

Účinnost sublinguální imunoterapie pyly travin (Real life study Zielen 2017)



Jiří NEVRLKA

Poliklinika Zahradníková, BRNO

UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)

Datum vytvoření: 11/2017

Datum expirace: 11/2019

„KONFLIKT ZÁJMŮ“

MUDr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, členem, ani podílníkem farmaceutické společnosti.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od farmaceutických společností: ALK-Abelló, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Stallergenes, TEVA.

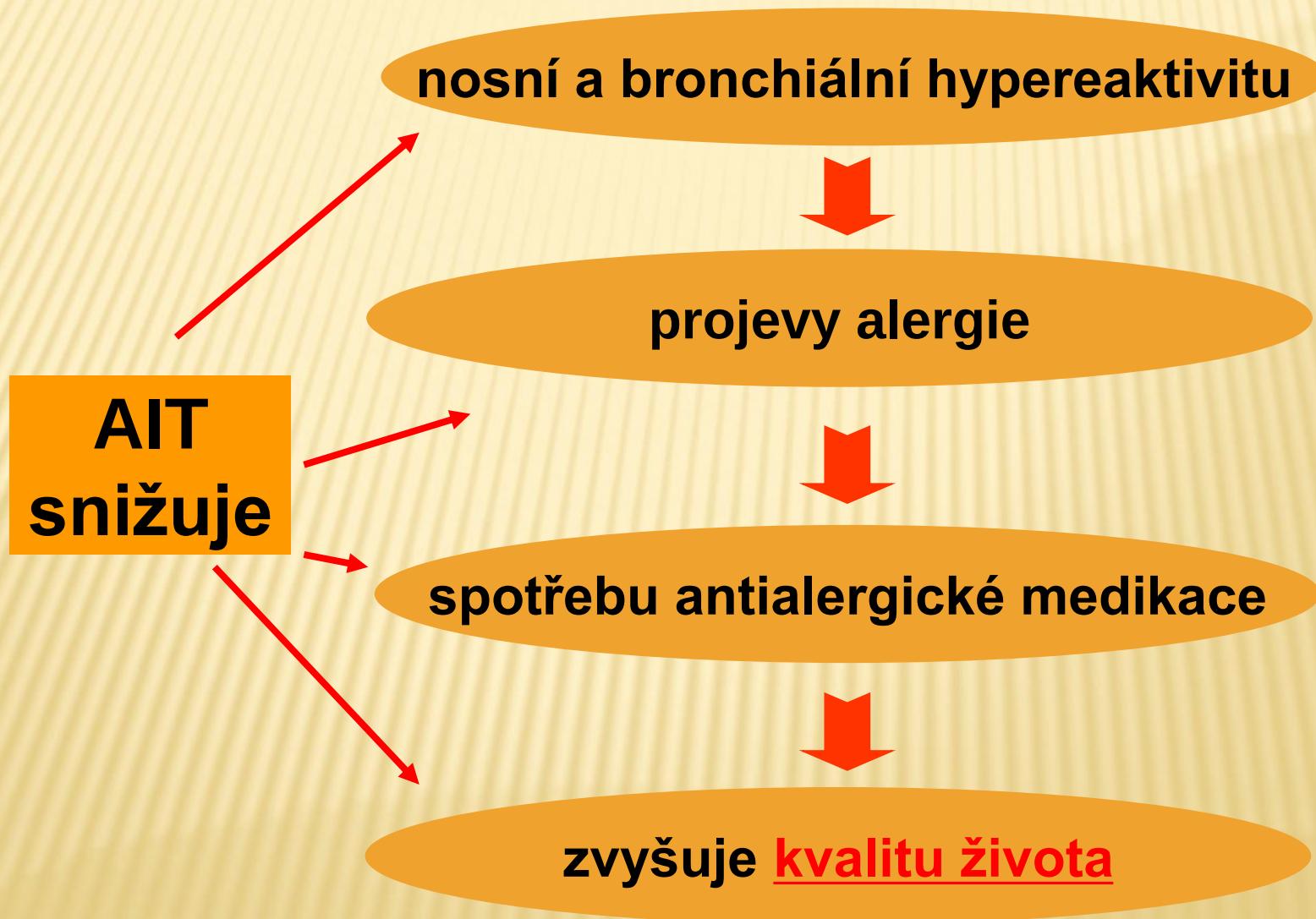
PREZENTACE - OSNOVA

- AIT úvod – léčebné cíle (a Oralair)
 - přetrvávání efektu (a Oralair)
 - prevence rozvoje astmatu (a Oralair)
- AIT – pyly travin v reálné praxi
 - Real life study: Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017; May 31. doi: 10.1111/all.13213



AIT (Oralair) **v léčbě alergie**

AIT – cíl _ léčebný



AIT – cíl _ léčebný (př.Oralair)

Účinnost Oralair (Primární end point /ARTSS, DCS/ vs. Placebo %)

Study Phase	Primary end point	Treatment	Primary analysis set (n)	LS mean	LS mean difference vs placebo		p-value vs placebo†	Ref.
					Absolute point estimate (95% CI)	Relative point estimate (%)		
VO34.04 EU pediatric study I	ARTSS	500 IR (4M)	143	3.74	-1.22 (-1.91, -0.53)	-24.7	0.0006	[45]
		300 IR (4M)	136	3.58	-1.39 (-2.09, -0.69)	-28.2	0.0001	
		100 IR (4M)	142	4.72	-0.26 (-0.95, 0.43)	-5.3	0.4606	
		Placebo	148	4.93				
Základní pro dospělé EU určení dávky v IR/tbl.						DCS -29.6%		
VO56.07A Allergen-exposure chamber study adults I	ARTSS	300 IR	45	4.85	-1.97 (-2.99, -0.94)	-29.3	0.0003	[49]
		Placebo	44	6.87				
Sloučená analýza pro dávku min. 300 IR doložila 28.1% zlepšení (DCS) vůči placebu.								
VO52.06 EU pediatric study III	ARTSS	300 IR (4M)	131	3.25	-1.13 (-1.80, -0.46)	-25.5	0.0010	[50]
		Placebo	135	4.51				
Základní pro děti a dospívající EU						DCS -30%		
VO53.06 [§] Long-term efficacy in adults III	AAdSS	300 IR (4M)	149	3.39	-1.82 (-2.61, -1.02)	-34.9	<0.0001	[28,51]
		300 IR (2M)	147	3.25	-1.96 (-2.76, -1.16)	-37.6	<0.0001	
		Placebo	165	5.21				
Dospělí EU/Canada - dlouhodobé efekty						DCS -16.4 .. -28.3%		
VO61.08 US adult study III	Daily CS [§]	300 IR (4M)	208	0.32	-0.13 (-0.19, -0.06)	-28.2	0.0003	[52]
		Placebo	228	0.45				
Základní pro dospělé USA						DCS -28.2%		

Základní pro dospělé EU
určení dávky v IR/tbl.

DCS -29.6%

Provokační (komora)

