

AZ ORÁLIS PENTASA® (NYÚJTOTT HATÁSÚ MESZALAZIN) HATÁSOSSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA ENYHE ÉS MÉRSÉKELT SÚLYOSSÁGÚ COLITIS ULCEROSA ESETÉN: SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉS ÉS METAANALÍZIS

EFFICACY AND SAFETY OF ORAL PENTASA® (PROLONGED-RELEASE MESALAZINE) IN MILD-TO-MODERATE ULCERATIVE COLITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Kristine Paridaens, John R Fullarton, Simon PL Travis

Current Medical Research and Opinion 2021 Sep 1;1-10. doi: 10.1080/03007995.2021.1968813.

Online, nyomdai megjelenés előtt

HÁTTÉR & CÉLKITŰZÉSEK¹

- ▶ Az 5-ASA jelenleg a kezelés standardja az enyhe és mérsékelt súlyosságú UC remissziójának indukciójában és fenntartásában^{2,3}
- ▶ A korábbi UC-vel kapcsolatos metaanalízisek az 5-ASA-ra mint gyógyszercsoportra tekintettek, anélkül, hogy a különféle meszalazinos kezeléseket külön-külön tekintették volna^{4,5,6}

Ezt a szisztematikus áttekintést és metaanalízist azért végezték el, hogy naprakész képet nyújthassanak azokról a felhalmozódott evidenciákról, amik az orális Pentasa® (meszalazin) UC-ben való alkalmazásának a hatásosságára és biztonságosságára vonatkoznak.

MÓDSZEREK

- ▶ PubMed (Medline), Embase és Cochrane Library irodalomkutatást végzett az orális Pentasa versus placebo/kezeletlen vagy egyéb orális 5-ASA-val kezelt felnőtt UC-betegek körében végzett források alapján
 - Ezt egészítették ki egyéb szakirodalmi források* és a Ferring publikátlan vizsgálati eredményeinek bevonásával
- ▶ Valamint Pentasa és a komparátor (placebo vagy aktív) közötti abszolút hatásbeli különbség meghatározásával
 - véletlenszerű hatások modell† közvetlen (pl. fej-fej melletti) összehasonlításokra
 - Bayes-módszer indirekt összehasonlításokra egy közös komparátoron (pl. placebo) keresztül

Primer kimenetek:

- Remisszió indukciója és fenntartása (klinikai vagy kompozit [klinikai és endoszkópos]) és a kezeléssel összefüggő AE aránya

Szekunder kimenetek:

- Orvos átfogó értékelése, kezelési hiba, szigmoidoszkópiás index, biopsziás pontszám, AE együttes aránya, kezeléssel összefüggő súlyos AE, mellékhatások miatti gyógyszeresedés abbahagyása

ELEMZÉSBE BEVONT VIZSGÁLATOK

- ▶ Az irodalomkutatás és kiegészítő keresések 338 különféle forrást azonosítottak, amikből 12 Pentasá-val végzett önálló vizsgálat került kiválasztásra és a metaanalízisbe bevonásra

5 vizsgálat aktív UC-ben vizsgálta a Pentasa hatását

- ▶ Hanauer et al. Am J Gastroenterol 1993
- ▶ †PEN2A-23_UC II
- ▶ †Trial 000174
- ▶ Ito et al. Inflamm Bowel Dis 2010
- ▶ Gibson et al. Aliment Pharmacol Ther 2006

