
TEZĂ DE DOCTORAT

Studii privind siguranța și utilizarea csDMARDs în tratamentul unor afecțiuni reumatice autoimune

Doctorand **Laura-Alexandra Anghel**

Conducător de doctorat Prof.Dr. **Radu Oprean**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Studii de utilizare și siguranță	19
1.1. Studii de utilizare a medicamentelor	20
1.1.1. Definiții	21
1.1.2. Utilitatea și obiective	21
1.2. Studii de siguranță a medicamentelor	22
1.2.1. Managementul semnalelor de siguranță	23
2. Afecțiuni reumatice autoimune	25
2.1. Poliartrita reumatoidă	25
2.1.1. Epidemiologie	25
2.1.2. Etiologie și patogeneză	25
2.1.3. Manifestări clinice	26
2.2. Spondiloartropatii	27
2.2.1. Spondilita anchilozantă	27
2.2.1.1. Epidemiologie	27
2.2.1.2. Etiologie și patogeneză	28
2.2.1.3. Manifestări clinice	28
2.2.2. Artrita psoriazică	28
2.2.2.1. Epidemiologie	28
2.2.2.2. Etiologie și patogeneză	29
2.2.2.3. Manifestări clinice	29
2.3. Lupusul eritematos sistemic	29
2.3.1. Epidemiologie	29
2.3.2. Etiologie și patogeneză	29
2.3.3. Manifestări clinice	30
3. Tratamentul farmacologic și aderența la tratament a pacienților cu afecțiuni reumatice autoimune	31
3.1. Tratamentul farmacologic al afecțiunilor reumatice autoimune	31
3.2. Aderența la tratament	35
3.2.1. Nivelul de aderență la tratament în afecțiunile reumatice	36

autoimune

3.2.2. Factori ce influențează aderența la tratament în
afecțiunile reumatice autoimune 37

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective 41

**2. Studiul 1 - Tendințe de prescriere a medicamentelor
convenționale sintetice antireumatice care modifică boala
(csDMARD) la pacienții cu afecțiuni reumatice autoimune din
România** 43

2.1. Introducere 43

2.2. Obiective 44

2.3. Materiale și metodă 44

2.4. Rezultate 45

2.4.1. Tendințe de prescriere 45

2.4.2. Modificări de prescriere 47

2.4.3. Costurile prescripțiilor 49

2.5. Discuții 50

2.5.1. Tendințe de prescriere 50

2.5.2. Modificări de prescriere 52

2.5.3. Costurile prescripțiilor 53

2.6. Concluzii 55

**3. Studiul 2 - Caracterizarea profilului general de siguranță al
medicamentelor convenționale sintetice antireumatice care
modifică boala (csDMARD)- un studiu in baza de date Europeană
EudraVigilance** 57

3.1. Introducere 57

3.2. Obiective 60

3.3. Materiale și metodă 61

3.4. Rezultate 63

3.4.1. Reacții adverse suspectate (SOC) 63

3.4.2. Semnale de siguranță 67

3.5. Discuții 73

3.5.1. Reacții adverse suspectate (SOC) 76

3.5.2. Semnale de siguranță 78

3.6. Concluzii 86

**4. Studiul 3- Percepția asupra tratamentului și aderența la
tratament a pacienților cu afecțiune reumatice autoimune** 87

4.1. Introducere 87

4.2. Obiective	89
4.3. Materiale și metodă	89
4.4. Rezultate	90
4.4.1. Aderența la tratament	90
4.4.2. Percepția pacienților asupra tratamentului	91
4.5. Discuții	96
4.5.1. Aderența la tratament	96
4.5.2. Percepția pacienților asupra tratamentului	97
4.6. Concluzii	100
5. Concluzii generale (sinteză)	101
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	103
REFERINȚE	104
ANEXE	121

CUVINTE CHEIE: farmacovigilență, utilizarea medicamentelor, siguranța medicamentelor, aderența la tratament, csDMARDs, afecțiuni reumatice autoimune

INTRODUCERE

Tratamentul medicamentos reprezintă o parte importantă în asigurarea unui nivel optim de îngrijire și are un impact major asupra sănătății pacienților. Studii de eficacitate și siguranță sunt efectuate înainte de aprobarea autorizației de punere pe piață pentru toate medicamentele. Aceste studii, cu limitările lor bine cunoscute (criterii stricte de includere, dimensiuni relativ mici ale eșantionului studiat, precum și durata limitată), reprezintă baza practicii clinice. Cu toate acestea, în practica clinică, terapia medicamentoasă poate fi influențată de o varietate de factori, precum: variabilitate în prescrierea medicamentelor, aderența la tratament, polimedicație și reacțiile adverse (RA) la medicamente.