Základní pro děti
a dospívající EU

DCS -30%

Dospělí EU/Canada
- dlouhodobé efekty

DCS -16.4 .. -28.3%

Základní pro dospělé USA

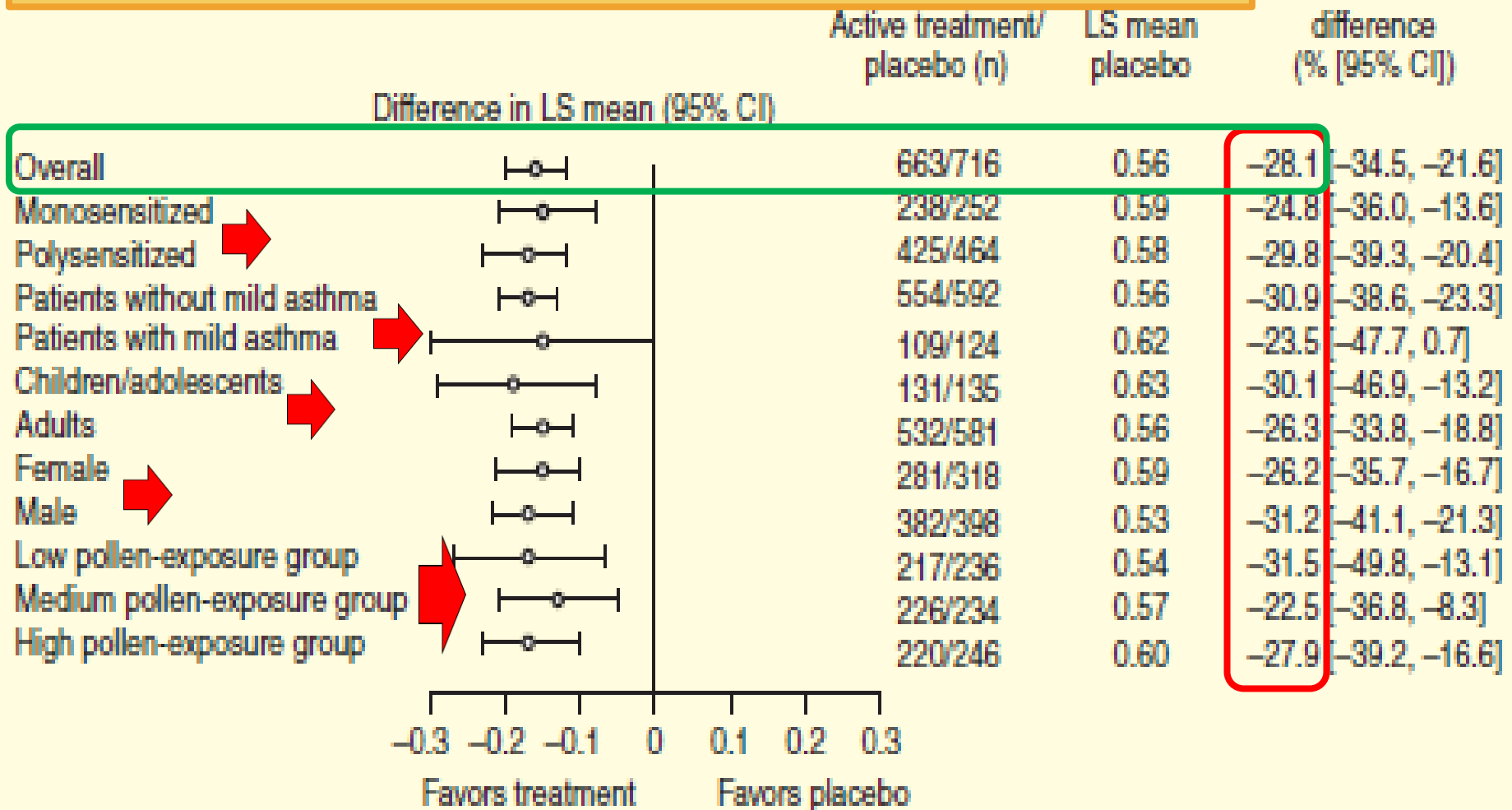
DCS -28.2%

R.K. Zeldin et al. Efficacy of 5-grass pollen extract sublingual tablet in patients with grass pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis assessed by Daily Combined Score: pooled study results. Abstract EAACI June 2014.

AIT – cíl _ léčebný (př.Oralair)

Účinnost Oralair (Sloučená analýza pro dávku min. 300 IU)

- Různě definované skupiny pacientů
- Primární end point /DCS/ vs. Placebo v %



AIT – cíl _ léčebný _ efektivita (př.Oralair)

Metaanalýza studií 2014 (Efekt různých typů léčby pylové alergie)

Symptomatická léčba: 29 publikací
AIT - SLIT : 10 publikací } **21.223 pacientů**

Efektivita léčby: 5 trav SLIT tablety	29,6%
nazální steroidy	23,5%
bojínek SLIT tablety	19,2%
nazální azelastin/flutikazon	17,1%
antihistaminika p.os.	15,0 %
montelukast	6,5%



P.Devillier, JF Dreyfus, P.Demoly, MA Calderón: A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Medicine 2014, 12:71

AIT

v „prevenci“ alergie

AIT - charakteristika

- ✖ **AIT (specifická alergenová imunoterapie) je ..**
- ✖ **Cílem je snížit atopickou reaktivitu organismu na daný alergen(y) zásahem především do regulačních funkcí T lymfocytů _ dochází k „přeladění“ imunitní odpovědi od typu TH2 /atopický/ na TH1 /normální/.**



AIT je kauzální léčbou (je léčbou samé podstaty alergie I. typu jako imunopatologického procesu).

AIT – charakteristika _ kauzální léčba

- **AIT má dlouhotrvající účinnost, efekty AIT přetrvávají i po jejím ukončení.**

Durham SR. et al. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.

Cools M. et al. Allergy 2000; 55:69-73.

- **AIT chrání před progresí patofyziologického pochodu z alergické rýmy do astmatu.**

Jacobsen L. Allergy 1997;52: 914-20.

Moller C. et al. JACI 2002; 109:251-256.

- **AIT je prevencí vývoje od monosenzibilizace k alergenové polyvalentní senzibilizaci.**

Des Roches A. et al. JACI 1997; 99:450-53.

Pajno GB. et al. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-97.

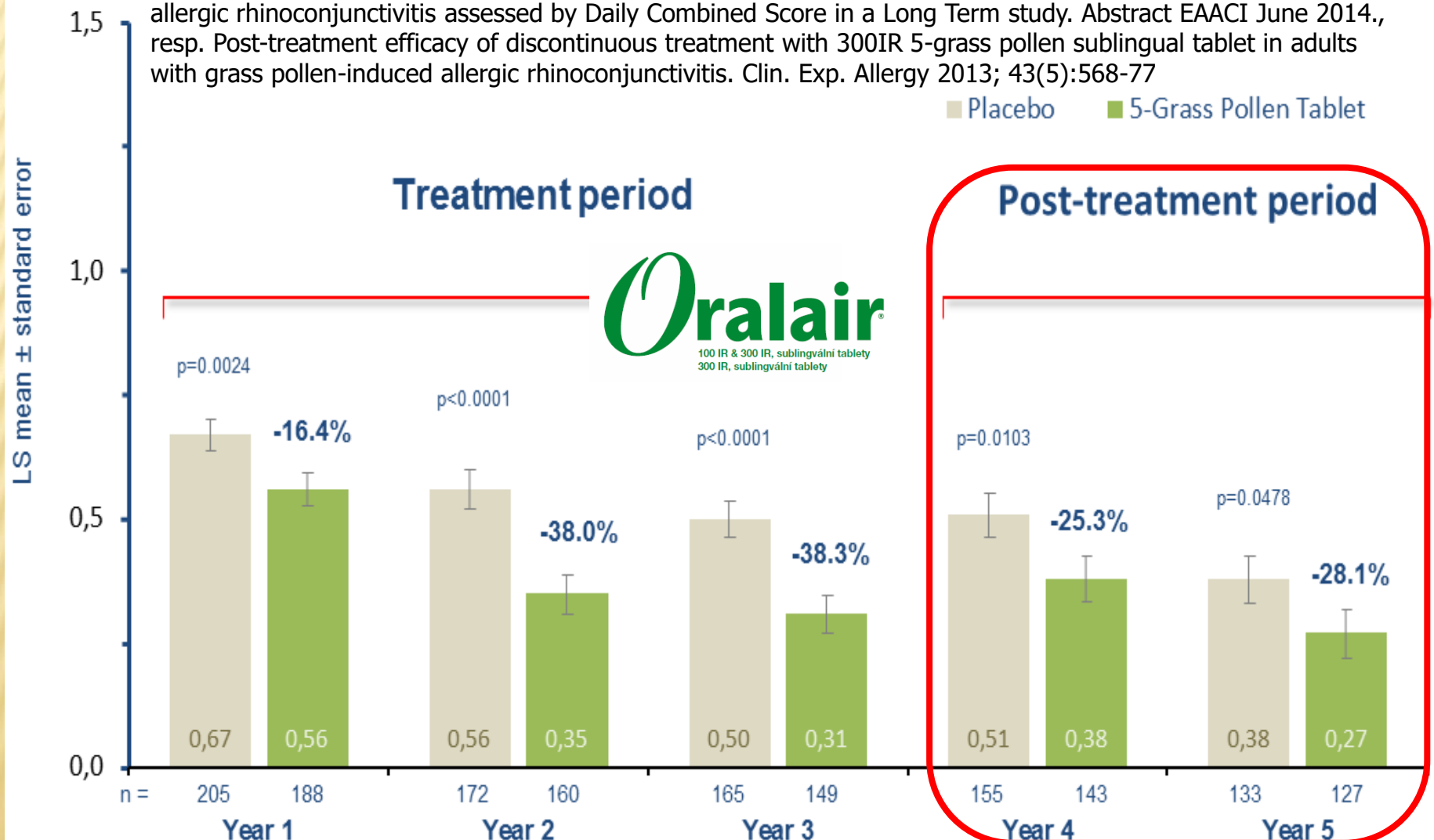
AIT (Oralair) **v „prevenci“ alergie** **..přetrvávání efektu**