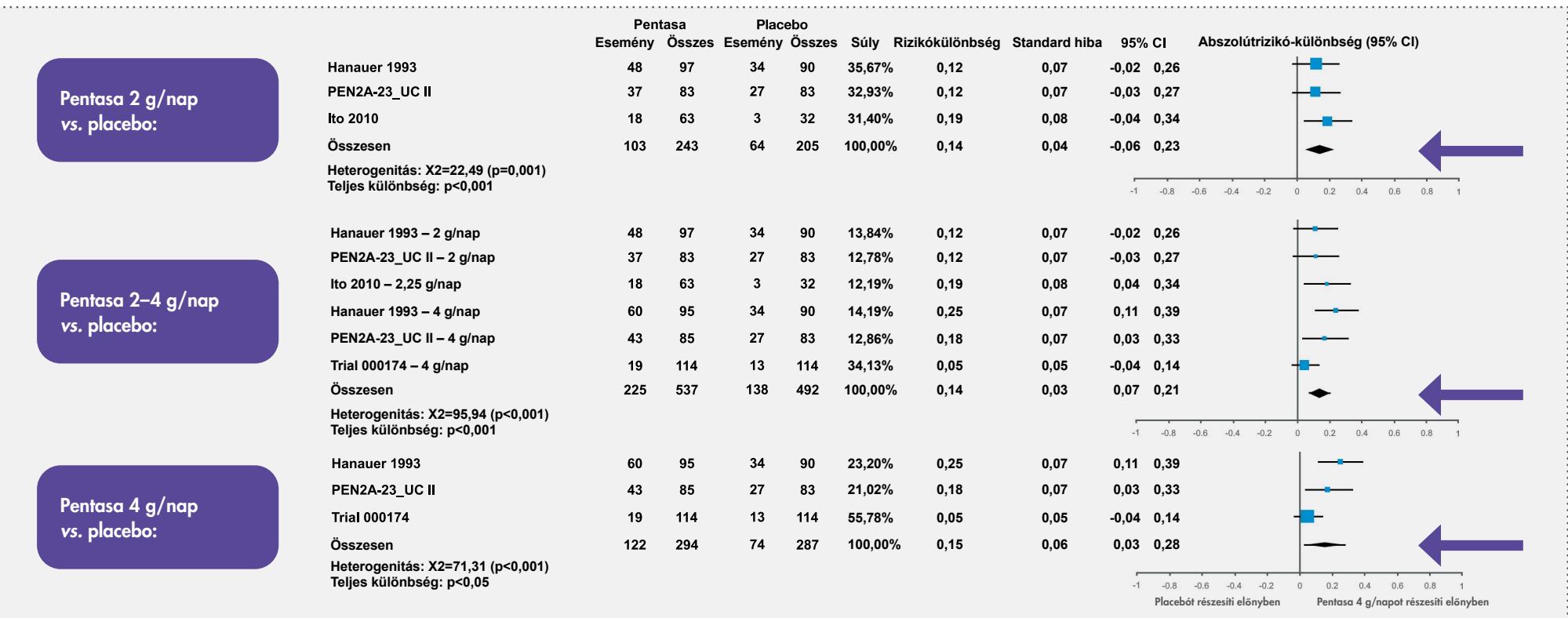
7 vizsgálat tárgya a Pentasa mint fenntartó terápia volt

- ▶ †Trial 000175
- ▶ Miner et al. Dig Dis Sci 1995
- ▶ Mulder et al. Gastroenterology 1988
- ▶ Campieri et al. Scand J Gastroenterol 1989
- ▶ Desideri et al. Ital J Gastroenterol 1991
- ▶ Ito et al. Inflamm Bowel Dis 2010
- ▶ Nagahori et al. BMC Gastroenterol 2017

PENTASA® (MESZALAZIN) VERSUS PLACEBO¹

A remisszió indukciója

- ▶ A Pentasa szignifikánsan szuperior volt a placebohoz képest a kompozit remisszió* indukciójában



Abszolútrizikó-különbség (ARD)
Pentasa 4 g/nap vs. placebo:
15% (p<0,05)

- ▶ A Pentasa 4 g/nap szignifikánsan kedvezőbb hatású volt a placebónál:
 - a klinikai remisszió indukciójában (p<0,001) és ha valamennyi, a vizsgálatokban szereplő remissziódefiníciót használták (p<0,001)
 - az endoszkópos (p<0,001) és a hisztológiai (p<0,05) remisszió indukciójában†
 - komplett vagy számottevő javulás elérésében az orvos átfogó értékelése alapján (p<0,001)
- a kezelési hibák elkerülésében (p<0,001)
- a szigmoidoszkópiás index magasabb átlagos javulásának elérésében
- magasabb biopsziapontszám elérésében több páciensnél (p<0,05)

