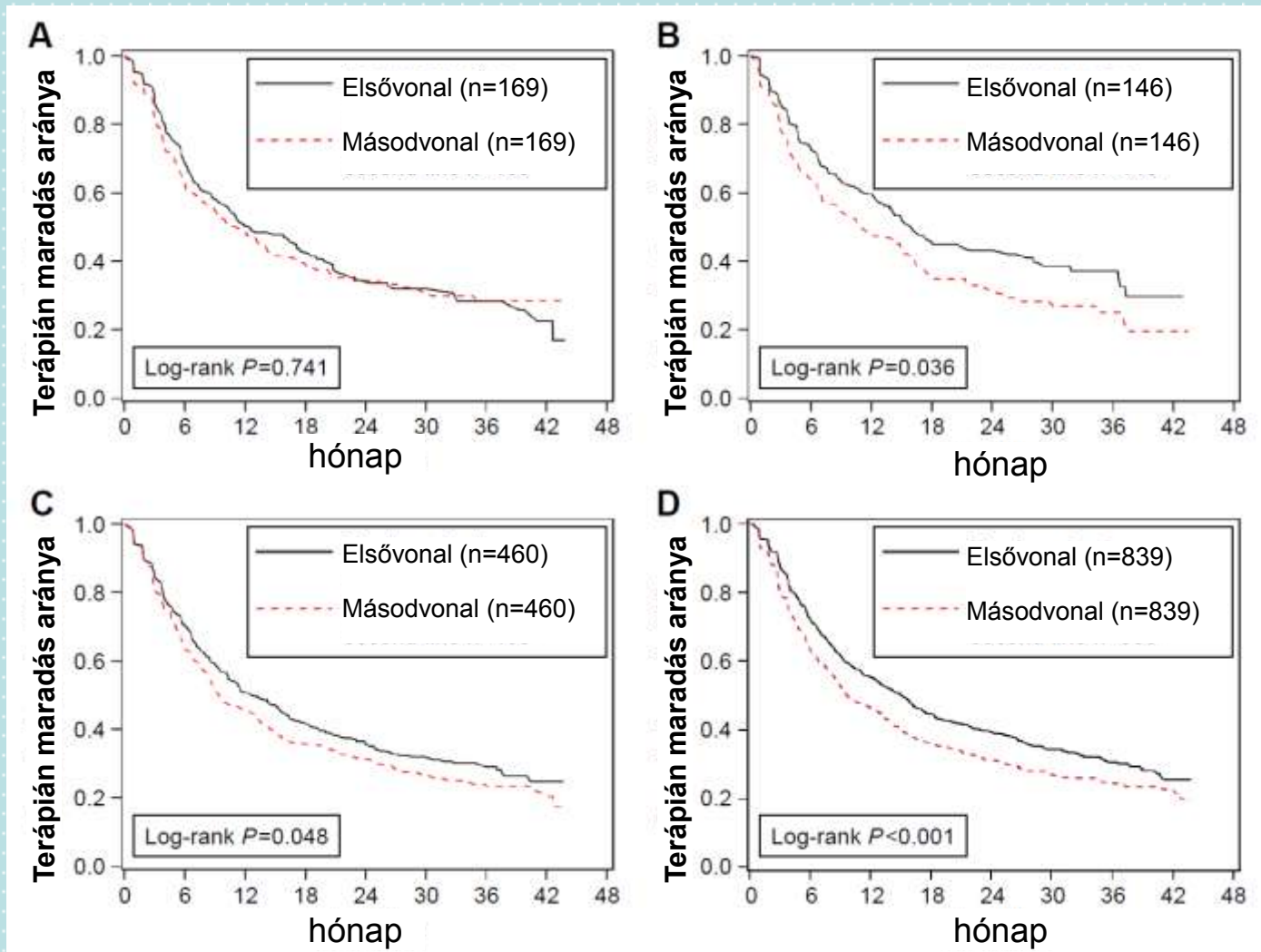


Persistence and costs with subcutaneous
TNF-alpha inhibitors in immune-
mediated rheumatic disease stratified
by treatment line. Patient Preference
and Adherence

Svedbom A, et al

2017;11:95-106.

