

A PLAKKOS PSORIASIS KEZELÉSÉBEN MAGYARORSZÁGON TÁMOGATOTT BIOLÓGIAI TERÁPIÁK ALKALMAZÁSÁNAK ELEMZÉSE FINANSZÍROZÁSI ADATOK ALAPJÁN

**Komáromi Tamás¹,
Salfer Balázs¹,
Balázs Tamás¹,
Frigyesy Róbert¹,
Szegedi Andrea dr.²**

*¹Healthware Tanácsadó Kft.,
Budapest*

*²Debreceni Egyetem KK,
Bőrgyógyászati Klinika,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék,
Debrecen*



O L O H U

A cikk online változata
megtekinthető a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

A pikkelysömör (psoriasis) a szervezet egészét érintő krónikus gyulladásos bőrbetegség, amelynek európai prevalenciája 14-2%, azaz a nemzetközi prevalencia adatok alapján, Magyarországon körülbelül 140-200 ezer főre tehető az érintett betegek száma (1, 2). A betegség az esetek nagy részében (80%) plakkos formában jelentkezik, a betegek 7-34%-ánál a betegség az ízületeket is érintheti (3). A psoriasis okozta életminőség romlás mértéke jelentős. A betegség kezelését alapvetően a bőrtünetek jellege, kiterjedtsége és lokalizációja, valamint az egyéb kísérőtünetek megléte határozza meg. A plakkos psoriasis kezelése elsősorban lokális és standard szisztémás terápiával történik (acitrein, ciklosporin, metotrexát vagy fototerápia), azonban az olyan, súlyos tünetekkel (PASI ≥ 15 , BSA ≥ 10 vagy DLQI ≥ 10) rendelkező betegeknél, akik nem reagálnak a szisztémás kezelésre biológiai terápia indokolt (4).

Magyarországon jelenleg négy különböző biológiai hatóanyag rendelkezik társadalombiztosítási támogatással plakkos psoriasis kezelésére. Az alkalmazott biológiai terápiák két csoportra oszthatók: a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF-alfa) gátló készítményekre, valamint az interleukin inhibitorokra. Az előbbi csoportba tartozik az adalimumab (Humira), az etanercept (Enbrel), valamint az infliximab (Remicade és biohasonló készítményei), míg utóbbiba az ustekinumab (Stelara). 2009-ig egy, a T-sejtek kostimulációját gátló készítmény, az efalizumab (Raptiva) is forgalomban volt, de 2009 májusában ezt a gyógyszert visszavonták a piacról.

2012. február 1. óta a biológiai terápiás szerek bekerültek a tételes elszámolás alá eső hatóanyagok jegyzékébe, mint olyan nagy ér-

tékű, kizárólagos intézményi felhasználású készítmények, amelyeket a kijelölt ellátó intézmény (kórház vagy centrum) felhasználási egységenként számol el, vagy jelent le a finanszírozó felé, és amelyeket nehézkes lenne a HBCS alapú rendszerbe beilleszteni (5). Ezek a készítmények a 9/1993 (IV.2.) NM rendelet 1/a mellékletének 5. pontja értelmében 100%-ban támogatottak. A szabályozás alapján biológiai terápiát plakkos psoriasis kezelésére jelenleg összesen 10 kijelölt intézmény indikálhat Magyarországon. Vizsgálatunk elsődleges célkitűzése a különböző, támogatott biológiai gyógyszerek melletti terápiahűség vizsgálata volt plakkos psoriasisban Magyarországon. A legfontosabb kérdés, amelyre választ kerestünk az volt, hogy lehetséges-e különbséget kimutatni az egyes támo-

gatott készítmények között a betegek adherenciája tekintetében? Arra is kíváncsiak voltunk, hogy a terápiahűségekre vonatkozó eredményeink összhangban vannak-e a klinikai vizsgálatokban mért terápiahűség értékekkel. Ennek kapcsán az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisát elemeztük. A másodlagos célkitűzésünk azoknak a tényezőknek a vizsgálata volt, amelyek jellemzőek lehetnek a plakkos psoriasis kezelésére alkalmazott biológiai terápiás készítmények felhasználására. Ennek megfelelően feltérképeztük a betegszámokat, azt, hogy a beválogatott betegkörből mennyi beteg részesült egy vagy többféle biológiai kezelésben a vizsgált időszakban, továbbá vizsgáltuk a terápiaváltásokat, illetve azok sorrendiségét.