Farmacovigilența (FV) a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca fiind știința și activitățile legate de detectarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea reacțiilor adverse sau a altor probleme legate de utilizarea medicamentelor. Profilurile de siguranță ale medicamentelor se conturează în timp, deoarece, la momentul autorizării, deținătorul autorizației de introducere pe piață (DAPP) dispune de o cantitate limitată de informație privind siguranța. Studiile de utilizare completează datele obținute din studiile clinice pre-autorizare și reflectă evoluția abordării terapeutice în anumite regiuni, țări, pe o anumită perioadă de timp. Modele de utilizare a medicamentelor și implicațiile economice ale consumului acestora pot contribui cu

noi informații care nu sunt disponibile în studiile pre-marketing. Datorită complexității lor, studiile de utilizare necesită expertiză într-o gamă variată de metodologii de cercetare.

Lucrarea de față a urmărit aplicarea unor diferite metode de cercetare la o clasă de medicamente- medicamente convenționale sintetice antireumatice care modifică boala (csDMARD), utilizate pe scară largă în tratamentul unor boli reumatice autoimune, cu scopul de a caracteriza gradul de utilizare (mod de utilizare, tendințe, aderență la tratament și atitudinea pacienților față de tratamentul medicamentos și medicamente în general) și pentru a descrie aspecte legate de siguranța acestora.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1-Tendințe de prescriere a medicamentelor convenționale sintetice antireumatice care modifică boala (csDMARD) la pacienții cu afecțiuni reumatice autoimune din România

Introducere

În diferite afecțiuni reumatice autoimune, medicamentele convenționale sintetice antireumatice care modifică boala (csDMARD) reprezintă baza tratamentului farmacologic. Variațiile în modul de utilizare și eventuale diferențe în prescrierea acestora necesită studii suplimentare. Având în vedere că date exacte despre gradul de utilizare al csDMARDs sunt puține în România, acest studiu va adăuga informații relevante în acest domeniu.

Obiective

Scopul acestui studiu a fost de a examina și de a compara variațiile regionale (mod de utilizare, tendințe) în prescrierea csDMARD și de a oferi estimări ale costurilor acestor terapii.

Materiale și metodă

Am efectuat un studiu observațional retrospectiv utilizând baza de date a unei rețele de farmacii comunitare, analizând datele de pe o perioadă de patru ani (1 ianuarie 2011 - 31 decembrie 2014). Toate prescripțiile din baza de date au fost incluse. Șapte csDMARDs [azathioprina (AZA), sulfasalazina (SSZ), hidroxiclorochina (HCQ), leflunomida (LEF), metotrexatul (MTX), metilprednisolona (MET) și ciclosporina (CYC) se eliberează de către farmaciile cu circuit deschis pe bază de prescripție medicală cu reținere în farmacie (P-RF) și sunt rambursate prin Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) din România. Utilizând codurile specifice pentru fiecare afecțiune-poliartrita reumatoidă (PR), spondilita anchilozantă (SA), lupusul eritematos sistemic (LES) și artrita psoriazică (AP) și cei șapte compuși menționați am determinat prevalența fiecărui csDMARD utilizat ca monoterapie și terapie combinată.

Rezultate

Din numărul total de prescripții analizate (n = 486,700), 5,375 (1.10%) au inclus csDMARD. Dintre acestea, cel mai prescris csDMARD a fost LEF (1,971, 30.14%), urmat de MTX (1,624, 24.84%) și SSZ (1,221, 18.67%). Prescrierea csDMARD ca monoterapie, a fost frecvent întâlnită pentru SA (99.48%), urmată de PR și AP (76.9%) și LES (71.1%), în timp ce terapia combinată a fost recomandată pentru pacienții cu LES (100, 28.90%), PR și AP (1.070, 23.10%). Unele dintre cele mai comune asocieri de csDMARD au fost HCQ-LEF (277, 26.13%), SSZ-LEF (191, 18.01%), LEF-MET (116, 10.94%) și HCQ-MTX (115, 10.84%). Jumătate (2,784, 51.8%) din prescripțiile csDMARD au fost pentru pacienții vârstnici pensionați, în timp ce aproape un sfert (1,288, 23.96%) pentru pacienții cu handicap. În general, 95% din costurile pentru prescrierea de medicamente au fost pentru PR și AP. Pentru întreaga perioadă de studiu, a fost observată o creștere semnificativă a costurilor csDMARD.

Concluzii

În acest studiu, compusul cel mai prescris în tratamentul bolilor reumatice autoimune a fost LEF, urmat îndeaproape de MTX. Monoterapia a fost preferată în majoritatea prescripțiilor analizate, și în principal în tratamentul SA, în timp ce tratamentul combinat a fost prescris mai des la pacienții cu LES. Deficitul de MTX de pe piața farmaceutică din România a avut un impact direct asupra prescrierii csDMARD-urilor în cele patru boli reumatice autoimune în perioada 2011-2014. Acest lucru a determinat un model unic de prescriere, caracterizat de o creștere a prescripțiilor cu LEF și SSZ, care nu se regăsește în alte studii. În consecință, în această perioadă nu au putut fi urmate în mod corespunzător recomandările internaționale privind gestionarea tratamentului.