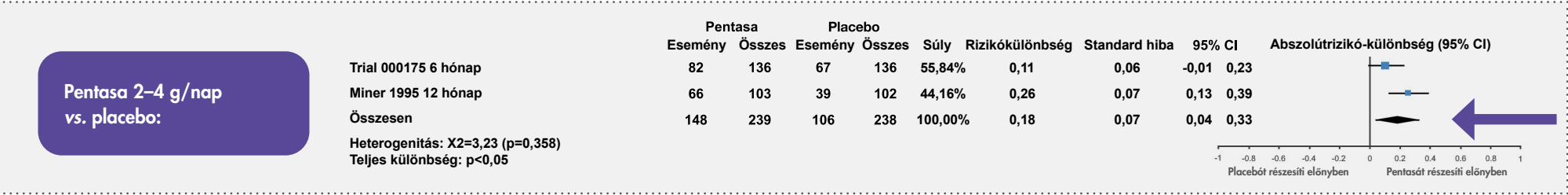
5-ASA: 5-aminosalicilát; AE nem kívánatos esemény; UC: colitis ulcerosa
*tartalmazva a kulscikkek bibliográfiáit, célzott webkutatást nem indexált cikkek vonatkozásában, konferenciaabsztraktokat, téziseket stb., a Google Scholar használatával és a clinicaltrials.gov kutatásával; †feltéve, hogy az adatok nem ugyanazon forrás különböző mintái; ‡publikátlan

ARD: abszolútrizikó-különbség
*a remissziódefiníciókhoz alkalmazott kimenetek a 8. héten: Hanauer et al. 1993 és PEN2A-23_UC II (Ferring 1990) = kompozit elemzés (orvos átfogó értékelése, szigmoidoszkópia és biopszia közül egy vagy több tényező); Ito et al. 2010 = Colitis ulcerosa betegség aktivitás index (UCDAI); Trial 000174 (Ferring 2019) = Klinikai és endoszkópos válasz pontszám (CERS). †endoszkópos = Szigmoidoszkópiás index pontszám 0 és 4 között; hisztológiai = Biopszia pontszám 0 vagy 1 legalább egy kategóriában történő javulással a kiindulási állapothoz képest.

PENTASA® (MESZALAZIN) VERSUS PLACEBO¹

A remisszió fenntartása

- A Pentasa szignifikánsan szuperior volt a placebohoz képest a kompozit remisszió* fenntartásában 6–12 hónapon keresztül

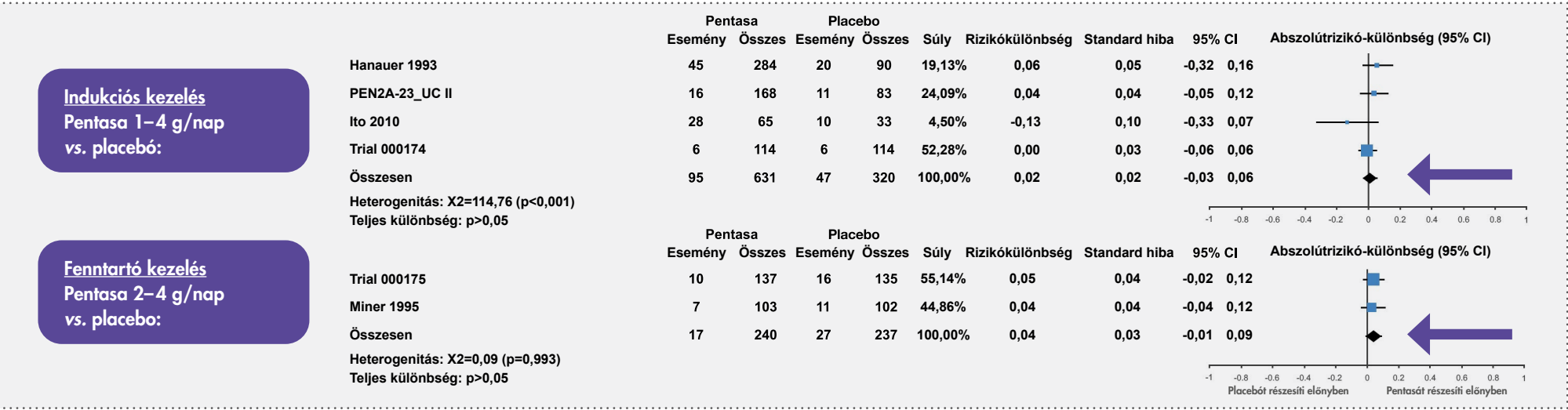


ARD Pentasa 2–4 g/nap vs. placebo: 18% (p<0,05)