BETEGKÖR ÉS MÓDSZERTAN

BETEGKÖR

A vizsgálatba azokat a psoriasisban szenvedő betegeket vontuk be, akik az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisa alapján a plakkos psoriasis releváns BNO kódjai (BNO: L4003; L4004; L4005; L4090) mellett rendelkeztek legalább 1 biológiai gyógyszer kiváltással a vizsgálati időszakban. Fontos tehát hangsúlyozni, hogy az elemzésünkben csak azokat a gyógyszerkiváltásokat vizsgáltuk, amelyek az elemzett kórképpel kapcsolatosak. Az előbbieknél megfelelően, amennyiben az elemzésben vizsgált biológiai terápiákat nem plakkos psoriasis indikációban váltották ki, abban az esetben nem szerepeltek a vizsgálatunkban.

A betegkör meghatározásában fontos feltétel volt, hogy a betegek bekerülése a vizsgálatba csak azt követően volt lehetséges, amikortól már mind a négy biológiai terápia támogatott formában elérhetővé vált Magyarországon a

vizsgált indikációban (a Stelara [ustekinumab] megjelenésének ideje 2010.06.01.).

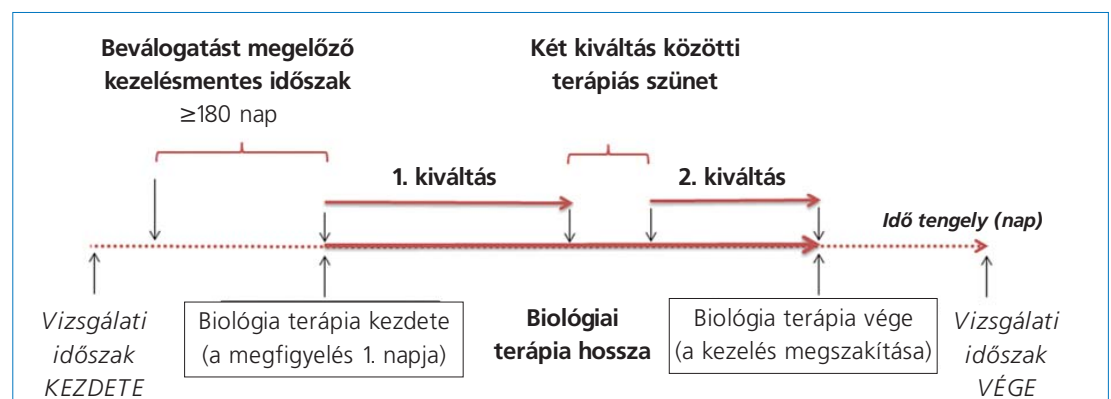
MÓDSZERTAN

A kutatás alapjául szolgáló adatforrást az OEP adatbázisa biztosította, a vizsgált kimenetek minden esetben az OEP adatbázisán alapultak. Az OEP adatvagyonra épülő kutatások nem mintavételen alapulnak, hiszen az OEP által tárolt adatok valós ellátási eseményeket tartalmaznak a teljes magyar lakosságra vonatkozólag. Az ezekre épülő kutatások során tehát olyan információkra tehetünk szert, melyeket semmilyen más publikusan, vagy térítés mellett igénybe vehető adatbázisból, felmérésből nem tudnánk beszerezni.