Az első vonalban adott sc. TNF-alfa gátlók és a második vonalban adott sc. TNF-alfa gátlók perzisztenciája



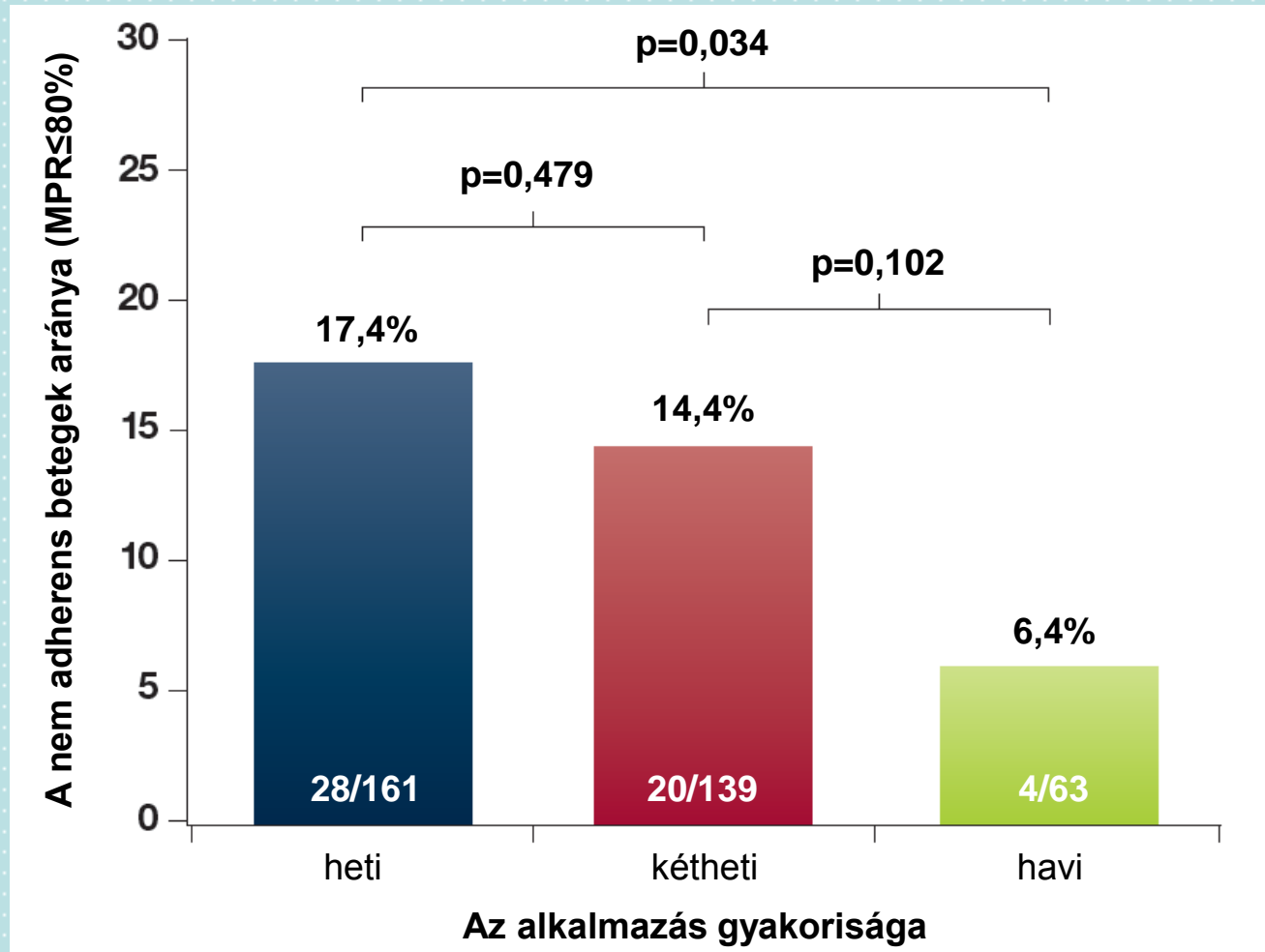
(A) spondylitis ankylopoetica, (B) arthritis psoriatica, (C) rheumatoid arthritis, (D) összes beteg

Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study.

Calvo-Alen J, et al.

Clin Exp Rheumatol. 2016 Dec 28. [Epub ahead of print]

Rheumatoid arthritis subcutan biológiai kezelése: az alkalmazás gyakorisága és az adherencia



Multicentrikus, retrospektív vizsgálat 364 beteg bevonásával Spanyolországban.