- A 2 g/nap Pentasa is szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo a remisszió* 6 hónapon keresztüli fenntartásában, mind az összes, mind a de novo páciens populációknál, és a Trial 000175 valamennyi remissziódefiníciójánál (p<0,001)

Biztonságosság

- A Pentasa esetén a kezeléssel összefüggő AE-ráta a placebonál tapasztaltnál hasonló



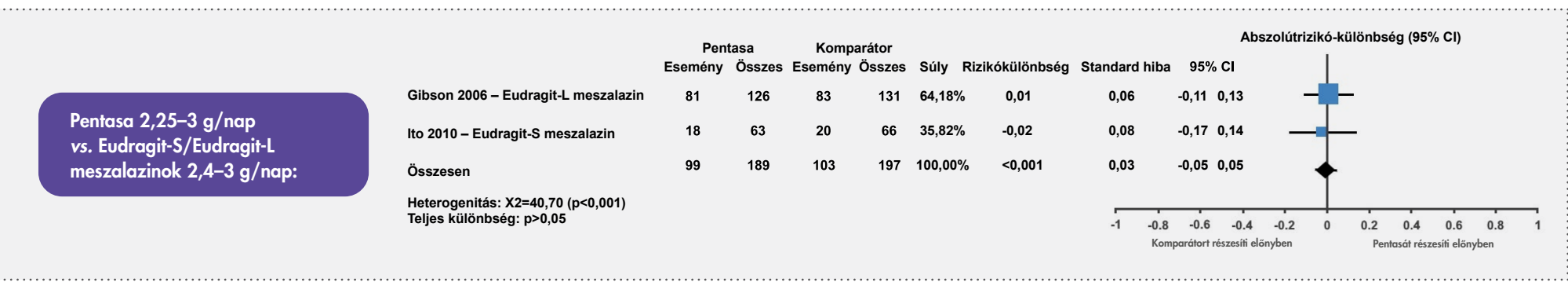
- Nem volt szignifikáns különbség sem az összes AE ráta (p>0,05), sem a súlyos, kezeléssel összefüggő AE ráta (p>0,05) vonatkozásában a Pentasa és a placebo között

AE: nem kívánatos esemény; ARD: abszolútrizikó-különbség
*a remissziódefiníciókhoz használt kimenetek: Trial 000175 (Ferring 2019) = Klinikai és endoszkópos válasz pontszám (CERS); Miner et al. 1995 = klinikai és endoszkópos jellemzők

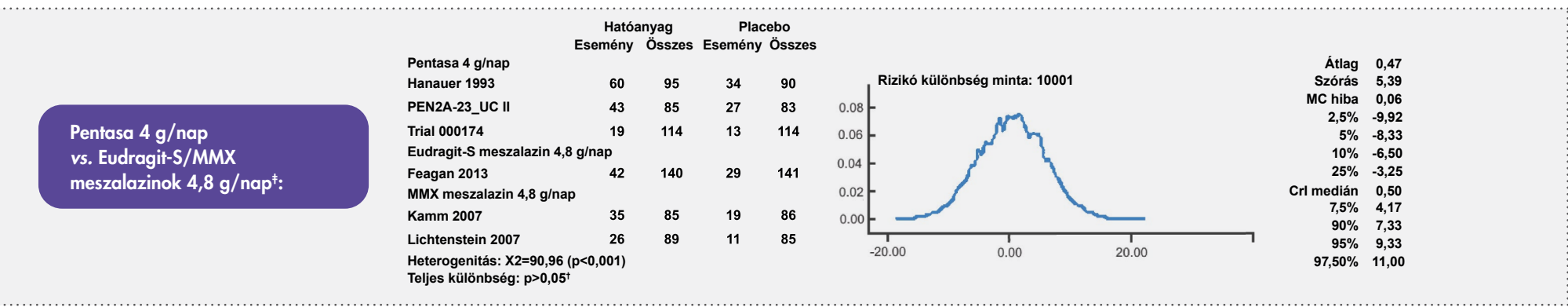
PENTASA® (MESZALAZIN) VERSUS EGYÉB 5-ASA¹

Remisszió indukciója

- A Pentasa hasonló hatásosságú a remisszió* indukciójában, mint az egyéb 5-ASA-k