A vizsgálat retrospektív, megfigyeléses, elemző jellegű, a vizsgálati időszak pedig a 2010.06.01. és 2013.04.01. közötti 34 hónapos időtartam volt. Az adatok az adatvédelemre vonatkozó jogszabályi rendelkezéseknek megfelelően, csak aggregált formában voltak hozzáférhetőek. A betegek első megfigyelési napja valamennyi beteg esetében a beválogatásuk időpontjával egyezett meg.

Egy beteg abban az esetben kerülhetett a vizsgálatba beválogatásra, amennyiben a beválogatást megelőző, legalább 180 napos retrospektív időszakban a kezdeti biológiai terápia szempontjából kezelésmentes volt. Ezzel a feltétellel biztosítottuk azt, hogy a vizsgált időablakban a megfigyelések kezdő időpontját valódi terápiakezdekéseknek tekinthessük minden biológiai terápia esetében.

Az elemzésben valamennyi beteget a megfigyelésük első napjától a biológiai terápia megszakításáig vagy a vizsgálati időszak végéig követtük (a vizsgálat időtartama alatt egy beteg több különböző hatóanyagot tartalmazó biológiai terápiában is részesülhetett). A megfigyeléses időszak egyes szakaszait az 1. ábra mutatja.



1. ábra:
A megfigyelési időszak szakaszai



HATÓANYAG	ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSBAN MEGADOTT ADAGOLÁS
etanercept	Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg Enbrel. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg dózis adandó.
adalimumab	A Humira ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdődőzisként 80 mg szubkután alkalmazva, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten szubkután beadott 40 mg-os dózisok követnek.
infliximab	5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd azután minden 8. héten.
ustekinumab	A STELARA ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg szubkután adva, amelyet egy 45 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek. A 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek kezdő adagja 90 mg szubkután adva, amelyet egy 90 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente.

1. táblázat:

Az egyes biológiai terápiás szereknek a plakkos psoriasis kezelésére vonatkozó alkalmazási előíratai

Ha egy betegnek több alkalommal írtak fel biológiai gyógyszert a vizsgált indikációban ugyanabból a hatóanyagból, akkor a megszakítás hosszától függően folyamatosnak vagy megszakítottnak tekintettük az adott biológiai terápiát.

A vizsgálatba beválogatott betegek biológiai terápiáját folyamatosnak tekintettük amennyiben az egymást követő gyógyszerkiváltások között nem volt a vizsgálatban megengedettnél nagyobb szünet, és a beteg megelőző és a követő biológiai terápiája azonos volt.

A pikkelysömörben szenvedő betegek biológiai terápiáját megszakítottnak tekintettük a vizsgálatban, amennyiben a következő három feltétel valamelyike teljesült:

- dokumentált biológiai terápiaváltás történt,
- a beteg elhalálozott a megfigyelési időszakban,
- két biológiai gyógyszerkiváltás között a vizsgálatban megengedettnél nagyobb szünet következett be.

Az elemzés során két különböző maximális szünet hosszal vizsgáltuk a különböző biológiai kezelések melletti terápiahűségeket:

1. eset: maximálisan megengedett terápiás szünet két kiváltás között: 30 nap.
2. eset: maximálisan megengedett terápiás szünet két kiváltás között: 180 nap.

A különböző hosszúságú maximális megengedett terápiás szünetek vizsgálatára azért volt szükség, hogy nagy bizonyossággal be tudjuk azonosítani azokat a betegeket, akik valóban megszakítják az adott biológiai terápiát, és megkülönböztessük azoktól betegektől, akik csak „késnek” az adott terápia kiváltásával és kezelésük valójában folyamatosnak tekinthető. Amennyiben egy beteg a meghatározott szünetnél rövidebb ideig nem váltott ki biológiai

gyógyszert a vonatkozó indikációban, akkor a beteg biológiai terápiáját folyamatosnak, amennyiben viszont a kiváltások közötti szünet hosszabb volt a megengedettnél, abban az esetben megszakítottnak tekintettük a kezelést.