Klinikai vizsgálatok és „real-world” eredmények - a golimumab kezelés perzisztencia és adherencia adatai

Klinikai vizsgálatok

- GO-FORWARD (5 év)¹
- GO-BEFORE (5 év)³
- GO-AFTER (5 év)⁵
- GO-RAISE (5 év)⁷
- GO-REVEAL (5 év)⁹
- GO-AHEAD (1 év)¹¹

„Real-world” eredmények

- Olasz multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálat (N=357; 42,3% biológiai naív; 2 év)²
- Svéd retrospektív analízis (N=2106; 2 év)⁴
- Olasz multicentrikus, obszervációs, kohorsz vizsgálat (N=326)⁶
- Kanadai adatbázis eredmények (N=2753; 146 golimumab-bal kezelt beteg; 1 év)⁸
- Svéd retrospektív kohorsz vizsgálat (N=4903; 754 golimumab-bal kezelt beteg; 3 év)¹⁰
- Amerikai adatbázis; adherencia vizsgálat (N=3892; 261 golimumab-bal kezelt beteg; ≥2 éves folyamatos kezelés)¹²

1. Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-796. 2. Santo L et al. ACR 2015. Abstract 2874. 3. Emery P et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-2283. 4. Saevarsdottir S et al. ACR 2014. Abstract 1596. 5. Smolen JS et al. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:14. 6. Grosso V et al. ACR 2014. Abstract 2512. 7. Inman RD et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-3412. 8. Khalil H et al. ACR 2012. Abstract 497. 9. Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1689-1694. 10. Dalén J. et al. *Rheumatol Int.* 2016;36:987-995. 11. van der Heijde D et al. ACR 2015. Abstract 2854. 12. Tkacz J et al. *Clin Ther.* 2014;36:737-747.

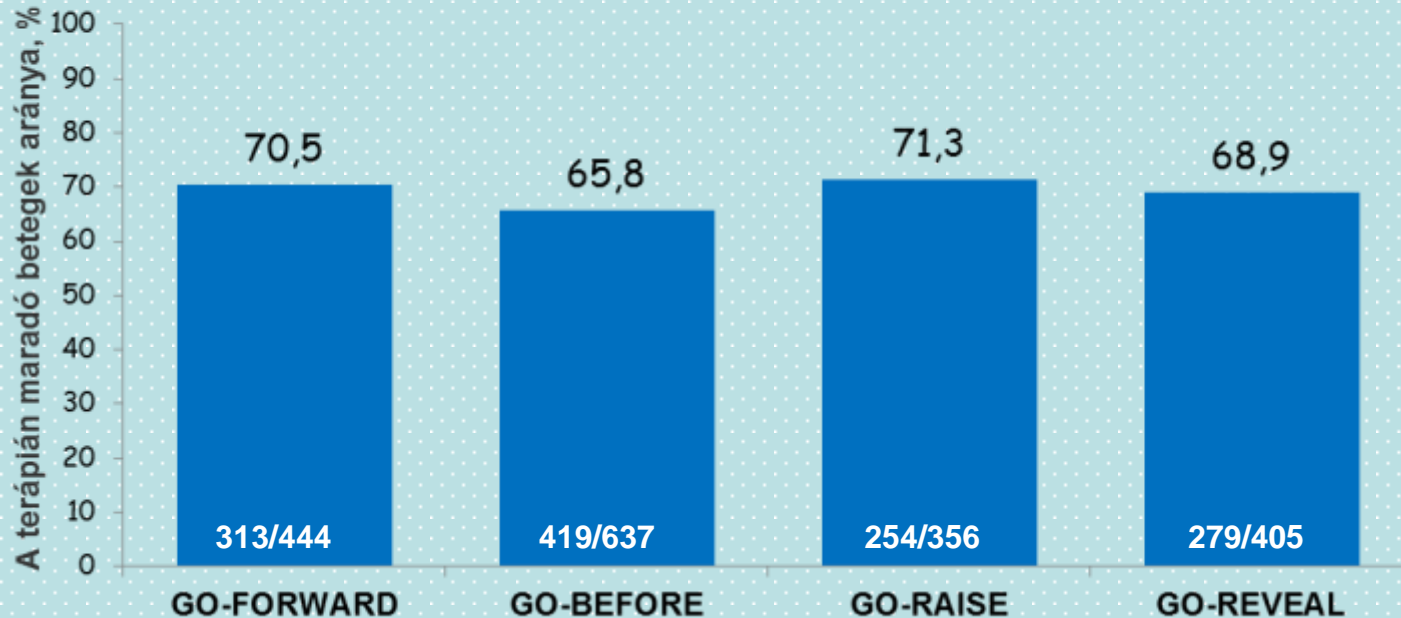
Golimumab-bal végzett klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	Kórállapot	Bevont betegek	N
GO-FORWARD ¹	RA	MTX terápiára nem megfelelően reagálók	444
GO-BEFORE ²	RA	MTX-naív betegek	637
GO-AFTER ³	RA	Előzőleg TNF-inhibitorral kezelt betegek	461
GO-RAISE ⁴	SPA	DMARD terápiára nem megfelelően reagálók	356
GO-REVEAL ⁵	APs	TNF inhibitor-naív, NSAID/DMARD terápiára nem megfelelően reagálók	405
GO-AHEAD ^{6,7,a}	nr-axSPA	TNF inhibitor-naív, NSAID terápiára nem megfelelően reagálók	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.