De asemenea, s-a înregistrat o creștere semnificativă a costurilor prescripțiilor csDMARD, aproape jumătate din suma totală reprezentând costurile asociate MTX.

Studiul 2–Caracterizarea profilului general de siguranță al medicamentelor antireumatice convenționale sintetice care modifică boala (csDMARD) - un studiu în baza de date Europeană EudraVigilance

Introducere

EudraVigilance (EV) este un sistem conceput special pentru colectarea rapoartelor despre reacțiile adverse suspectate, fiind dezvoltat și întreținut de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA). Informațiile colectate în EV pot fi folosite pentru a evalua beneficiile și riscurile asociate utilizării medicamentelor și pentru a monitoriza siguranța acestora după autorizarea în Spațiul Economic European (SEE). Evaluarea semnalelor de siguranță reprezintă o parte importantă a activităților de farmacovigilență și are un rol fundamental în asigurarea profilului beneficiu-risc al oricărui medicament.

Obiective

Cele două obiective principale ale acestui studiu au fost: caracterizarea reacțiilor adverse ale csDMARD înregistrate în EV; și de a furniza o analiză descriptivă a semnalelor de siguranță ale csDMARD confirmate de către Comitetul pentru evaluare a riscurii în materie de farmacovigilență (PRAC).

Materiale și metodă

Am efectuat o analiză retrospectivă a tuturor rapoartelor de reacții adverse pentru șapte csDMARD (AZA, CYC, HCQ, LEF, SSZ, MTX, MET) înregistrate în EV până în luna august 2018. Am utilizat informațiile disponibile în rapoartele individuale de siguranță (ICSR). Informațiile cumulative referitoare la reacțiile adverse suspectate sunt disponibile direct de pe portalul *adrreports.eu* iar pentru analiza datelor din ICSR am preluat manual informațiile din fiecare raport. Pentru evaluarea semnalelor de siguranță asociate cu utilizarea csDMARD, am utilizat lista completă a tuturor semnalelor evaluate de PRAC până în luna august 2018, listă disponibilă pe site-ul oficial EMA. Pentru analiza finală au fost incluse doar semnalele confirmate de PRAC și care au condus la adoptarea unei măsuri de minimizare a riscului.

Rezultate

Un număr total de 149,190 ICSR au fost înregistrate pentru cele șapte csDMARD-uri incluse în căutarea noastră. Aceste rapoarte au conținut 356.698 de reacții adverse suspectate (RAS), și mai mult de 90% dintre acestea au fost catalogate ca fiind grave (337,894, 94.72%). Dintre acestea, aproximativ jumătate au fost înregistrate pentru MTX (121,583, 34.08%) și CYC (78,241, 21.93%).

Mai mult de jumătate dintre ICSR au fost raportate la femei, 84,267 (56.48%) și două treimi la adulți (vârsta ≥ 18), 104,038 (69.73%). Majoritatea RAS au fost raportate de profesioniști în domeniul sănătății (PDS) (132,552, 88,84%) și au provenit din afara SEE (87,951, 58.95%). Rapoartele din SSE au provenit, în mare parte, din cinci țări, toate cu sisteme de FV și raportare a RA bine organizate [Franța (14,148, 23.13%), Germania (8,074, 13.2%), Regatul Unit al Marii Britanii (7,232, 11.82%), Italia (1,731, 2.83%) și Olanda (1,729, 2.82%)]. În general, cele mai multe dintre RAS raportate au fost de „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”-clasificare System Organ Class (SOC) -46,224 (12.95%). În această clasă au fost raportate o varietate de RAS precum reacții apărute la locul administrării, modificări ale temperaturii corporale, deces și efectele terapeutice și nonterapeutice. Un număr de 11 semnale de siguranță asociate cu utilizarea a cinci (AZA, HCQ, LEF, MTX și MET) dintre cele șapte medicamente au fost discutate și evaluate de către PRAC. Șapte semnale de siguranță au fost confirmate, și au condus la actualizarea informațiilor referitoare la produs [Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și / sau prospect]. Mai mult de jumătate dintre ICSR extrase (180, 55.90%) au fost înregistrate între 2012 și august 2018, după introducerea noii legislații PV. Patru dintre semnalele [tulburări limfoproliferative, reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), colită, hipertensiune pulmonară] au fost identificate pentru prima dată de către EMA, în

timpul activităților de rutină de detectare a semnalelor, unul a provenit dintr-un raport periodic de actualizare a siguranței (PSUR) - hipoglicemie, și două au fost detectate de agenții de reglementare din statele membre (niveluri de calciu ionizat scăzute, hemoragie alveolară pulmonară). Cinci semnale (tulburări limfoproliferative, hipoglicemie, hipertensiune pulmonară, DRESS și hemoragie alveolară pulmonară) au fost detectate în cadrul sistemului de raportare spontană pe baza datelor din EV și două semnale din alte surse (colită, nivel scăzut fals de calciu ionizat).