A betegek terápiahűségét két önmagában is értelmezhető indikátorral vizsgáltuk, a Kaplan-Meier-féle túlélés analízissel, illetve az úgynevezett Medical Possession Ratio (MPR) mutatóval.

A TERÁPIAHŰSÉG VIZSGÁLATA A KAPLAN-MEIER-FÉLE TŰLÉLÉS ANALÍZIS SEGÍTSÉGÉVEL

A Kaplan-Meier-féle analízis általános célja a „túlélési görbe” meghatározása. Ezt az eljárást a halandósági valószínűség becslésére dolgozták ki, de más végpontok bekövetkezésének vizsgálatára is alkalmas. A biológiai terápiák vizsgálata során a terápia megszakítást, a terápia leváltást és a halált tekintettük releváns végpontként, így a túlélési görbék az adott terápián maradás valószínűségét mutatják be az idő függvényében. Ilyen módon a kapott görbék úgynevezett perzisztencia (a gyógyszeres kezelés hosszát jelző) görbéknek is tekinthetők, amelyek segítségével megállapítható, hogy az eltelt idő függvényében, hogyan alakul a különböző hatóanyagokra bontva a terápián maradási arány, mekkora a valószínűsége, hogy a betegek nem szakították meg az adott terápiát.

A TERÁPIAHŰSÉG VIZSGÁLATA AZ MPR MUTATÓ ALAPJÁN

Az MPR a terápiahűség vizsgálatára használt olyan mutató, amelyik arra vonatkozóan ad információt, hogy az adott beteg a lehetséges



2. táblázat:
Az elemzésbe
beválogatott bete-
gek száma évenkénti
és hatóanyagokénti
bontásban (2010 és
2013 sem teljes év)

ÉV	ADALIMUMAB	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	USTEKINUMAB	ÖSSZES
2010	109	49	78	62	298
2011	138	123	114	141	516
2012	106	48	38	128	320
2013	27	17	0 és 10 közötti betegszám*	26	77
Összesen	380	237	237	357	1211

*Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a 10 fő alatti betegszámokról nem ad információt

terápiás napokból ténylegesen mennyi időt töltött az adott terápián. Olyan módon számolható ki, hogy a kezelt napok számát elosztjuk az adott időszak összes napjainak számával. A kezelések hosszát napokban fejeztük ki az egyes hatóanyagok alkalmazási előírása alapján (6). Az adott biológiai gyógyszerkészítményekről megállapítottuk, hogy hány kezelési napot fed le (DOT, days of treatment). Ezt követően betegenként megállapítottuk a készítményekhez tartozó terápiás szakaszokat és megszakításokat. A számítások során minden esetben tekintettel voltunk a bevezető időszaki titráló adagolásokra is.

A 1. táblázatban összesítve látható a különböző hatóanyagok alkalmazási előírásaiban található adagolási leírás, ennek alapján állapítottuk meg az optimális esetben lefedett terápiás napok számát. Amennyiben az MPR mutató 1-hez közelít, akkor az adott időszakban magas volt a beteg kezelt napjainak a száma, ha 0-hoz közelít, akkor alacsony volt a kezelt napok száma.

Jelen kutatásban valamennyi vizsgált hatóanyag esetében a biológiai terápia kezdetétől számított 1 éves, azaz 365 napos relatív időszakot vizsgáltunk.

Minden vizsgált évben megállapítottuk a kezeléssel lefedett napok számát majd pedig elosztottuk az időszak hosszával, vagyis 365 nappal. Abban az esetben, ha a terápiakezdet után nem állt rendelkezésünkre egy teljes évnnyi megfigyelés, akkor az adott részidőszak hosszával osztottuk el a terápiával lefedett napok számát.