ARD Pentasa 2,25–3 g/nap vs. Eudragit-S/Eudragit-L meszalazinok: <0,1 % (p>0,05)



Esemény-ráta különbség 100 páciensre vonatkoztatva vs. placebo Pentasa 4 g/nap vs. Eudragit-S/MMX meszalazinok 4,8 g/nap: <0,5 (p>0,05)

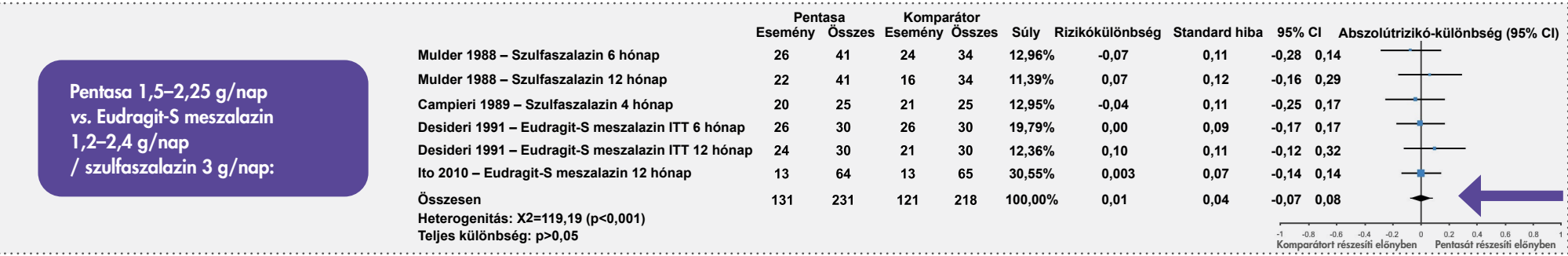
- A 4 g/nap Pentasa nem különbözött szignifikánsan a 4,8 g/nap Eudragit-S/MMX meszalazinoktól a remisszió indukciójában, amennyiben az egyes készítményekkel szemben külön-külön tesztelték

5-ASA: 5-aminosalicilát; ARD: abszolútrizikó-különbség; Cri: megbízhatósági intervallum; MC Error: Monte Carlo-hiba.
* a remissziódefiníciókhoz használt kimenetek (valamennyi 8 hétre vonatkozik, kivéve, ahol másként jelölték): Gibson et al 2006 = Klinikai aktivitás index; Ito et al. 2010, Kamm et al. 2007 és Lichtenstein et al. 2007 = Colitis ulcerosa betegség aktivitás index (UCDAI); Hanauer et al. 1993 és PEN2A-23_UC II (Ferring 1990) = kompozit elemzés (orvos átfogó értékelése, szigmoidoszkópia és biopszia közül egy vagy több tényező); Trial 000174 (Ferring 2019) és Feagan et al. 2013 = klinikai remisszió (0 pontszám a székelési gyakoriságra és a rektális vérzésre, illetve a sürgető székelési kényszer hiánya) a 6. héten. ‡Kamm et al. 2007 & Lichtenstein et al. 2007 a 2020-as Cochrane review-ből 5 fej-fej melletti összehasonlító vizsgálatok hiányában.

PENTASA® (MESZALAZIN) VERSUS EGYÉB 5-ASA¹

Remisszió fenntartása RCT-k adatainak felhasználásával

- A Pentasa hasonló hatásosságú a remisszió* 6–12 hónapon keresztül fenntartásában, mint az egyéb 5-ASA-k