*Durham SR. et al. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.
Cools M. et al. Allergy 2000; 55:69-73.*

AIT – přetrvávání efektu (př.Oralair)

Daily Combined Score

* Didier A. et al. Efficacy of 5-grass pollen extract sublingual tablet in patients with grass pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis assessed by Daily Combined Score in a Long Term study. Abstract EAACI June 2014., resp. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin. Exp. Allergy 2013; 43(5):568-77

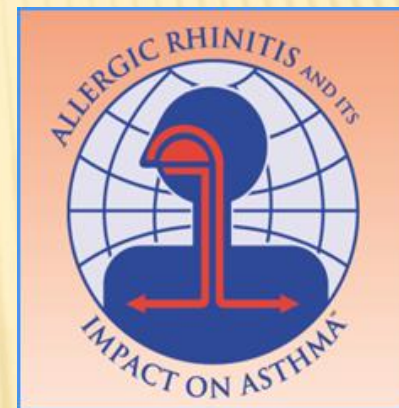


AIT (SLIT traviny) v „prevenci“ alergie ..progrese od AR k AB

*Jacobsen L. Allergy 1997;52: 914-20.
Moller C. et al. JACI 2002; 109:251-256.*

Progrese od AR k AB – charakteristika

**koncept jednotných
dýchacích cest**



Chronický respirační zánětlivý syndrom

Alergická rýma

- u více než 85% astmatiků

Astma bronchiale

- u cca 50% pacientů s AR



Togias A. JACI 2003;111:1171.

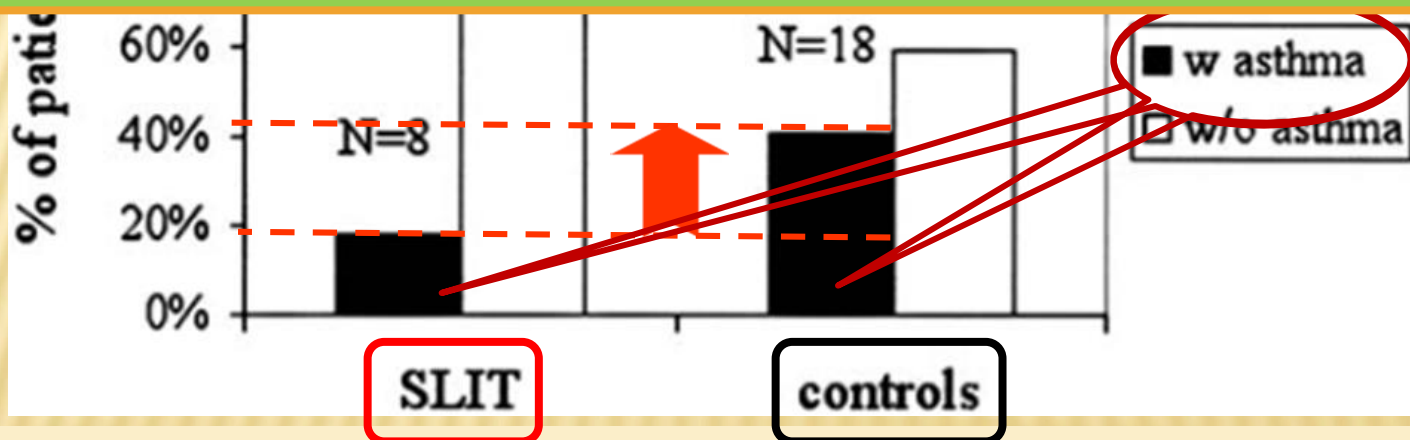
AIT – prevence progrese k AB (př.SLIT traviny)

Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis

* Novembre E. et al. JACI 2004; 114(4): 851-857

Kontroverze:

Metaanalýza: Kristiansen M et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. PAI 2017; 28(1): 18-29.



U dětí (5-14 let) se SAR byl při léčbě pylovou SLIT traviny po dobu 3 let **významně nižší vznik AB** (3,8x nižší riziko).

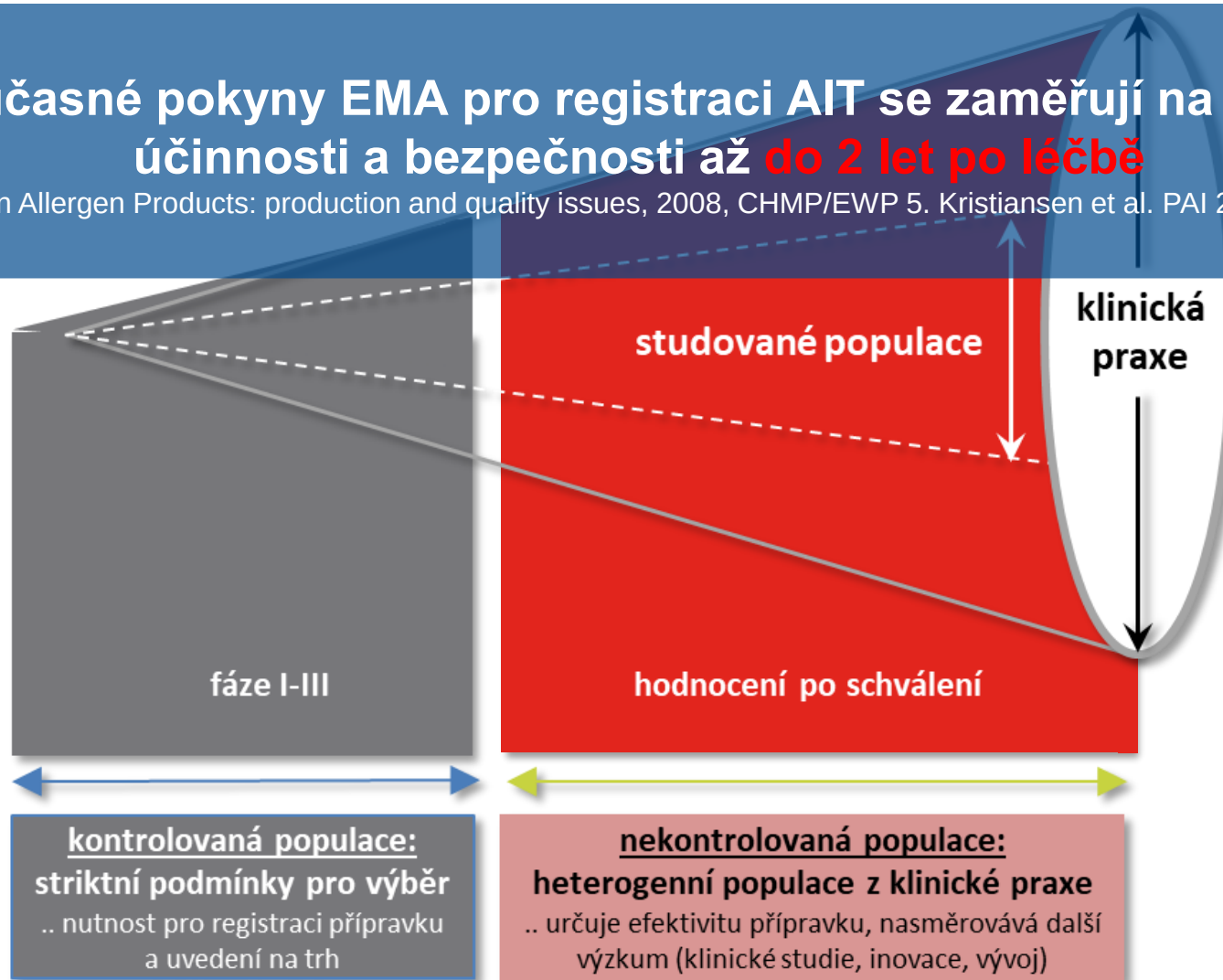
AIT (SLIT traviny) v léčbě a „prevenci“ alergie

..real life (data z praxe)

Real life data (data z praxe) vs. data z klinických hodnocení (studií)

Současné pokyny EMA pro registraci AIT se zaměřují na důkaz
účinnosti a bezpečnosti až **do 2 let po léčbě**

Guideline on Allergen Products: production and quality issues, 2008, CHMP/EWP 5. Kristiansen et al. PAI 2017; 28: 18-29.