Elsővonalbeli golimumab kezelés mellett 70% körüli perzisztencia arányok a klinikai vizsgálatok 5 éve során

5-éves perzisztencia arányok elsővonalbeli golimumab kezelés mellett az egyes indikációkban¹⁻⁴



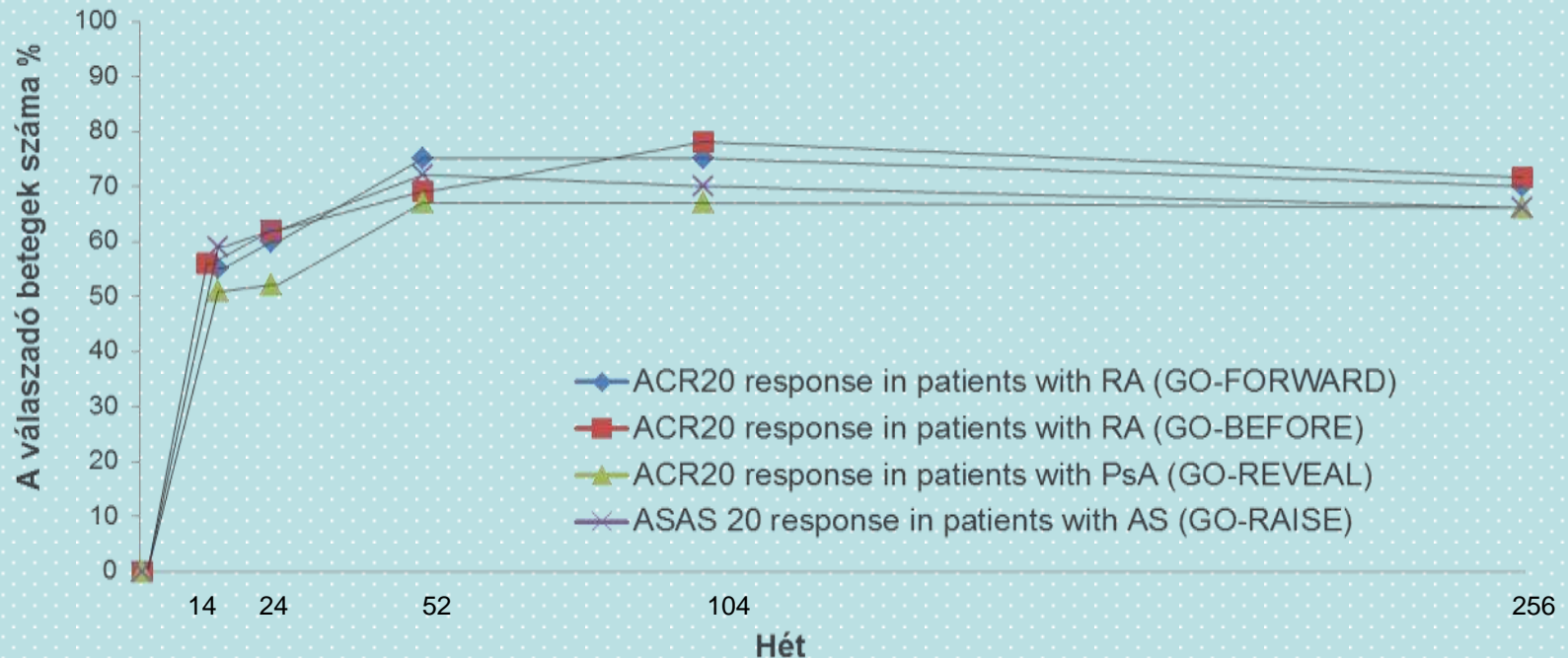
Különböző indikációkban alkalmazott golimumab kezelés perzisztencia adatai

(rheumatoid arthritis: GO-FORWARD és GO-BEFORE; spondylitis ankylopoetica: GO-RAISE; arthritis psoriatica: GO-REVEAL).

Összesítve, a golimumab kezelés mellett 5 év során közel **70%-os** a perzisztencia arány.