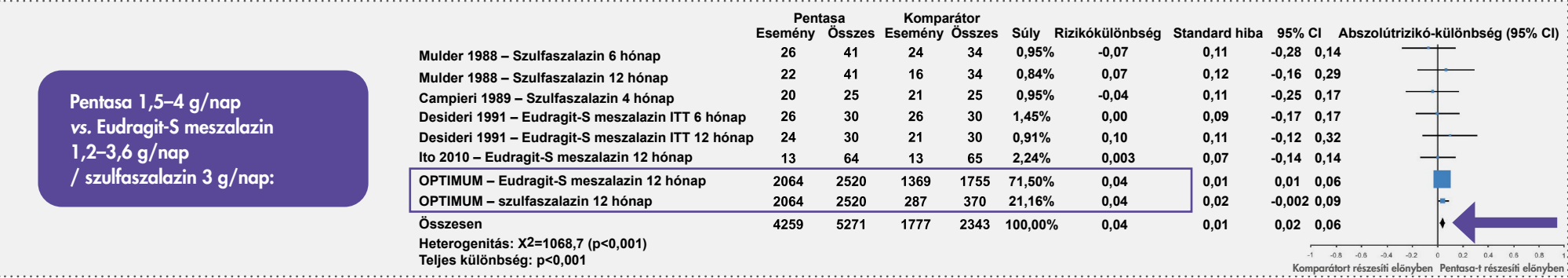


ARD Pentasa vs Eudragit-S meszsalazin/szulfaszalazin: 1% (p>0,05)

- Hasonlóképpen, a Pentasa nem különbözött szignifikánsan az Eudragit-S meszsalazintól a remisszió fenntartásában (p>0,05)

RCT-k és RWE[†] felhasználásával

- Azonban az RWE figyelembevételével a Pentasa szignifikánsan szuperior volt az egyéb 5-ASA-kkal szemben a remisszió* 12 hónapon keresztül fenntartásában



ARD Pentasa vs. Eudragit-S meszsalazin/szulfaszalazin: 4% (p<0,001)

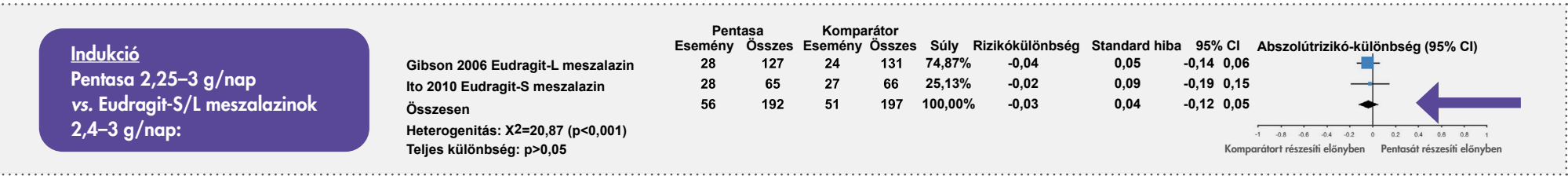
- A Pentasa szignifikánsan szuperior volt a remisszió fenntartásában az Eudragit-S meszsalazinhoz képest (p<0,05)

5-ASA: 5-aminoszalicilát; ARD: abszolútrizikó-különbség; RCT: randomizált elrendezésű, kontrollált vizsgálat; RWE: real-world evidencia. * a remissziódefiniciókhoz használt kimenetek: Desideri et al. 1991 = klinikai és endoszkópos jellemzők; Mulder et al. 1988 és Campieri et al. 1989 = klinikai, endoszkópos és hisztológiai jellemzők; Ito et al 2010 = colitis ulcerosa betegség aktivitás index (UCDAI); OPTIMUM = részleges UCDAI (székelési gyakoriság, véres széklet és orvos átfogó értékelése). † Az OPTIMUM egy valós környezetben (real-life) végzett vizsgálat volt, ahol fenntartó kezelésként leggyakrabban 4 g/nap dózissal Pentasát (a Pentasa-kezelt betegek 20%-a), 3,6 g/nap dózissal Eudragit-S meszsalazint (43%), és 3 g/nap dózissal szulfaszalazint (90%) használtak.

PENTASA® (MESZALAZIN) VERSUS EGYÉB 5-ASA¹

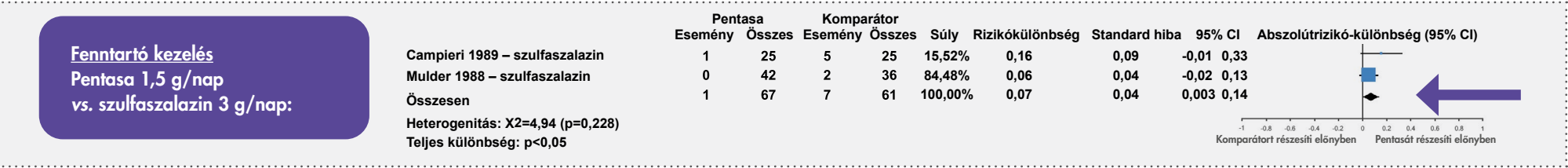
Biztonságosság

- Pentasa esetén a kezeléssel összefüggő AE-ráta az Eudragit-L és Eudragit-S meszsalazinoknál tapasztaltnál hasonló