Real life data (data z praxe)

SLIT tbl. pyly travin _ BRD

ORIGINAL ARTICLE

Airway Diseases

WILEY **Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY EAACI

Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis

S. Zielen¹ | P. Devillier² | J. Heinrich³ | H. Richter⁴  | U. Wahn⁵



STEFAN ZIELEN
NĚMECKO

Division of Allergology,
Pulmonology and Cystic fibrosis,
Goethe University Hospital,
Frankfurt, Germany



ULRICH WAHN
NĚMECKO

Department for Pediatric
Pneumology and Immunology,
Charité Medical University, Berlin,
Germany



PHILIPPE DEVILLIER
FRANCIE

UPRES EA 220, Hospital Foch,
University Versailles Saint Quentin,
Suresnes, France



JOACHIM HEINRICH
NĚMECKO

German Research Centre for
Environmental Health GmbH,
Institute of Epidemiology,
Neuherberg, Germany

Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- zdroj dat (IMS Health)

- data sbírána z lékáren po celém Německu
- 60% pokrytí všech preskripcí veřejného zdravotního pojištění



Rezept

Dr. med. John Q. Public
General Practitioner
Sample Street
11223 Berlin
00-7954300

Sample Pharmacy, Berlin

Pacientské informace:

- zašifrované č. pojištění
- pohlaví, rok narození

Údaje o preskripci

- specializace lékaře
- datum
- preskripční data (lék, forma, velikost balení)



imshealth™
INTELLIGENCE APPLIED.

Pacienti se SAR těžkou a středně těžkou na pyly travin - 74126 pacientů !!

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- populace (selekce a počty)

**Pacienti se SAR těžkou a středně těžkou na pyly travin
- 74126 pacientů !!**

vstup: SKUPINA SLIT tbl. traviny

.. Rx 5 trav/1 tráva, I/2008-II/2016, n=105,069

KRITÉRIA ZAŘAZENÍ – pacienti:

- ≥ 5 let
- Rx SLIT tbl. traviny poprvé v letech 2009-12, min. 2 sezony, pouze 1 značka
- NE jiný typ AIT
- Min. 2letý (≥ 730 dní) follow-up
- NE pereniální a/nebo těžké astma*
- Rx NKS 365 dnů před nasazením SLIT

LÉČENÁ SKUPINA n=2.851

n = 1.466 [5 trav] / n = 1.385 [1 tráva]

vstup: POPULACE NELÉČENÁ AIT

.. AR těžší = 1 Rx NKS, n=15,552,229

KRITÉRIA ZAŘAZENÍ – pacienti:

- ≥ 5 let
- Rx NKS v měsících 4-8, alespoň 1 rok v letech 2009-12
- Rx standard** min. 1 rok před i po
- NE AIT (pyly travin i jiné)
- NE pereniální a/nebo těžké astma
- Statistická korelace na SLIT skupinu