3. táblázat:
A biológiai terápiá-
ban részesült bete-
gek megoszlása az
elkezdett terápiák
száma szerint

TERÁPIÁK SZÁMA	BETEGEK SZÁMA
1 terápiát kezdett el	809 (80,5%)
2 terápiát kezdett el	166 (16,5%)
3 vagy több terápiát kezdett el	30 (3,0%)
Összesen	1005

EREDMÉNYEK

A BIOLÓGIAI TERÁPIÁBAN RÉSZESÜLT BETEGEK MEGOSZLÁSA HATÓANYAGONKÉNT

A fentiekben ismertetett beválogatási kritériumok mellett végül összesen 1005 beteg adatait tudtuk elemezni a 34 hónapos vizsgálati időszak során. Az 2. táblázat az elemzésbe beválogatott 1005 beteg évenkénti és hatóanyagoként esetszámait mutatja. Mivel egy beteg a lehetséges terápiaváltások miatt többféle biológiai terápiában részesülhetett, illetve egy terápiát akár többször is elkezdhetett, a különböző terápiákkal kezelt betegszámok összege (1211) nem egyezik a teljes betegszámmal.

A beválogatott betegek közül 380 beteg részesült adalimumab, 237 beteg etanercept, 237 beteg infliximab, 357 beteg pedig ustekinumab kezelésben a vizsgálati időszakban (2. táblázat).

A BIOLÓGIAI TERÁPIÁBAN RÉSZESÜLT BETEGEK MEGOSZLÁSA AZ ELKEZDETT TERÁPIÁK SZÁMA SZERINT

Amennyiben aszerint osztályoztuk a betegeket, hogy mennyi különböző típusú biológiai terápiás kezelést kezdtek el, akkor megállapítható, hogy a vizsgálatba beválogatott betegek túlnyomó többsége – mintegy 80%-a – egyfajta biológiai kezelésben részesült az elemzési időszak alatt, három, vagy annál több különböző biológiai terápiával pedig kevesebb mint 3%-át kezelték a beválogatott betegeknek (3. táblázat).

Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a biológiai gyógyszerekkel (TNF-alfa gátlókkal, illetve interleukin inhibitorral) kezelt betegek terápiahűsége alapvetően jónak tekinthető, mivel a betegek túlnyomó többsége a teljes vizsgálati időszak alatt 1 fajta biológiai készítménnyel volt kezelve.

		MEGELŐZŐ TERÁPIA			
		ADALI-MUMAB	ETANER-CEPT	INFLIXI-MAB	USTEKI-NUMAB
Követő terápia	Adalimumab	<10	20	27	<10
	Etanercept	16	<10	<10	<10
	Infliximab	18	<10	<10	<10
	Ustekinumab	53	18	31	10

4. táblázat: Terápiaváltási események számának megoszlása 180 napos szünet (gap) megengedése esetén

A TERÁPIAVÁLTÁSOK ELEMZÉSE

Az elemzés során, amennyiben csak rövidebb, 30 napos két kiváltás közötti terápiás szünetet alkalmazunk terápia megszakítási kritériumként, abban az esetben a legtöbb beteg ugyanarra a terápiára „vált” azt követően, hogy abbahagyta az adott terápiával a kezelést. Természetesen, azok az esetek, amikor a betegek megelőző és követő terápiája megegyezik, nem tekinthetők valódi terápiaváltásnak, illetve terápia megszakításnak, mindössze az adott hatóanyag késleltetett kiváltása történik.

Több, különböző hosszúságú terápiás szünettel is megvizsgálva a terápiaváltások alakulását azt találtuk, hogy 180 nap hosszúságú szünetet alkalmazva már csak elenyésző, maximum 10 fő lehet az olyan betegek száma, akiknek a megelőző és a követő terápiájuk megegyezett (4. táblázat).