Első vonalban alkalmazott golimumab terápia tartós klinikai hatásossága - 5 éves követés ¹⁻¹⁰

A golimumab-bal kezelt betegek 5 éves követése során tapasztalt
klinikai válaszadás



ITT analysis; ACR=American College of Rheumatology; RA=rheumatoid arthritis; PsA=psoriatic arthritis;
ASAS=Assessment of SpondyloArthritis International Society; AS=ankylosing spondylitis.

1. Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-796.
2. Keystone E et al. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1129-1135.
3. Keystone EC et al. *J Rheumatol.* 2016;43:298-306.
4. Keystone EC et al. *J Rheumatol.* 2013;40:1097-1103.
5. SIMPONI® (golimumab). Summary of Product Characteristics. 24/06/2016
6. Emery P et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:744-752.
7. Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1689-1694.
8. Kavanaugh A et al. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2504-2517.
9. Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1777-1785.
10. Deodhar A et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:757-761.

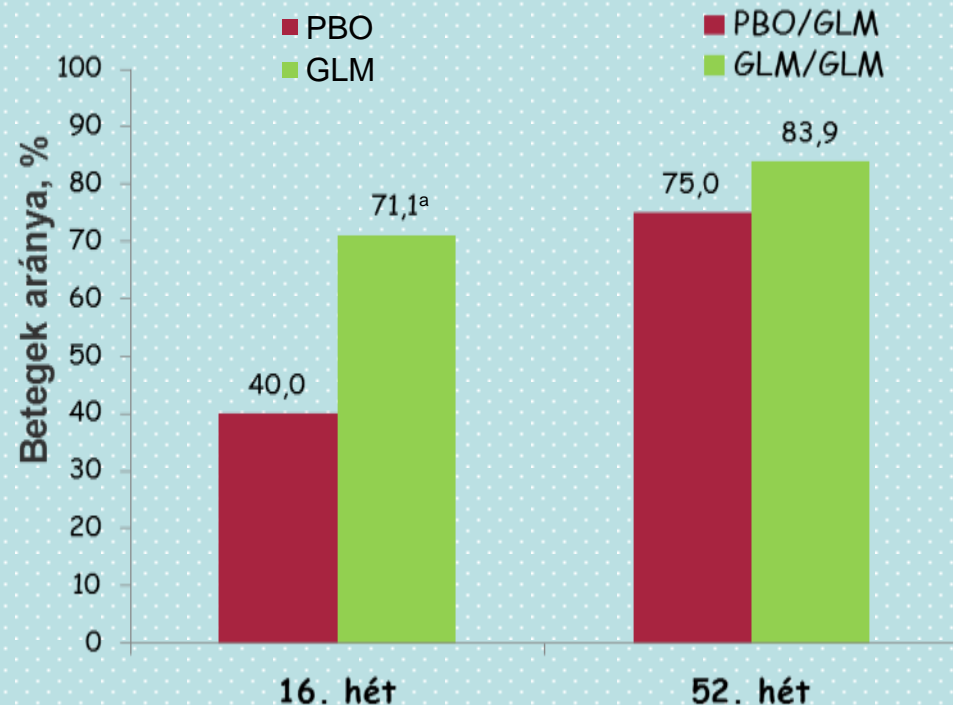
Golimumab 5 éves biztonságossági adatok:
 Fázis III vizsgálatok rheumatoid arthritisben, arthritis
 psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában^{1,a}

	PBO→GLM ± MTX	GLM 50 mg ± MTX
Kezelt betegek (n)	639	671
Átlagos követési idő (hét)	28.5	184.0
Átlagos expozíció, gyógyszeradagok száma	6.6	42.6
≥1 adverz esemény előfordulása, n (%)	470 (73.6)	623 (92.8)
≥1 súlyos adverz esemény előfordulása, n (%)	58 (9.1)	177 (26.4)
Helyi injekciós reakciók száma az összes beadott injekció vonatkozásában, n (%)	31 (0.4)	260 (0.7)
≥1 helyi injekciós reakció előfordulása, n (%)	18 (2.8)	74 (11.0)

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritises betegek tapasztalt hatásosság és perzisztencia (GO-AHEAD)^{1,2}

- Aktív nr-axSPA-s betegek 52 hetes kezelése
- az eredetileg golimumab karba randomizált betegek 88,8%-a (87/98) folytatta a kezelést 1 évig