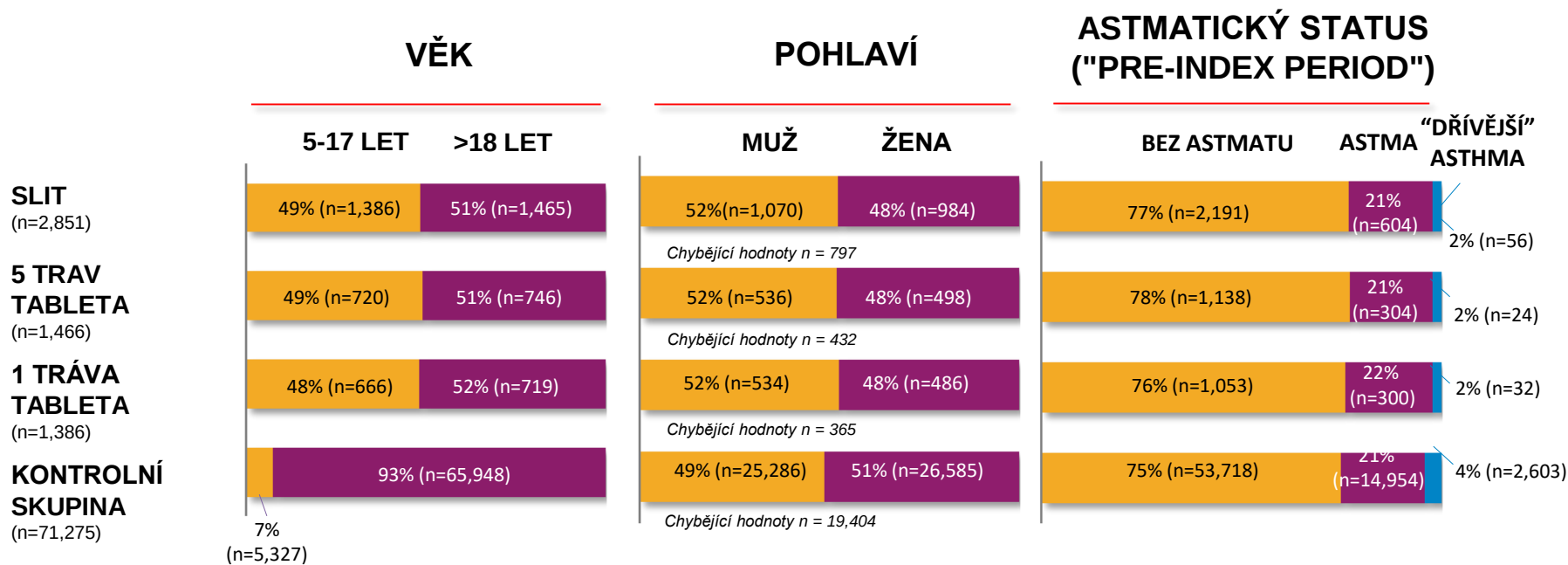
KONTROLNÍ SKUPINA

n=71.275

* Těžké AB = omalizumab, Pereniální AB = Rx 3x IKS.. v jednom roce

** Rx Standard = NKS, H1A tbl./inj., OČNÍ KS(i komb.ATB)

CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ



PROMĚNNÉ JSOU POUŽITY JAKO COVARIÁTY PŘI ADJUSTACI VÝSLEDKŮ

PODOBNÝ ASTMATICKÝ STATUS NAPŘÍČ SKUPINAMI

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- cíle studie

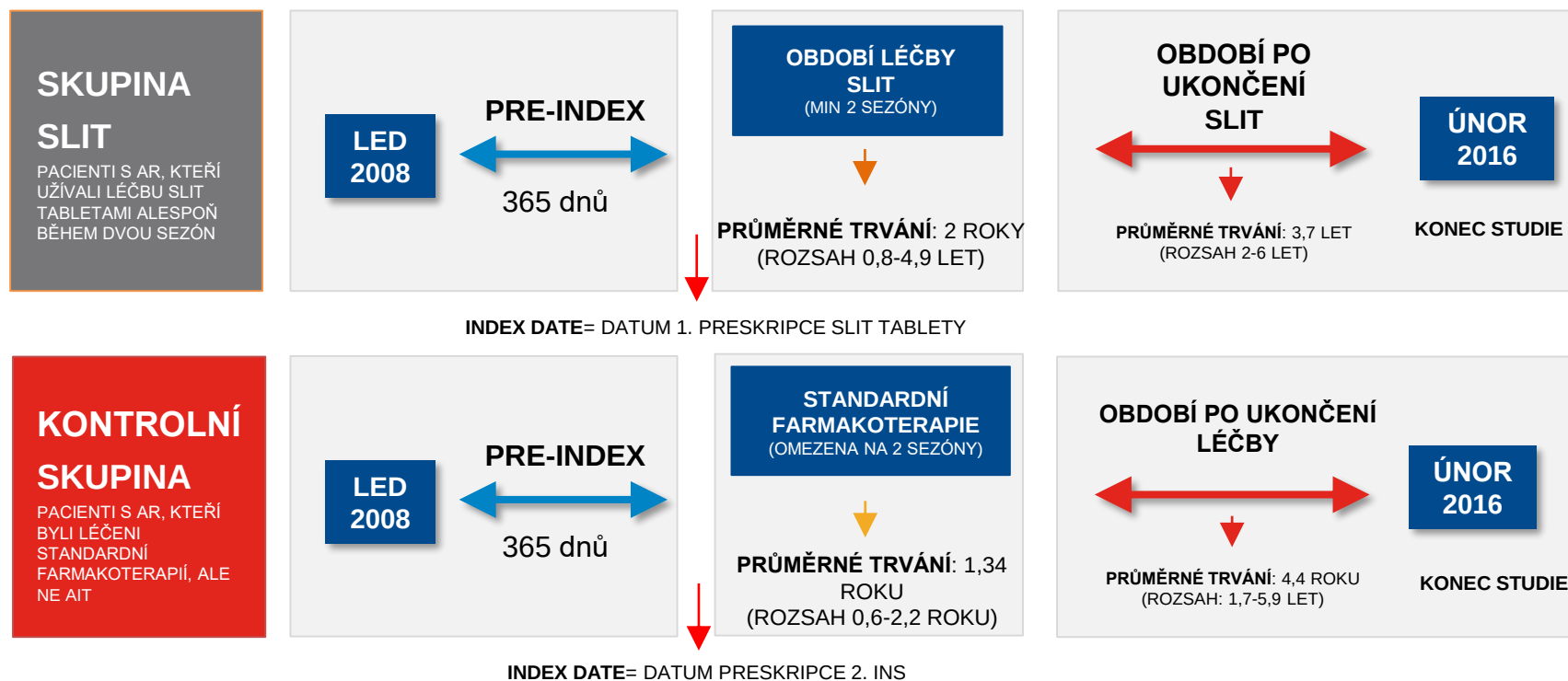
PRIMÁRNÍ CÍL

- Posoudit dopad minimálně dvouleté léčby tabletami SLIT (5 trav a 1 tráva) vůči takto neléčené populaci na **dlouhodobou kontrolu alergické rinitidy** (2 roky a více)

SEKUNDÁRNÍ CÍLE

- Posoudit dopad minimálně dvouleté léčby tabletami SLIT (5 trav a 1 tráva) vůči takto neléčené populaci na :
 - **Výskyt sezonního astmatu** (prevence vzniku)
 - **Rozvoj sezonního astmatu** (prevence zhoršování)

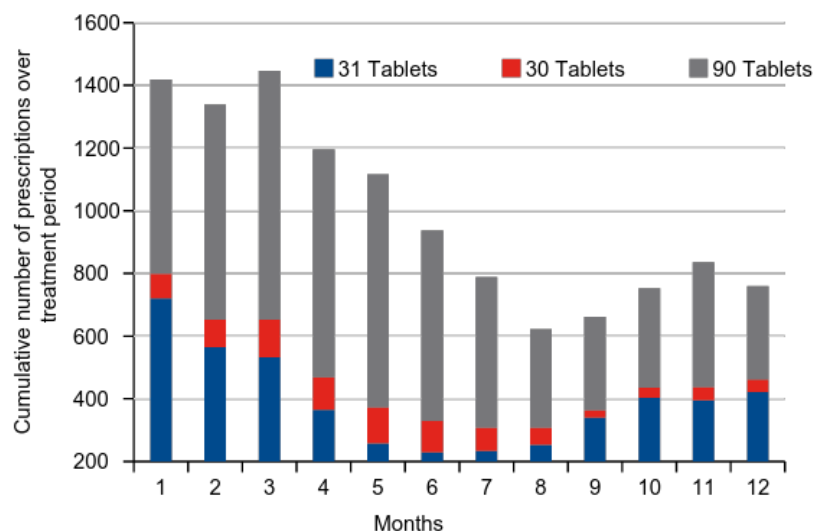
HODNOCENÍ ÚČINNOSTI BĚHEM LÉČBY A PO SKONČENÍ LÉČBY



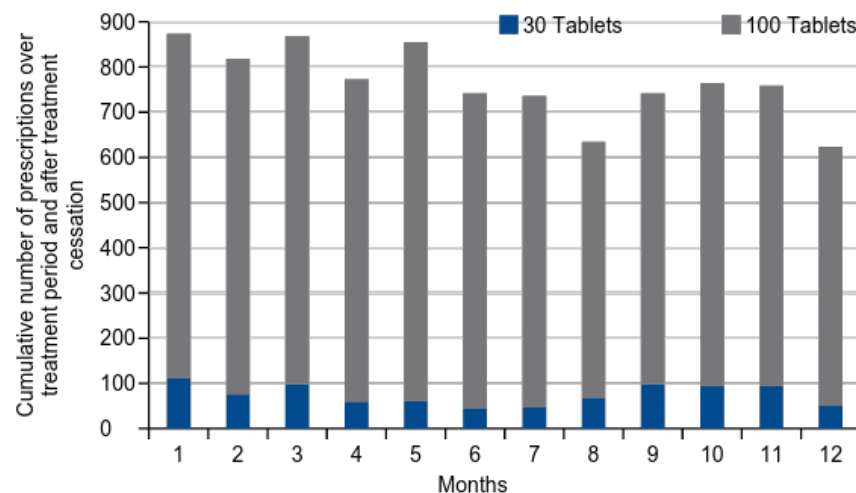
Délka trvání léčby je použita jako covariát při adjustaci výsledků.

ODLIŠNÁ SCHÉMATA DÁVKOVÁNÍ U SLIT TABLET

TABLETA 5 TRAV: PŘEDSEZÓNŇÍ A SEZÓNŇÍ SCHÉMA



TABLETA 1 TRÁVA: CELOROČNÍ SCHÉMA



PRŮMĚRNÁ DOBA TRVÁNÍ LÉČBY 181DNÍ/ROK
165 DNÍ - TABLETA 5 TRAV VS. 198 DNÍ / ROK PRO TABLETU 1 TRÁVA

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- primární cíl (přetrvávání efektu ?)

HODNOCENÍ

změna v počtu preskripcí symptomatik (H1A/KS)

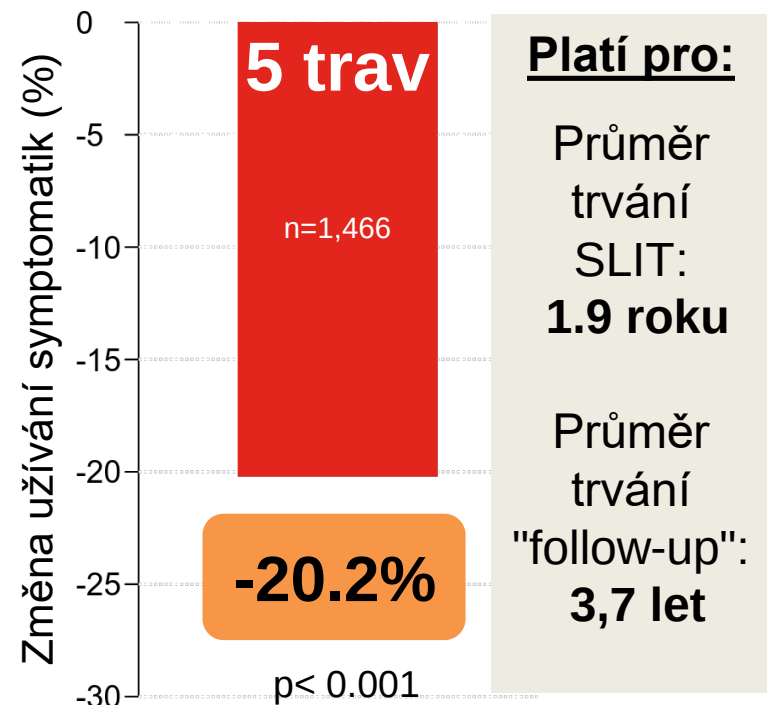
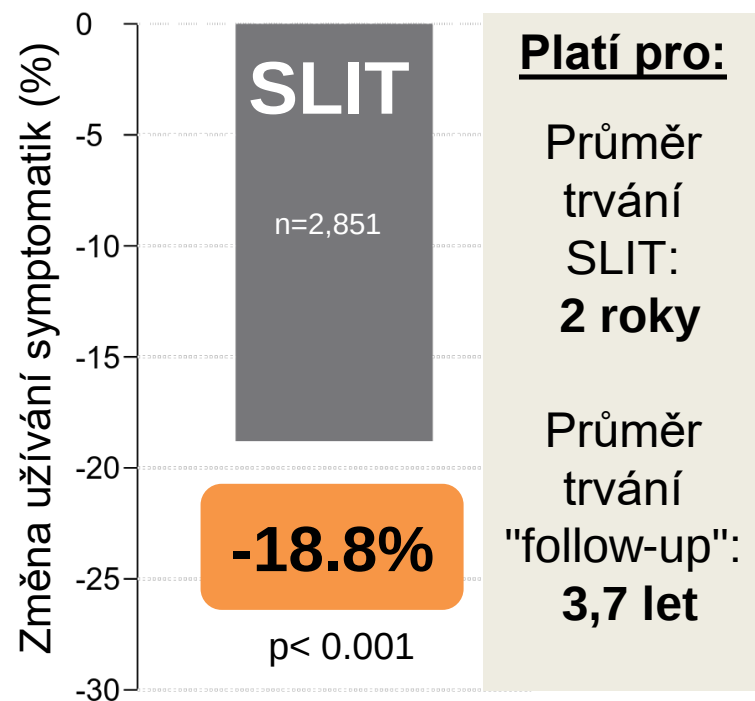
- v období pylové sezony travin (květen – srpen)
- v období až po skončení léčby SLIT tbl. (min. 2 sez.léčba)
- proti kontrolní skupině (standardní farmakoterapii H1A/KS)