- Nem volt szignifikáns különbség az összes AE-rátában az Eudragit-L és Eudragit-S meszsalazinokhoz képest (p>0,05)
- Azonban a Pentasa szedését szignifikánsan kevesebben hagyták abba AE miatt, mint a szulfaszalazinét

ARD Pentasa vs szulfaszalazin: 7% (p<0,05)



ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

- A Pentasa **szignifikánsan hatásosabb volt a placebo**nál a remisszió indukciójában (2–4 g/nap) és fenntartásában (1,5–4 g/nap)
 - A Pentasa 4 g/nap szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a teljes vagy a jelentős PGA-javulás szempontjából, a kezelési hibák vonatkozásában, a szigmoidoszkópiás index átlagos javulásában és a biopsziás pontszám javulásában
- A Pentasa **hasonló hatásosságú volt, mint az Eudragit-S, Eudragit-L és MMX meszsalazinok a remisszió indukciójában**, mind alacsonyabb (2,25–3 vs. 2,4–3 g/nap), mind magasabb dózisoknál (4 vs. 4,8 g/nap).

- A Pentasa (1,5–2,25 g/nap) **hasonlóan hatásos volt, mint az Eudragit-S meszsalazin és a szulfaszalazin a remisszió fenntartásában – RCT-adatok alapján**
- RWE** bevonásával a Pentasa **szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a remisszió fenntartásában, mint a szulfaszalazin és az Eudragit-S meszsalazin**
- A Pentasa **biztonságossági profilja a placeboéhoz, illetve az Eudragit-L/Eudragit-S-meszsalazinokéhoz mérhető**
- A Pentasa **szignifikánsan jobban tolerált**, mint a szulfaszalazin

A vizsgálat konzisztens hatásosságot és biztonságosságot igazol az orális Pentasa esetén, mind az aktív UC kezelésében, mind a remisszió fenntartásában

A Pentasa különféle formáinak az elérhetősége lehetővé teszi a kezelőorvos számára azt, hogy individualizálja a kezelést és optimalizálja a dózist az optimális kimenetek céljából

5-ASA: 5-aminoszalicilsav; AE: nem kívánatos esemény; ARD: abszolútrizikó-különbség; PGA: orvos átfogó értékelése; RWE: real world (valós környezetben keletkezett) evidencia; RCT: randomizált elrendezésű, kontrollált vizsgálat; UC: colitis ulcerosa

PENTASA® (MESZALAZIN) GYÓGYSZERFELÍRÁSI INFORMÁCIÓ



PENTASA®

Az aktuális árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

Ez a tájékoztató orvosok és gyógyszerészek számára készült. A Ferring Magyarország Kft. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért! A termékek rendelése előtt a figyelmeztetések, alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók tekintetében olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását!

GYÓGYSZER	Közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatás összege (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	Emelt támogatási összeg (Ft)	Térítési díj emelt támogatás esetén (Ft)	Alkalmazási előírat
PENTASA 1 G RETARD TABLETTA	12.616	3.154	9.462	11.354	1.262	
PENTASA 1 G VÉGBÉLKÚP	14.309	3.577	10.732	12.878	1.431	
PENTASA 1 G VÉGBÉL- SZUSZPENZIÓ	8.474	2.119	6.355	7.627	847	
PENTASA 2 G RETARD GRANULÁTUM	25.445	6.361	19.084	22.901	2.544	
PENTASA 4 G RETARD GRANULÁTUM	25.445	6.361	19.084	22.901	2.544	
PENTASA 500 MG RETARD TABLETTA	10.690	2.673	8.017	9.621	1.069	

REFERENCIÁK

1. Paridaens K, Fullarton JR, Travis SPL. Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Sep 1]. Curr Med Res Opin. 2021;1-10. doi:10.1080/03007995.2021.1968813
2. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohn's Colitis. 2017;11:769–84.
3. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2019;156:748–64.
4. Barberio B, Segal JP, Quraishi MN, et al. Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Crohn's Colitis. 2021;1-13. [cited August 2021] <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab010>.
5. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD000543.
6. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD000544