ASAS 20 válasz aránya a GO-AHEAD vizsgálatban

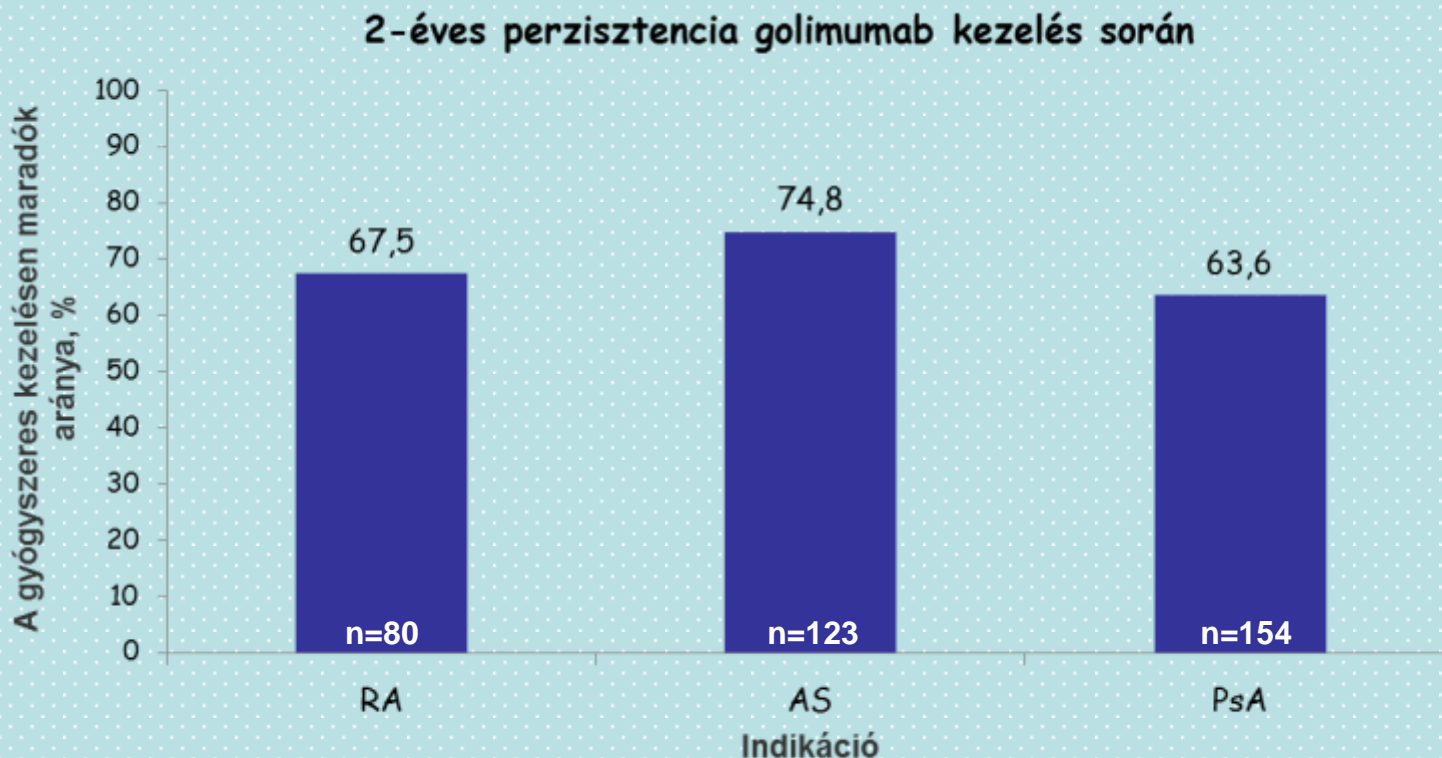


^a $P < 0.0001$.

nr-axSpA=nonradiographic axial spondyloarthritis; ASAS=Assessment of SpondyloArthritis International Society; GLM=golimumab; PBO=placebo.