Concluzii

Analiza informațiilor raportate în EV a confirmat profilul de siguranță al celor șapte csDMARD. Acest lucru demonstrează că monitorizarea continuă și sistematică după autorizare și analiza siguranței medicamentelor sunt indispensabile pentru asigurarea unor terapii eficiente și sigure.

Acest studiu a confirmat utilitatea rapoartelor RAS din EV în detectarea, confirmarea și caracterizarea noilor semnale de siguranță și a riscurilor asociate cu utilizarea medicamentelor, cu scopul de a asigura accesul populației la medicamente sigure și eficiente. Totalitatea caracteristicilor și informațiilor din EV, plasează acest sistem în centrul activităților europene de FV și creează, de asemenea, oportunități pentru colaborări în multe domenii ale cercetării în domeniul siguranței medicamentelor.

Studiul 3-Percepția asupra tratamentului și aderența la tratament a pacienților cu afecțiuni reumatice autoimune

Introducere

Aderența la tratament este unul dintre cei mai importanți factori care influențează direct rezultatul terapiei, iar înțelegerea nevoilor, convingerilor și percepțiilor pacienților poate conduce la dezvoltarea de abordări specifice pentru îmbunătățirea aderenței. Aderența scăzută, în special în cazul afecțiunilor cronice poate afecta eficacitatea și rezultatul tratamentului și este frecvent asociată cu costuri suplimentare pentru sistemele de sănătate. În cazul afecțiunilor reumatice autoimune, o aderență scăzută la tratament este asociată, de obicei cu scăderea mobilității articulare, apariției leziunilor articulare ireversibile și a durerii cronice, oboseala asociată și reducerea calității vieții.

Obiective

Acest studiu a urmărit să evalueze, pentru prima dată la pacienții cu boli reumatice autoimune din România, aderența la tratament, precum și convingerile și preocupările generale și specifice pe care pacienții le-ar putea avea în legătură cu tratamentul medicamentos.

Materiale și metodă

Studiul a fost efectuat într-o clinică de reumatologie ambulatorie din Cluj-Napoca, utilizând două chestionare. Pentru măsurarea aderenței am utilizat Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) și pentru evaluarea percepțiilor privind tratamentul Belief about Medicine Questionnaire (BMQ). Pacienții cu vârsta peste 18 ani, diagnosticați cu PR, SA, LES sau AP au fost recrutați și rugați să completeze cele două chestionare. BMQ a fost tradus și adaptat din limba engleză în limba română, adăugând trei afirmații la secțiunea BMQ-Specific, care au potențialul de a reflecta anumite problemele specifice pe care le-am considerat importante pentru pacienții din România. Interpretarea răspunsurilor la BMQ a fost efectuată pentru toți pacienții care au răspuns la cel puțin 90% dintre întrebări.

Rezultate

Un număr de 42 de pacienți au participat la studiu și au fost incluși în analiza finală. Conform CQR5, 30 de pacienți (71.42%) au fost aderenți la tratament, iar 12 pacienți (28.57%) au fost non-aderenți. Procentaje similare s-au regăsit în rândul pacienților cu PR și SA, 12 (70.58%), respectiv 14 (66.66%) fiind aderenți. Majoritatea pacienților aderenți (25, 83.33%) au fost mai tineri (vârsta sub 65 ani), iar două treimi au fost diagnosticați cu boala de mai mult de cinci ani (19, 63.33%).

Rezultatele din secțiunea BMQ-Specific sugerează că majoritatea pacienților (37, 88.09%) au avut un nivel ridicat de convingere în necesitatea medicației. Două treimi dintre acești pacienți (23, 62.16%) au fost, de asemenea, clasificați ca aderenți. Jumătate dintre pacienți (20, 47,61%) și-au exprimat preocuparea cu privire la tratamentele administrate. Aceste preocupări au fost în mare parte legate de îngrijorarea privind efectele pe termen lung ale medicamentelor (80,95%) precum și de teama de a deveni prea dependenți de acestea (47,52%). BMQ-General a indicat faptul că mai mult de jumătate dintre pacienți (26, 61.90%) credeau că medicamentele sunt, în general, benefice. Rezultatele celor trei întrebări suplimentare au demonstrat că aproape toți pacienții (95.24%) au înțeles tratamentul prescris, urmând recomandările fără modificări în funcție de starea lor de sănătate actuală și aveau încredere că medicamentele pe care le administrau erau eficiente.

Concluzii

Acest studiu a evidențiat o rată crescută de aderență la tratament (71,42%) la pacienții cu patru boli reumatice autoimune (PR, SA, LES și AP). Acesta a fost primul studiu din România care a evaluat aderența la tratament, utilizând CQR5 și a analizat convingerile și percepțiile pacienților asupra terapiei medicamentoase.