Fontos hangsúlyozni, hogy a Finanszírozó 10 darab alatti eseményekről, illetve a 10 fő alatti betegszámokról nem ad információt, ezért nem szerepel pontos érték több helyen a 4. táblázatban.

A fenti okok miatt ésszerűnek tűnik, hogy elemzésünkben a 180 napos terápiás szünet jelenti a valódi terápiaváltást, ezért a továbbiakban ezt a szünetet alkalmazva vizsgáltuk

a biológia terápiák melletti terápiahűségeit. A terápiaváltások elemzése alapján megállapítható, hogy a legtöbb terápiaváltás adalimumabról történt másik TNF-alfa gátlóra, vagy ustekinumabra. Az elemzési időszakban nem történt kimutatható mennyiségű (10, vagy afeletti) terápiaváltás interleukin inhibitorról TNF-alfa gátló készítményre, aminek egy lehetséges oka az ustekinumab későbbi elérhetősége a biológiai készítmények piacán.

TERÁPIAHŰSÉG A KAPLAN-MEIER ELEMZÉS ALAPJÁN

A perzisztencia arányokat 180 napos szünet mellett a Kaplan-Meier-görbe mutatja, amelyet az R statisztikai program segítségével számoltunk. Az elemzés alapján az ustekinumabmal kezelt betegek perzisztencia aránya a legmagasabb a vizsgálatba bevont betegek körében (2. ábra).

Ugyanezen adatokat számszerűsítve látható, hogy az ustekinumabmal kezelt betegeknél a terápián maradás valószínűsége az első évet követően 83,84% volt, míg az infliximabmal kezeltéknél 70,28%, az etanercepttel kezeltéknél 68,04%, és az adalimumabmal kezeltéknél 65,12% volt. Az idő előrehaladtával a terápián maradások valószínűségei közötti különbség nem csökken.

Két évet követően az ustekinumabot kiváltó betegek 67,52% valószínűséggel maradnak terápián, míg a TNF-alfa gátló készítmények esetén ez az érték 50% körüli értékre csökken (5. táblázat).

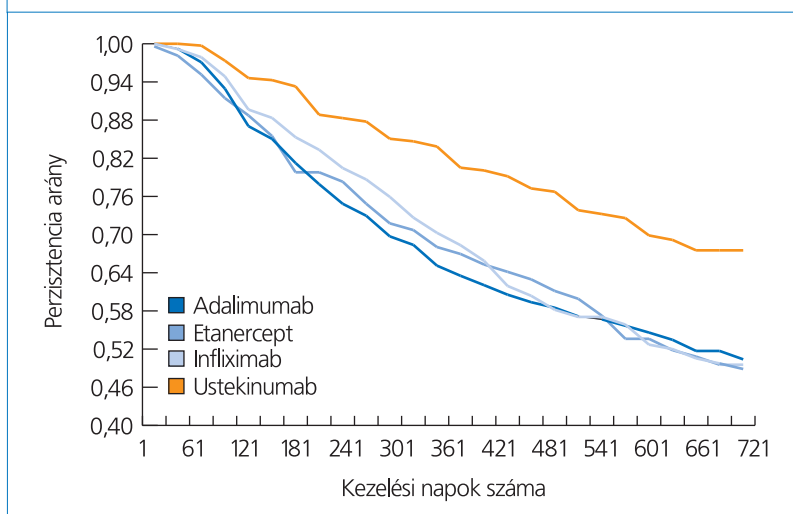
TERÁPIAHŰSÉG AZ MPR MUTATÓ ALAPJÁN

Az elemzés során 180 napos szünet melletti MPR arányokat vizsgálva jelentős különbség mutatkozik az egyes biológiai terápiás készítmények között.

A legmagasabb MPR aránnyal az ustekinumabmal kezelt betegek rendelkeznek, ez az első évben még 90% feletti és még a harmadik évben is 70% felett van, szemben az anti-TNF alfa gátlókkal kezelt betegekkel, ahol a harmadik évben MPR csak kevéssel van 50% felett (6. táblázat).