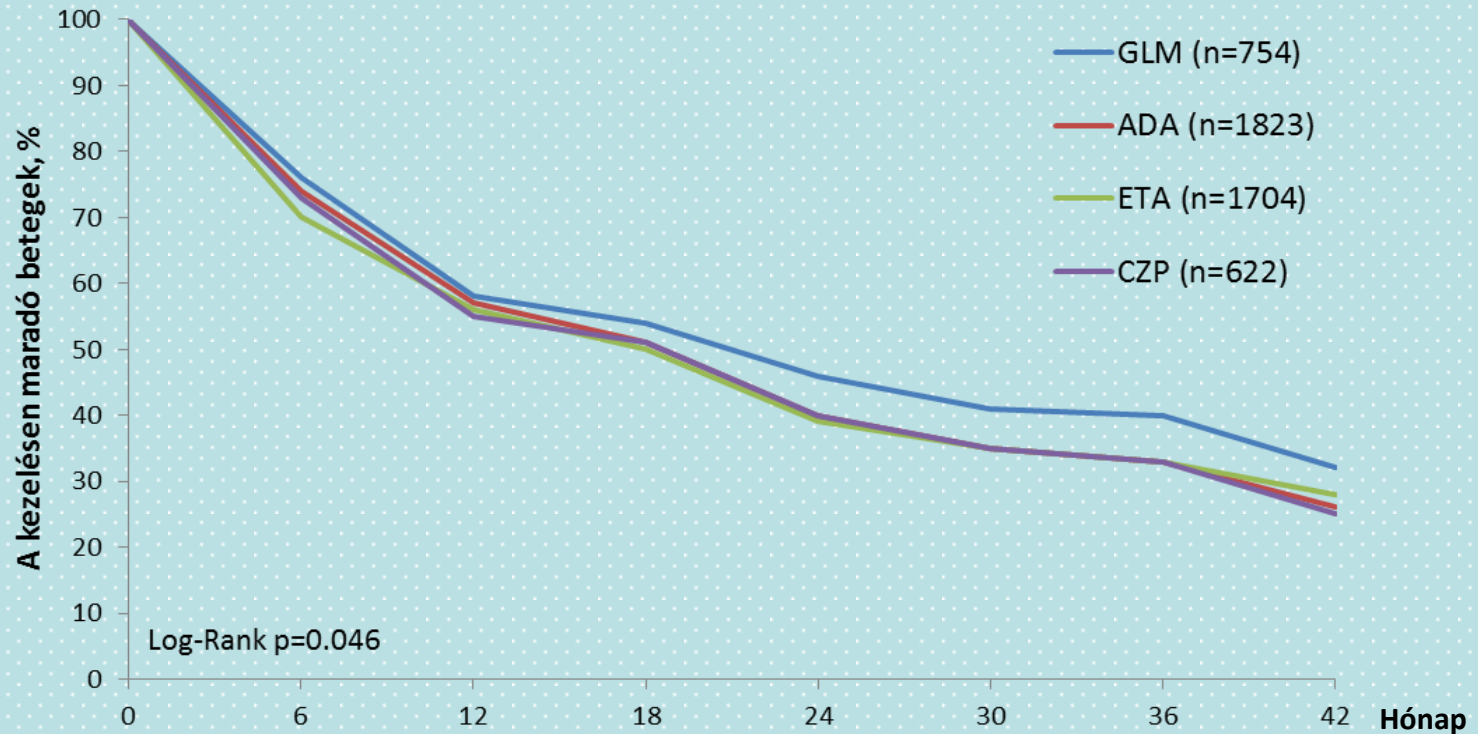
1. van der Heijde D et al. ACR 2015. Abstract 2854. 2. Sieper J et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2702-2712.