Rezultatele ilustrează că în această cohortă pacienții au avut un nivel ridicat de convingere în necesitatea terapiei medicamentoase, deși au exprimat anumite preocupări (legate în principal de efectele pe termen lung ale medicamentelor și de îngrijorarea de a deveni prea dependenți de acestea).

Concluzii generale (sinteză)

Lucrarea de față a contribuit cu o serie de aspecte importante ale utilizării medicamentelor în patru boli reumatice autoimune. Studiile efectuate au descris și analizat diferite aspecte ale utilizării csDMARD în PR, SA, PA și LES la pacienții din România și au integrat totodată o perspectivă asupra profilului de siguranță.

Rezultatele studiului de utilizare a csDMARDs în bolile reumatice autoimune subliniază importanța evaluării unor aspecte semnificative ale terapiei care, împreună cu alte particularități ale tratamentului, sunt indispensabile pentru a determina modificările necesare care trebuie făcute pentru a obține o mai bună gestionare a acestor boli. Datele din acest studiu vor contribui, de asemenea, la o mai bună înțelegere a nivelului actual de management al acestor afecțiuni, pentru a putea adapta corespunzător recomandările ghidurilor terapeutice internaționale la protocolul terapeutic din cadrul sistemului de sănătate din România, astfel încât pacienții să beneficieze de aceleași terapii sigure și eficiente ca în orice alte țări europene.

De asemenea, am oferit o caracterizare completă a profilul de siguranță al unora dintre cele mai frecvent utilizate csDMARD, confirmând cunoștințele anterioare despre siguranța lor, și evaluând datele pentru noi semnale de siguranță. Acesta este primul studiu care a evaluat sistematic RAS raportate pentru csDMARD caracterizând astfel semnalele de siguranță asociate cu utilizarea acestora, pe baza informațiilor din rapoartele din EV. Având în vedere faptul că EV este un sistem dezvoltat și întreținut de către EMA, și este totodată cea mai importantă sursă de RAS induse de medicamente autorizate în SEE, analizarea acestor date privind siguranța are relevanță europeană.

De asemenea, am efectuat unul dintre primele studii de aderență la terapia medicamentoasă în rândul pacienților cu afecțiuni reumatice autoimune, în care am inclus o descriere a convingerilor și percepțiilor despre tratamentul urmat. Pentru măsurarea aderenței la tratament am utilizat o versiune simplificată a CQR19, unul din puținele chestionare validate pentru a fi utilizate în afecțiunile reumatice-CQR5. Am completat datele de aderență cu informații despre comportamentul și convingerile pacienților, utilizând BMQ. Deși un număr relativ mic de pacienți a fost inclus în acest studiu, evaluarea aderenței la tratament, a convingerilor și a percepțiilor pacienților, conduce la o mai bună înțelegere a particularităților comportamentului pacienților și la optimizarea managementului acestor afecțiuni în România.

PhD Thesis

Utilization and safety research of csDMARDs in autoimmune rheumatic diseases

PhD Student **Laura-Alexandra Anghel**

PhD Supervisor Prof.Dr. **Radu Oprean**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HATIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
STATE OF THE ART REVIEW	17
1. Drug utilization and safety research	19
1.1. Drug utilization research	20
1.1.1. Definitions	21
1.1.2. Objectives and utility	21
1.2. Drug safety research	22
1.2.1. Signal management	23
2. Autoimmune rheumatic diseases	25
2.1. Rheumatoid arthritis	25
2.1.1. Epidemiology	25
2.1.2. Etiology and pathogenesis	25
2.1.3. Clinical manifestations	26
2.2. Spondyloarthropathies	27
2.2.1. Ankylosing spondylitis	27
2.2.1.1. Epidemiology	27
2.2.1.2. Etiology and pathogenesis	27
2.2.1.3. Clinical manifestations	28
2.2.2. Psoriatic arthritis	28
2.2.2.1. Epidemiology	28
2.2.2.2. Etiology and pathogenesis	28
2.2.2.3. Clinical manifestations	29
2.3. Systemic lupus erythematosus	29
2.3.1. Epidemiology	29
2.3.2. Etiology and pathogenesis	29
2.3.3. Clinical manifestations	30
3. Treatment and adherence to treatment in patients with autoimmune rheumatic diseases	31
3.1. Treatment of autoimmune rheumatic diseases	31
3.2. Treatment adherence	35
3.2.1. Rates of treatment adherence in autoimmune rheumatic diseases	36
3.2.2. Factors and predictors of treatment adherence in autoimmune rheumatic diseases	37