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- primární cíl (přetrvávání efektu ?)

Změna vývoje užívání symptomatik (ad SAR traviny..V-VIII)

- ✓ jde o srovnání skupiny SLIT vs. skupina standard.farmakoterapie
- ✓ v době po skončení SLIT tbl. léčby (parametry viz níže)



1. Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213.
2. Wahn U, et al. Treatment with a 300 index of reactivity 5-grass pollen tablet is associated with long-term relief of allergic rhinitis: A retrospective real-life dataset subgroup analysis. 2017. *EEAC 2017*. Poster 1528

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- sekundární cíl (astma prevence ?)

HODNOCENÍ

1) primomanifestace sezonního AB

.. prevence vzniku astmatu ?

2) preskripce antiastmatik u preexistujícího sezonního AB

.. prevence rozvoje (zhoršování) AB ?

- za léčby + v období po skončení léčby SLIT tbl. (min. 2 sez.léčba)
- proti kontrolní skupině (standardní farmakoterapie H1A/KS)

* **ASTMA sezonní:** PATIENTI, KTERÝM BYLO PŘEDEPSÁNO ≥ 2 ks IKS.. (IKS, IKS/LABA, SKS depotní) NEBO SABA V 1 NEBO 2 PO SOBĚ NÁSLEDUJÍCÍCH LETECH (s vyloučením PERENIÁLNÍHO a TĚŽKÉHO ASTMATu viz)

** **PRESKIPCE ANTIASMTATIK:** SABA, IKS, IKS+SABA, SYSTÉMOVÉ KS, INHALOVANÉ LABA, ORÁLNÍ/SYSTÉMOVÉ METHYLXANTHINY A ORÁLNÍ ANTAGONISTÉ LEUKOTRIENU

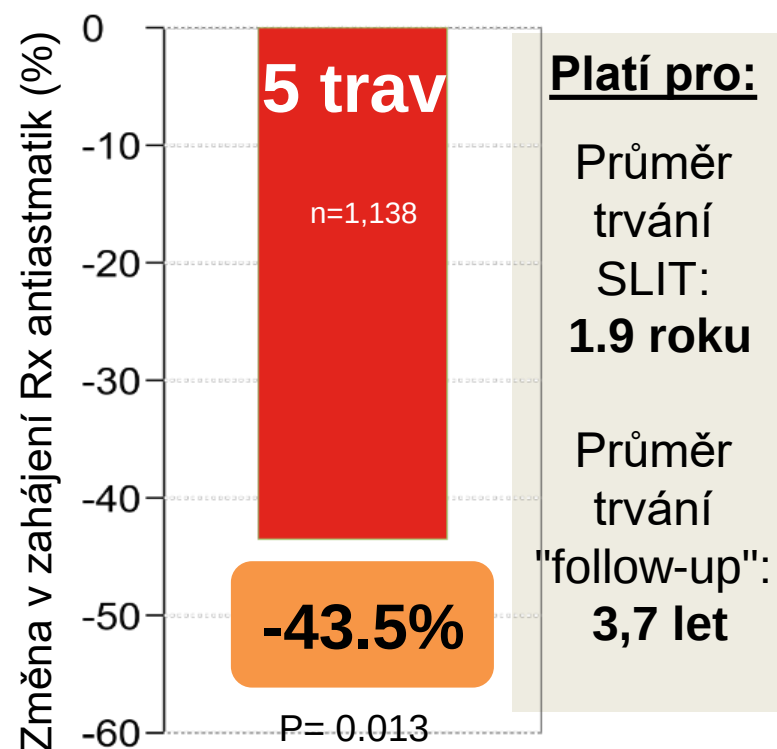
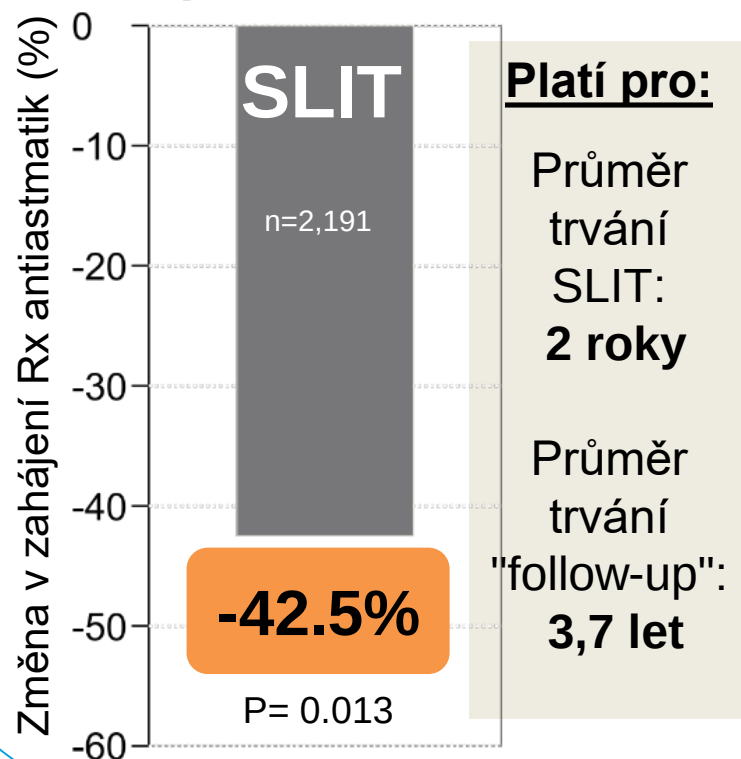
Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- sekundární cíl (prevence vzniku AB ?)

Změna v zahájení preskripce antiastmatik (SABA, IKS,..)

- ✓ jde o srovnání skupiny SLIT vs. skupina standard.farmakoterapie
- ✓ v době po skončení SLIT tbl. léčby (parametry viz níže)