Golimumab: „real-world” perzisztencia adatok



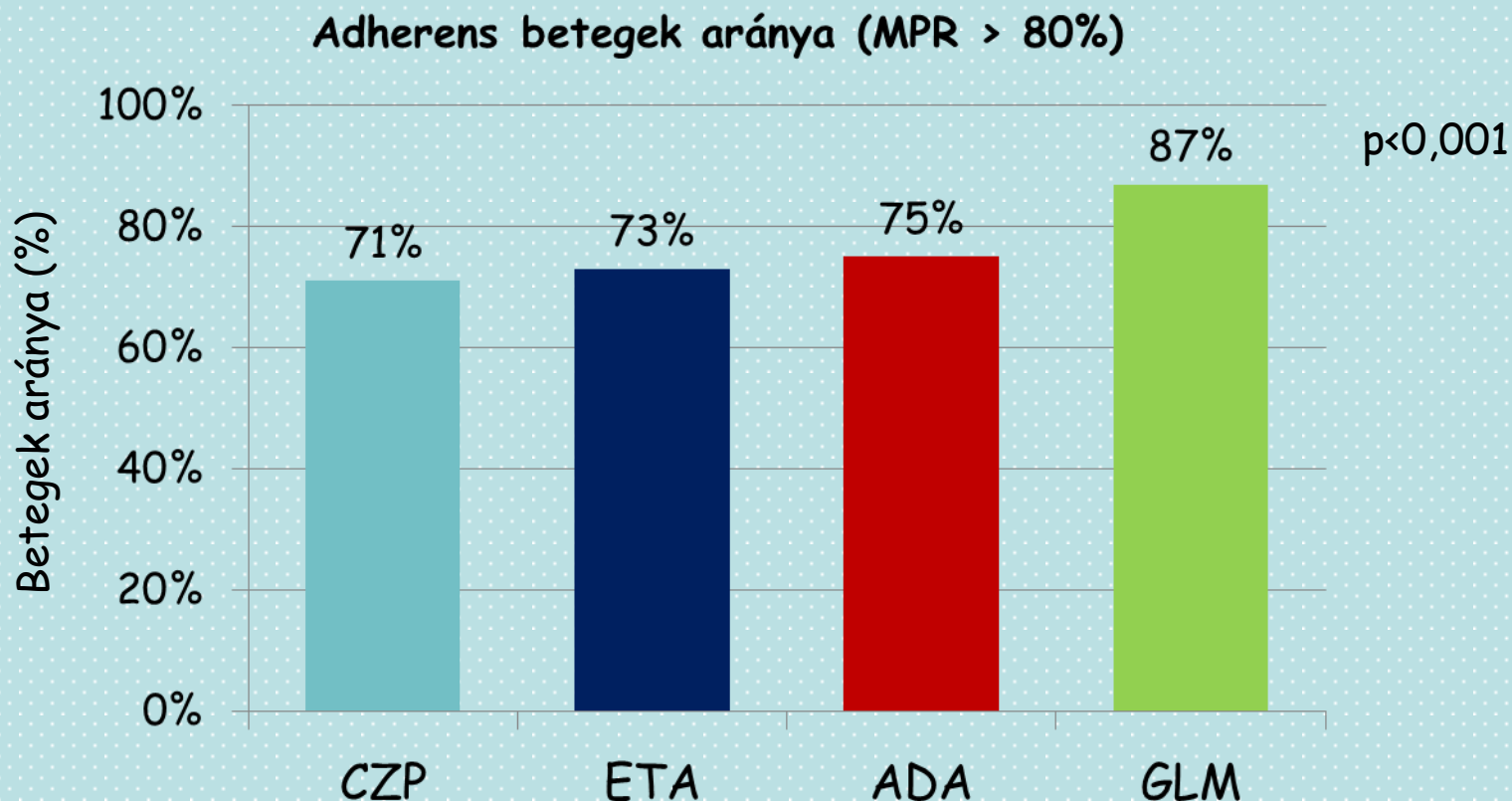
Egy olaszországi multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálatban nem válogatott beteganyagban (n=357) a golimumab kezelés mellett a különböző indikációkban **hasonló perzisztencia arányokat** tapasztaltak. A beválasztott betegek 42,3%-a volt biológiai naív beteg.

Svédországi betegregiszterből származó „real-world” eredmények (sc. TNF-gátló kezelés, n=4903)



A retrospektív kohorszvizsgálatban (n=4903) a biológiai terápiára naïve, immunmediált reumatológiai betegségben (rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica) szenvedő betegek közül a **golimumabbal kezelték konzisztensen magasabb perzisztenciát mutattak a 12. hónaptól a 36. hónapig**, mint az egyéb szerekekkel kezelték. Páronkénti összevetésben a GLM szignifikánsan magasabb perzisztenciát mutatott, mint az ADA (p=0,022) vagy ETA (p=0,004), és numerikusan magasabb arányokat, mint a CZP (NS; p=0,075) a vizsgálati periódus során a teljes populációban.

Kanadai adatbázis elemzésével nyert „real-world” eredmények (sc. TNF-gátló kezelés, n=4035)



Az IMS Brogan adatbázis (Ontario és Quebec tartományok) alapján rheumatoid arthritises, spondylitis ankylopoeticas és arthritis psoriaticas betegek sc. TNF-gátlóval újonnan indított 2 éves kezelését elemezték (n=4035). Az analízis célja az adherencia és az adagolási intervallum összevetése volt.

Összegzés

- A terápiahűség mértékének kifejezése - perzisztencia, compliance, adherencia
- A nem megfelelő terápiahűség komoly probléma a krónikus betegségek kezelésében
 - Szociális és anyagi tényezők; az egészségügyi ellátórendszer
 - A betegség és a terápia jellemzői; a beteghez köthető tényezők
- A perzisztencia
 - A kezelés hosszú távú sikerességét jellemzi
 - Összetett, multifaktoriális
- A golimumab mind a klinikai vizsgálatok során, mind a „real-world” vizsgálatokban magas fokú perzisztenciát mutatott