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Hypothesis /Objective	41
2. Study 1 – Utilization patterns of conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) in patients with autoimmune rheumatic diseases in Romania	43
2.1. Introduction	43
2.2. Objective	44
2.3. Materials and Methods	44
2.4. Results	45
2.4.1. csDMARDs prescription trends	45
2.4.2. csDMARDs prescribing patterns	47
2.4.3. csDMARDs prescriptions costs	49
2.5. Discussions	50
2.5.1. csDMARDs prescription trends	50
2.5.2. csDMARDs prescribing patterns	52
2.5.3. csDMARDs prescriptions costs	53
2.6. Conclusions	55
3. Study 2 – Characterization of the general safety profile of conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs)-a study in EudraVigilance database	57
3.1. Introduction	57
3.2. Hypothesis/Objective	60
3.3. Materials and Methods	61
3.4. Results	63
3.4.1. Suspected Adverse Drug Reactions (SOC)	63
3.4.2. Safety signals	67
3.5. Discussions	73
3.5.1. Suspected Adverse Drug Reactions (SOC)	76
3.5.2. Safety signals	78
3.6. Conclusions	86
4. Study 3 – Beliefs and treatment adherence in some autoimmune rheumatic diseases	87
4.1. Introduction	87
4.2. Hypothesis/Objective	89
4.3. Materials and Methods	89
4.4. Results	90
4.4.1. Adherence to treatment	90

4.4.2. Beliefs and concerns about treatment	91
4.5. Discussions	99
4.5.1. Adherence to treatment	96
4.5.2. Beliefs and concerns about treatment	97
4.6. Conclusions	100
5. General Conclusions (synthesis)	101
6. Thesis originality and innovative contributions	103
REFERENCES	104
ANNEXES	121

KEY WORDS: pharmacovigilance, drug utilization, drug safety, treatment adherence, csDMARDs, autoimmune rheumatic diseases

INTRODUCTION

Drug therapy plays an essential role in providing an optimal care and has a major impact on people's health. Before any medicine is being granted a marketing authorization (MA), studies of efficacy and safety are carried out in controlled environments. These studies, with their well-know limitations (strict inclusion criteria, relatively small sample size, and short duration), later represent the basis for clinical practice. However, in the "real-world" settings, drug therapy can be influenced by a variety of factors: innapropriate prescribing and/or treatment adherence, polypharmacy, and adverse drug reactions (ADRs).

Pharmacovigilance (PV) has been defined by the World Health Organization (WHO) as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem. The safety profiles of medicines varies over time, since at the date of their authorization the marketing authorization holder (MAH) has access to a limited amount of information (but enough to assess the medicine as being safe). Drug utilization studies complement the data obtained through clinical trials and reflect the evolution of the approach to drug therapy for a region, country, over a period of time. Patterns of drug utilization and economic implications of drug use can contribute with new types of information not available from premarketing studies. Due to its complex nature, drug utilization research requires expertise in a various range of research methodologies.

This thesis aimed to apply several of these methodologies to a class of medicines -conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) widely used in the treatment of some autoimmune rheumatic diseases; in order to completely

characterize the extent of their utilization (patterns, trends, treatment adherence and specific beliefs about it) and describe safety related aspects.

PERSONAL CONTRIBUTION

1st Study–Utilization patterns of conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) in patients with autoimmune rheumatic diseases in Romania

Introduction

In several autoimmune rheumatic diseases, conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) represent the cornerstone for many patients treatment. Differences between national and international drug utilization patterns require further studies in order to completely understand subtle variations. Since data in this particular area is scarce in Romania, this study will add relevant information to this domain.

Objective

The aim of this study was to examine and compare regional variations (patterns, trends) in the prescribing of csDMARDs and to offer costs estimates of these therapies.

Materials and methods

We conducted a retrospective observational study by using drug dispensing records from a network of pharmacies over a four year period (1st of January 2011 to 31st of December 2014). Seven csDMARDs [azathioprine (AZA), sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ), leflunomide (LEF), methotrexate (MTX), methylprednisolone (MET) and cyclosporine (CYC)] are prescribed by doctors being fully reimbursed by the National Insurance Health System in Romania. Through the specific coding for rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), systemic lupus erythematosus (SLE) and psoriatic arthritis (PsA) and the above mentioned compounds we determined the prevalence of each csDMARD used as single and combined therapy.

Results

Out of a total number of prescriptions (n=486,700) for the four years study duration, 5,375 (1.10%) prescriptions were for csDMARDs. Among csDMARDs, LEF was most often prescribed (1,971, 30.14%), followed by MTX (1,624, 24.84%), and SSZ (1,221, 18.67%). Monotherapy was most often recommended for AS (99.48%), followed by RA and PsA (76.9%) and SLE (71.1%), while combined therapy was recommended for SLE (100, 28.90%) and RA and PsA (1,070, 23.10%). Some of the most common csDMARDs associations were HCQ-LEF (277, 26.13%), SSZ-LEF (191, 18.01%), LEF-MET (116, 10.94%) and HCQ-MTX (115, 10.84%). Nearly half (2,784, 51.8%) of the csDMARDs prescriptions were for elderly retired patients while almost a quarter (1,288, 23.96%) for patients with a handicap. Generally, 95% of costs for drug

prescription were for RA and PsA. For the entire study period, a significant increase of the overall csDMARDs costs was observed.