Az eredmények alapján a TNF-alfa gátló (adalimumab, infliximab, etanercept) kezelések MPR mutatói együtt mozognak, számottevő különbség csak az ustekinumab és a TNF-alfa gátlók között mutatható ki.

2. ábra: A perzisztencia arányokat mutató Kaplan–Meier-görbe 180 napos szünetet alapul véve





HATÓANYAG	1. FÉLÉV	2. FÉLÉV	3. FÉLÉV	4. FÉLÉV
Adalimumab	81,24%	65,12%	57,14%	51,70%
Etanercept	79,79%	68,04%	59,90%	49,54%
Infliximab	85,30%	70,28%	57,05%	49,74%
Ustekinumab	93,29%	83,84%	73,83%	67,52%

5. táblázat:

A betegek terápián maradási valószínűsége terápiánként féléves bontásban, 180 napos szünet mellett

MEGBESZÉLÉS

A rendelkezésre álló szűkös erőforrások optimális felhasználása érdekében fontos, hogy a nagyértékű biológiai terápiák alkalmazása költséghatékony módon történjen. A standard szisztémás kezelések, illetve az indikációban támogatott biológiai gyógyszerek terápiás költségei közötti különbség igen jelentős, utóbbiak kúraköltsége több millió Ft-os kiadást jelent évente betegenként a Finanszírozó számára. Több tanulmány is rávilágított már arra, hogy a gyógyszerek hatásossága eltérő lehet a valós terápiás gyakorlat körülményei között attól, amit a klinikai vizsgálatokban optimális körülmények között mértek, ezért a finanszírozói adatok jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni (7, 8). Napjainkban ezért egyre nagyobb a jelentőségük a klinikai vizsgálatok mellett a betegregisztereken, finanszírozói adatbázisokon alapuló elemzéseknek, amelyek a valós terápiás gyakorlat körülményei között elemzik a közpénzekből támogatott gyógyszerek hatásosságát, eredményességét.

Jelen tanulmány – amely a magyarországi támogatási környezetben elemzi a támogatott biológiai terápiákat a vizsgált indikációban – is egy ilyen valós, finanszírozói adatbázison alapuló vizsgálat, amelyben minden vizsgált kimenet az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisán alapul.

A biológiai gyógyszerekkel kezelt betegek terápiahűsége alapvetően jónak tekinthető, mivel a betegek túlnyomó többsége a teljes vizsgálati időszak alatt 1 fajta biológiai készítménnyel volt kezelve. A vizsgálat alapján TNF-alfa gátló terápiák esetében több olyan terápiaváltást is megfigyelhetünk, amelyek során másik hatóanyagra, a legtöbb esetben ustekinumabra váltottak a betegek. Az elem-

zés alapján megállapítható, hogy az ustekinumabról más hatóanyagra történő váltás olyan alacsony gyakoriságú volt, hogy az adatokhoz való hozzáférés korlátai miatt a pontos mértéke nem is mutatható be. Az ustekinumabbal kezelt betegek vagy az ustekinumab kezelésüket folytatták 180 napos szünet után is, vagy nem váltottak kimutatható számban másik hatóanyagra a terápia megszakítását követően a vizsgálati időszakban. Vizsgálatunk alapján a legmagasabb MPR aránnyal az ustekinumabbal kezelt betegek rendelkeznek, ami azt jelenti, hogy náluk tapasztalható a legnagyobb terápiahűség.

Az első félévet követően szinte minden időpillanatban 10-15%-kal több az ustekinumabbal kezelt betegek terápián maradási valószínűsége, mint a többi hatóanyag esetében.