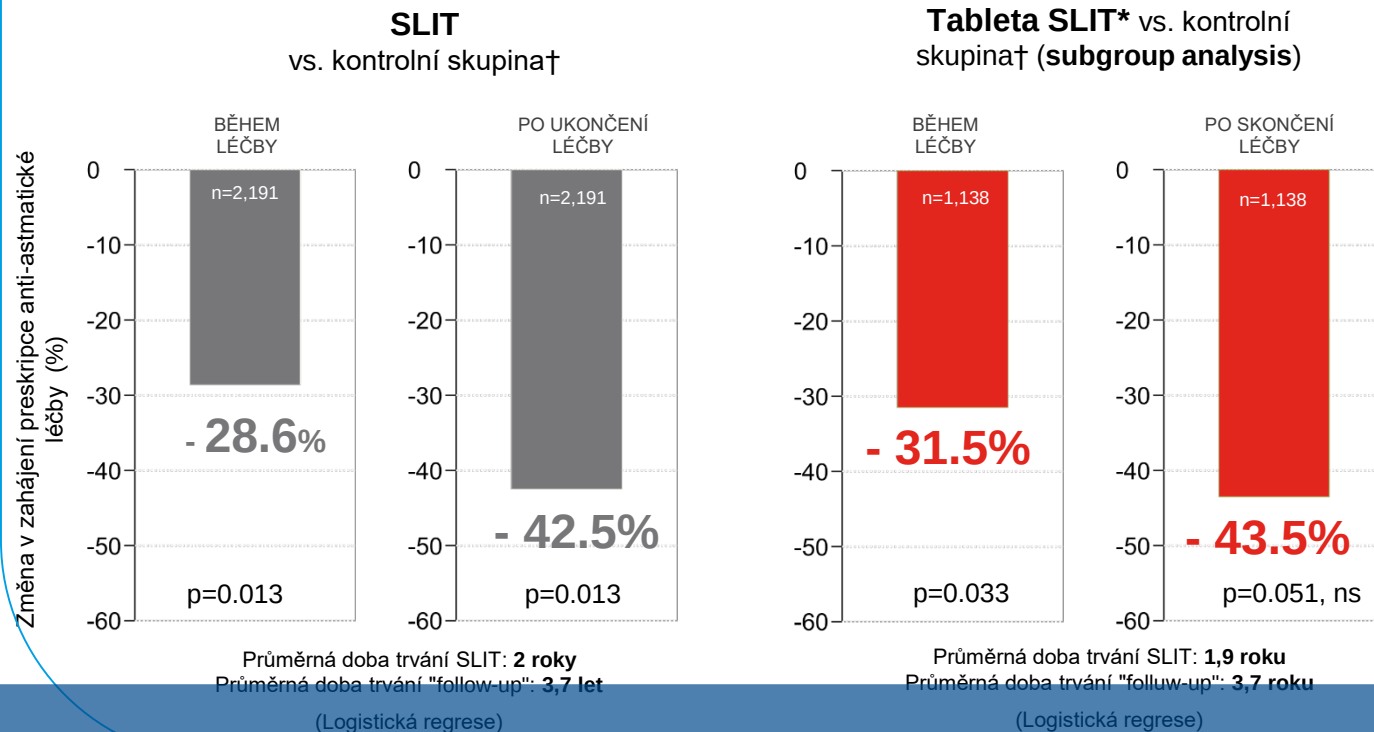
1. Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213.

2. Devillier P, et al. A treatment with 300 IR 5-grass pollen tablet is associated with a reduction of asthma onset and a reduction of its progression. *EAACI 2017*. Poster 1534.

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- sekundární cíl (prevence vzniku AB ?)

Změna v zahájení preskripce anti-astmatických léků*
u skupiny pacientů s AR léčenou SLIT^{1,2} nebo tabletou 5 trav²



LÉČBA ALERGICKÉ RINITIDY POMOCÍ SLIT MŮŽE ZABRÁNIT ZAHÁJENÍ ANTI-ASTMATICKÉ LÉČBY V KLINICKÉ PRAXI

Doba do první preskripce anti-astmatické léčby

*První preskripce SABA nebo IKS.

†Pacienti v kontrolní skupině (n=53,718) užívali standardní farmakoterapii, ale ne SLIT.

1. Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213.

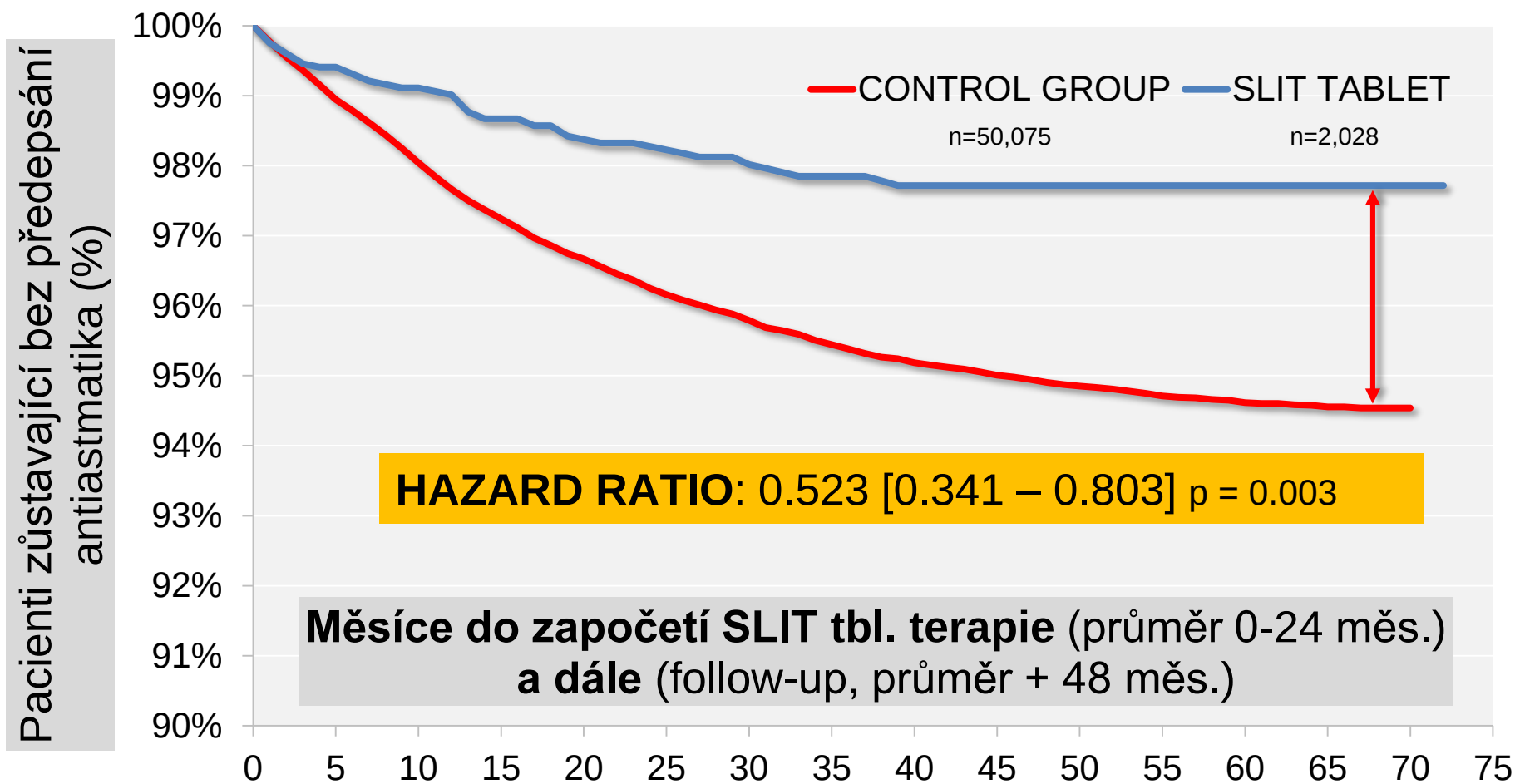
2. Devillier P, et al. A treatment with 300 IR 5-grass pollen tablet is associated with a reduction of asthma onset and a reduction of its progression. *EAACI 2017*. Poster 1534.

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- sekundární cíl (prevence vzniku AB ?)

Doba k první preskripci antiastmatika (SABA, IKS,..)