Conclusions

In this cohort, the most prescribed drug in the treatment of autoimmune rheumatic diseases was LEF, followed closely by MTX. Monotherapy was preferred in the majority of cases and mainly in the treatment of AS, whereas combined treatment was prescribed more often for patients with SLE. MTX deficiency on the Romanian market had a direct impact on csDMARDs prescribing trends in the four autoimmune rheumatic diseases in 2011-2014. This determined a unique pattern of increased LEF and SSZ prescribing, which is not often found in other studies. As a consequence, international guidelines for treatment management could not be followed accordingly during this period. There was a significant increase of csDMARDs prescription costs, with almost half of the total amount accounting for MTX dispensation.

2nd Study-Characterization of the general safety profile of conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs)-a study in EudraVigilance database

Introduction

EudraVigilance (EV) is a centralised European database developed and maintained by the European Medicine Agency (EMA) with the purpose of monitoring, managing and analyzing information on suspected adverse drug reactions (sADRs) in the European Economic Area (EEA). Information collected in EV can be used for evaluating the benefits and risks of medicines utilization during their development and monitoring their safety following their authorisation in the EEA. Safety signal evaluation is part of routine PV activities and has a fundamental role in ensuring that regulatory authorities possess the most up-to-date information on a medicinal product benefits and risks.

Objective

The two main objectives of this study were: to characterize the general safety profiles and reporting patterns of csDMARDs; and to provide a descriptive overview of the safety signals confirmed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) related with their use.

Materials and methods

We conducted a retrospective analysis of seven csDMARDs (AZA, CYC, HCQ, LEF, SSZ, MTX, MET) Individual Case Safety Reports (ICSRs) and sADRs registered in the EV, by collecting all reports available from its inception to August 2018. We used the available cumulative information on sADRs direct from *adrreports.eu* portal and we manually retrieved case by case information from ICSRs line listing. For the evaluation of safety signals related to the use of csDMARDs the complete list of all PRAC assessed

signals up to August 2018 was first retrieved from the EMA official website. For the final analysis only the signals that were confirmed by PRAC and resulted in adopting a risk minimization measure were included.

Results

A total number of 149,190 ICSRs was submitted for the seven csDMARDs included in our search. These reports contained 356,698 sADRs, and more than 90% of them were classified as serious 337,894 (94.72%). From which half were for MTX (121,583, 34.08%) and CYC (78,241, 21.93%).

More than half of the ICSRs were reported in women 84,267 (56.48%) and two thirds in adults (age ≥ 18) 104,038 (69.73%). The majority of the sADRs were reported by Healthcare Professionals (HCPs) 132,552 (88.84%) and originated from non-EEA 87,951 (58.95%). A quarter of the total number of ICSRs registered in EV for the seven csDMARDs originated from five countries, all with well established PV and reporting systems (France, Germany, United Kingdom, Italy, and the Netherlands). Overall most of the sADRs were of the “General disorders and administration site conditions” System Organ Class (SOC) type 46,224 (12.95%). This class contains a variety of sADRs that are related to administration site reactions, body temperature conditions, fatal outcomes and therapeutic and nontherapeutic effects. The least reported SOC type of Adverse Events (AEs) was “Product issues” (497, 0.13%). A number of 11 safety signals related to the use of five (AZA, HCQ, LEF, MTX and MET) of the seven drugs were discussed and assessed by PRAC. Seven safety signals were confirmed and led to updates of product information [Summary of Product Characteristics (SmPC) and/or Patient Information Leaflet (PIL)]. More than half of ICSRs extracted (180, 55.90%) were registered between 2012 and August 2018, after the introduction of the new PV legislation. Four of the signals [lymphoproliferative disorders, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), colitis, pulmonary hypertension] were first identified by EMA, during routine signal detection activities, one originated from a Periodic Safety Update Report (PSUR)-hypoglycaemia, and two were detected by Member States (falsely decreased ionised calcium levels, pulmonary alveolar haemorrhage). Five signals (lymphoproliferative disorders, hypoglycaemia, pulmonary hypertension, DRESS and pulmonary alveolar haemorrhage) were detected from spontaneous reporting systems and two from other sources (colitis, falsely decreased ionised calcium levels).

Conclusions

The analysis of the general information reported to EV confirmed csDMARDs known safety profile and mechanism of action. This demonstrates that continuous and systematic post-authorization monitoring and analysis of the safety of medicines is indispensable in order to assure efficient and safe therapies.

This study has demonstrated the utility of using sADRs data from EV, in detecting, confirming and characterizing new safety signals and risks, in order to amend and assure a safer use of medicines. All the enhanced features places EV in the

centre of PV activities in line with EU legislation, and also creates opportunities for collective collaborations in many areas of drug safety research.