KÖVETKEZTETÉS

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisa alapján különbség mutatható ki a támogatott biológiai terápiákkal psoriasis indikációban kezelt betegek TNF-alfa gátló kezelés, valamint ustekinumab kezelés melletti terápiahűsége között. A kezelés megkezdését követő első évben az ustekinumabbal kezelt betegek 15% körüli valószínűséggel szakítják meg a biológiai kezelést, míg a legtöbb TNF-alfa gátló készítmény esetében ez az arány 30% körüli (5. táblázat). Az általunk kimutatott különbség a terápiahűségben jelentős és egybecseng más klinikai vizsgálatok eredményeivel (9), ugyanakkor további követéses vizsgálatra van szükség.

A VIZSGÁLAT HIÁNYOSSÁGAI

A vizsgálat eredményei jól szemléltetik a különböző biológiai kezeléseket mellett tapasztalható terápiahűségeket, azonban az elemzés mégsem tekinthető teljes körűnek. Jelen elemzésben ugyanis csak a leíró statisztika eszköztárát alkalmaztuk, így a terápiák közötti statisztikai értelemben vett különbséget, a terápia megszakításával összefüggésben lévő tényezők közötti kapcsolatot nem határozhatunk meg. Kiemelendő, hogy az ustekinumab terápia esetén nem volt olyan beteg, akit a 180 napos megelőző terápiamentesség miatt nem válogattunk be a vizsgálati populációba, hiszen a vizsgálat kezdete épp a hatóanyag megjelenésének időpontja volt. Ezzel szemben a TNF-alfa gátló terápiák esetén a beke-

6. táblázat:

MPR mutatók 180 napos szünet (gap) esetén a terápiakezdéstől az „index” dátumtól eltelt években

HATÓANYAG	1. ÉV	2. ÉV	3. ÉV
Adalimumab	85,93%	63,47%	51,12%
Etanercept	86,14%	63,46%	51,56%
Infliximab	87,37%	62,36%	52,68%
Ustekinumab	94,69%	82,73%	72,07%



rülési feltételek miatt, a beválogatási időszakban nagyobb megszakítás nélkül (a 180 napos megelőző terápiamentesség hiányában) terápián lévő betegek nem kerülhettek be a vizsgálati populációba. Ez azt is jelenti, hogy a kutatás az MPR mutató értékeit és a Kaplan-Meier túlélési görbét ezen három terápia esetén a teljes populációra érvényes értékekhez képest alulbecsülhette. A jövőben a vizsgálat

folytatását tervezzük, amelynek részeként a Cox-féle arányos kockázat modell segítségével a perzisztenciára a hatóanyagokon kívül hatással lévő egyéb tényezőket (pl.: betegjellemzők) is vizsgálhatunk. Az összehasonlító statisztikai elemzés mellett a betegek további alcsoportvizsgálatát is tervezzük, így például a teljesen biológiai terápia naiv betegek terápiahűségének elemzését is vizsgálni fogjuk.

IRODALOM

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 21; 370(9583): 263–271.
2. Szegedi A, Kiss F, Gaál J. Psoriasis napjainkban. *LAM* 2008; 18 (2): 103–110.
3. Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 634–641.
4. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387–1394
5. Dankó D, Molnár MP. Gyógyszertámogatás. *Medicina Könyvkiadó; Budapest: 2013.*
6. Az Enbrel, Humira, Remicade és Stelara készítmények alkalmazási előírása az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján érhető el. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007; 10 (5): 326–335.
8. Annemans PhD, MSc, Principal HEOR, IMS Health, Miesse, Belgium, Michael Aristides MSc, BA, Principal HEOR, IMS Health, London, UK, and Maria Kubin MD, MSc, Director, Global Health Economics and Reimbursement, Bayer Healthcare AG, Wuppertal, Germany. *Real-Life Data: A Growing Need. Lieven. ISPOR Connections, The Official News & Technical Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research POLICY ANALYSIS.* <http://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp>
9. Clemmensen A, Spon M, Skov L, et al. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *JEADV* 2011; 25: 1037–1040.
10. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* Wiley; New York: 1980.