- ✓ jde o srovnání skupiny SLIT vs. skupina standard.farmakoterapie

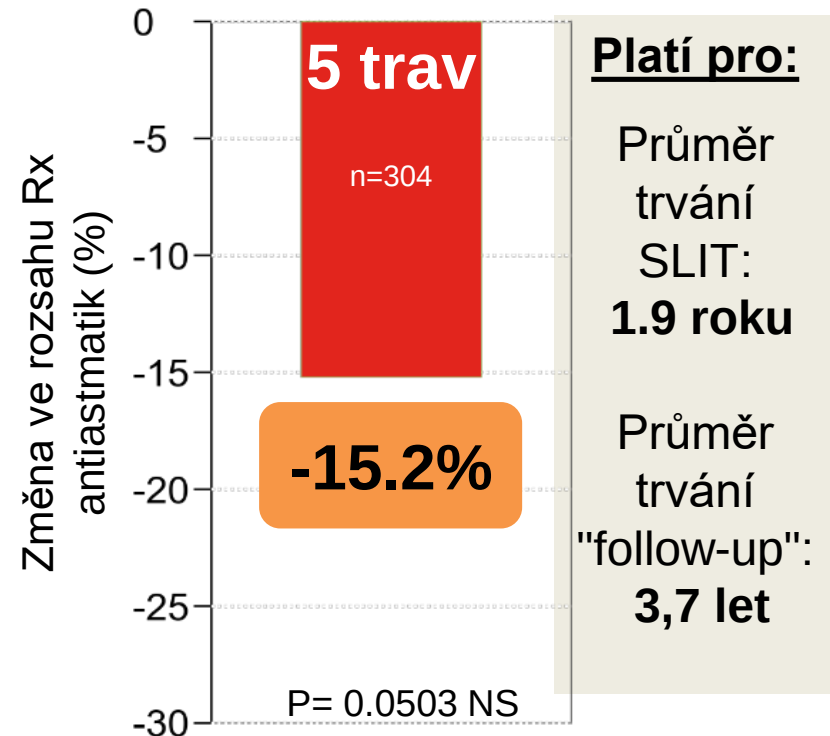
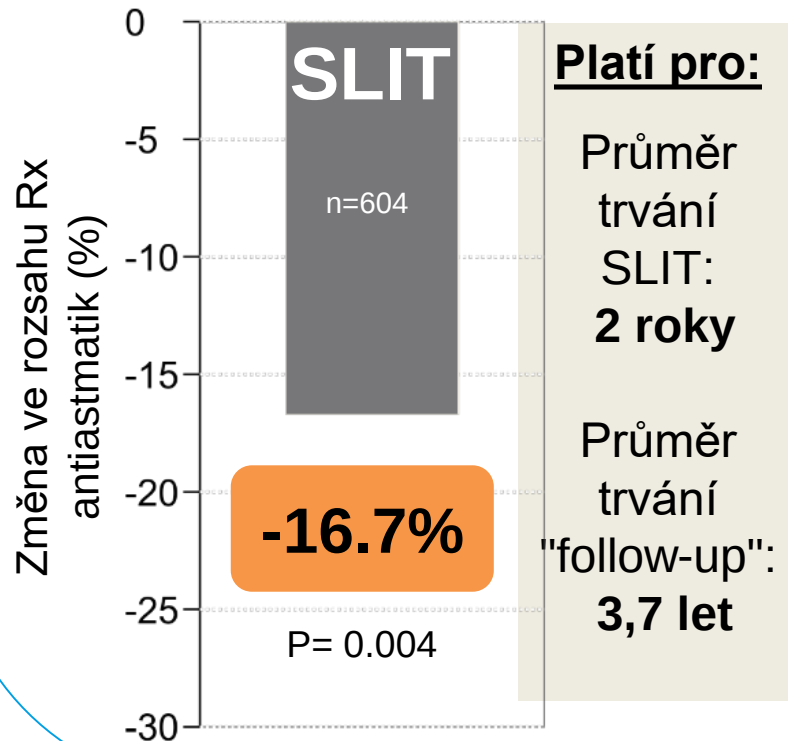


Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- sekundární cíl (prevence rozvoje AB ?)

Změna v rozsahu preskripce antiastmatik (SABA, IKS,..)

- ✓ jde o srovnání skupiny SLIT vs. skupina standard.farmakoterapie
- ✓ v době po skončení SLIT tbl. léčby (parametry viz níže)



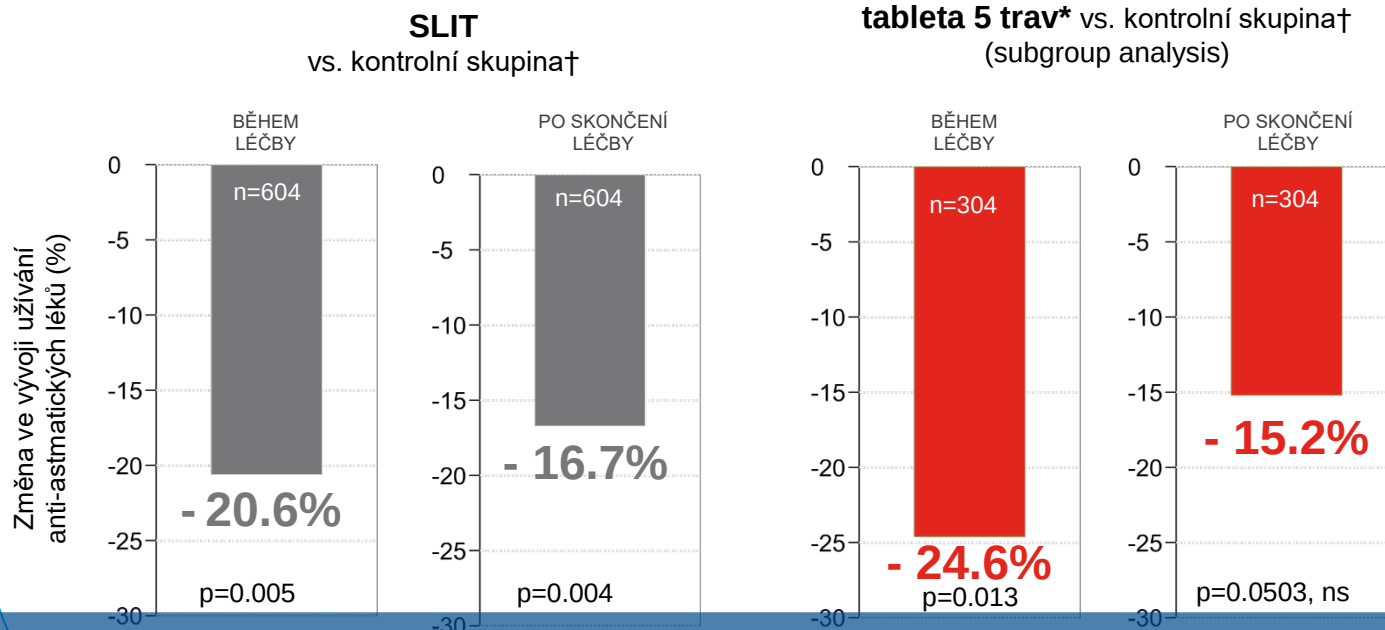
1. Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213.

2. Devillier P, et al. A treatment with 300 IR 5-grass pollen tablet is associated with a reduction of asthma onset and a reduction of its progression. *EAACI 2017*. Poster 1534.

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- sekundární cíl (prevence rozvoje AB ?)

Změna ve vývoji užívání anti-astmatických léků* u pacientů s AR léčených SLIT^{1,2} nebo tabletou 5 trav² (během léčby a po skončení léčby)



LÉČBA ALERGICKÉ RINITIDY POMOCÍ SLIT MUŽE SNÍŽIT MNOŽSTVÍ ANTI-ASTMATICÝCH LÉKŮ V KLINICKÉ PRAXI

Průměrná doba trvání SLIT: 2 roky
(Lineární regrese)

Průměrná doba trvání SLIT: 1,9 let
(Lineární regrese)

*Změna v užívání medikace (orální/systémové AH, oční KS, NKS, oční KS/antibiotika), ke které došlo 1 měsíc před nebo během pylové sezóny v Německu (květen - srpen). Alespň 2 sezóny léčby.

†Pacienti v kontrolní skupině (n=14,954) byli léčeni standardní farmakoterapií, ale ne SLIT.

1. Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213.

2. Devillier P, et al. A treatment with 300 IR 5-grass pollen tablet is associated with a reduction of asthma onset and a reduction of its progression. *EAACI 2017*. Poster 1534.

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin

- výpovědní hodnota dat

SILNÉ STRÁNKY

- Odráží klinickou praxi a užívání SLIT
- Velké kohorta
- Srovnání SLIT vs. standardní péče
- Dlouhodobá data umožňující "follow-up" pacientů
- Data dostupná za 6 let, což umožňuje stanovení dlouhodobé účinnosti

OMEZENÍ

- Klinická informace odvozené nepřímo*
- Pouze léky na předpis

* od preskripčních dat anti-alergických a anti-astmatických léků

Real life BRD - SLIT tbl. pyly travin - závěr

TABLETY SLIT VÝZNAMNĚ:

- ↑ Kontrolu AR i po skončení léčby
- ↓ Riziko vzniku AB astmatu
- ↑ Kontrola astmatu

TABLETY 5 TRAV VÝZNAMNĚ:

- ↑ Kontrolu AR i po skončení léčby
- ↓ Riziko vzniku AB astmatu
- ↑ Kontrola astmatu

Real Life

důkazy pro
dlouhodobé
a
preventivní
účinky

**SLIT tablet s
pyly trav
(vč. 5 trav)**

**Děkuji za
pozornost 😊**