3rd Study–Beliefs and treatment adherence in some autoimmune rheumatic diseases

Introduction

Treatment adherence is one of the most important factors that are directly related to the outcome of the therapy, and understanding the specific needs, beliefs and concerns can lead to the development of targeted approaches to improve adherence. Poor adherence in chronic diseases can affect treatment efficacy and outcome, and are frequently associated with supplementary costs for healthcare systems. Adherence is of particular significance in autoimmune rheumatic diseases since these chronic conditions require long-term treatment; and non-adherence is associated with disease flares, increased disability and decreased quality of life.

Objective

This study aimed to assess, for the first time in patients with autoimmune rheumatic diseases in Romania, treatment adherence as well as general and specific beliefs and concerns that patients might held related to their medical treatment.

Materials and methods

The study was performed in an outpatient rheumatology clinic in Cluj-Napoca, using two questionnaires to measure self-reported adherence [the five item Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5)] and perceptions about treatment [Belief about Medicine Questionnaire (BMQ)]. Patients over 18 years old, with a diagnosis of RA, AS, SLE, or PsA were opportunistically recruited. The BMQ was translated and adapted into the Romanian language and culture, by adding three extra questions to the BMQ-Specific section that could better express specific issues that the authors considered were important for Romanian patients. BMQ calculations were done for all patients that answered to at least 90% of the items.

Results

A total of 42 patients returned the completed questionnaire and were included in the analysis. According to CQR5 a total of 30 patients (71.42%) were classified as “high adherers” and 12 patients (28.57%) were “low adherers”. Similar percentages were found among RA and AS patients, with 12 (70.58%) respectively 14 (66.66%) being high adherers. The majority of the high adherers patients (25, 83.33%) were younger (age below 65), while two thirds had disease duration of more than five years (19, 63.33%).

The results from the BMQ-Specific, suggest that most patients (37, 88.09%) held a high level of belief in the need for their medication. Two thirds of these patients (23, 62.16%) were also classified as high adherers. Half of the patients (20, 47.61%), had

increased concerns about their medication. These concerns were mostly related to worries about long-term effects of their medicines (80.95%) and about becoming too addicted to their medicines (47.52%). The BMQ-General showed that more than half of the patients (26, 61.90%) believed that medicines in general are beneficial. Results from the three extra questions revealed that almost all of the patients (95.24%) had full understating of their prescribed treatment, following recommendations without alterations depending on their current health status and have trust that the medicines they were taking are effective.

Conclusions

This study found an overall high adherence rate to treatment (71.42%) in patients with four autoimmune rheumatic diseases (RA, AS, SLE and PsA). Although performed in a small, regional specific setting, this was the first study in Romania that assessed adherence using the CQR5 and analyzed patients beliefs and perceptions they held about their treatment. This study was the first to investigate self-reported adherence and beliefs about treatment in patients with four autoimmune rheumatic diseases (RA, AS, PsA and SLE) in Romania.

The results illustrate that in this cohort, patients had high beliefs in the necessity of their treatment plans, and although they had voiced some concerns (mainly related to the long-term effects of medicines and worries of becoming too addicted to them) they were adherent in a high percentage.

General conclusions (synthesis)

This thesis contributed with several important aspects of medicine use in four autoimmune rheumatic diseases. The studies performed, have illustrated and analysed various aspects of csDMARD utilization in RA, AS, PsA and SLE in Romanian patients and integrated a safety European perspective.

The results from the csDMARDs drug utilization study in autoimmune rheumatic diseases, underlines the importance of assessing significant aspects of therapy, which together with other treatment features are indispensable in determining the necessary changes that need to be made in order to achieve a better management of these diseases. The data from this study will also help to better understand the current patient management level in order to adjust and adapt the recommendations of the international therapeutic guidelines to the Romanian health system protocol so that patients benefit from the same therapies safe, innovative and efficient as any other European country.

We have fully characterized the safety profile of some of the most frequently used csDMARDs, confirming previous knowledge about their official safety, but also evaluating new safety signals. To our knowledge, this is the first study that has systematically evaluated sADRs reported for csDMARDs and described the safety signals related with their use through data from ICSRs submitted to EV. Since EV is the

centralized European database, developed and maintained by the EMA, and is the most important source of sADRs induced by authorized medicinal products in the EEA, analyzing this safety data has European relevance.

We have also conducted one of the first adherence studies for patients with autoimmune rheumatic diseases and included beliefs and conceptions about their treatments. We have applied a simplified version of the CQR19; one of the few questionnaires validated to be used in rheumatic diseases, in order to measure treatment adherence-CQR5 and combined it with BMQ in order to obtain complex information about adherence behaviour in patients. Although performed in a small, regional specific setting, this was the first study in Romania that assessed adherence using the CQR5 and analyzed patients beliefs and perceptions they held about their treatment. This provides accurate information that could lead to a better understanding of the particularities of patient behaviour and disease management in Romania.