


«Επιδημιολογικά δεδομένα από μελέτες και βάσεις δεδομένων: κριτική και συγκριτική ματιά»




Λίμνη Πλαστήρα
8-11 Μαρτίου 2012


Λουκία Α. Κουτσογεωργοπούλου
Ρευματολόγος
Επιμελήτρια Β΄
Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας





Τί είναι τα εθνικά αρχεία καταγραφής ασθενών (registries) ?

- 
- Τα αρχεία καταγραφής είναι μεγάλες κλινικές βάσεις δεδομένων ασθενών, που πάσχουν από ρευματολογικά νοσήματα (ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ) και που υποβάλλονται σε συστηματική αγωγή κυρίως με βιολογικούς παράγοντες.
 - Η οργάνωση των αρχείων καταγραφής είναι υπό την επίβλεψη εθνικών ρευματολογικών εταιρειών.



Γιατί δημιουργήθηκαν τα εθνικά αρχεία καταγραφής ασθενών ?

- Τα registries δημιουργήθηκαν για να παρακολουθούν κυρίως την μακροχρόνια ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων.
- Υπάρχει ανησυχία ότι οι βιολογικοί παράγοντες πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης και καρκίνου, ιδιαίτερα λεμφώματος.



Χώρες με καθιερωμένα registries

- ✧ Αγγλία
- ✧ Γαλλία
- ✧ Σουηδία
- ✧ Γερμανία
- ✧ Ισπανία
- ✧ Ιταλία
- ✧ Τσεχία
- ✧ Νορβηγία
- ✧ Δανία
- ✧ Ολλανδία
- ✧ Ελβετία
- ✧ Μαρόκο (2010-132 ασθενείς)
- ✧ Νότιος Αφρική (2004>2.000 ασθενείς)

Ευρωπαϊκά αρχεία βιολογικών θεραπειών

| Χώρα | Όνομα αρχείου | Νόσημα | Περιγραφή |
|-------------|---|--|---|
| Sweden | ARTIS ¹ •STURE (Stockholm) •SSATG (South Sweden) | Νοσήματα για τα οποία συνταγογραφήθηκε βιολογικός | <ul style="list-style-type: none"> Εθνικό αρχείο αλλά οργανωμένο σε περιφερειακή βάση. Δεν συλλέγει ομάδα αναφοράς, χρησιμοποιεί άλλες ομάδες ασθενών με RA για αναφορά |
| UK | BSRBR ² | RA: 2001 έως σήμερα; PsA and AS: 2001 έως 2006; Άλλα νοσήματα: 2001 έως σήμερα | <ul style="list-style-type: none"> Εθνικό αρχείο με στατιστική δύναμη ανίχνευσης 2-φορές αύξηση του λεμφώματος σε σύγκριση με την ομάδα των DMARDs. |
| Germany | RABBIT ³ | RA | <ul style="list-style-type: none"> Εθνικό αρχείο μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας Σύγκριση με τα συμβατικά DMARDs από εθνική βάση δεδομένων |
| France | RATIO ⁴ | RA, AS, Psoriasis, Crohn's Disease | <ul style="list-style-type: none"> Ενισχυμένο πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης Περιλαμβάνει αναφορές από νοσοκομεία που συνταγογραφούν TNFi ή διαχειρίζονται ασθενείς με ευκαιριακές λοιμώξεις ή λεμφώματα |
| Spain | BIOBADASER ⁵ , EMECAR ^{6,7} | RA, AS, Psoriasis, Crohn's Disease, JIA | <ul style="list-style-type: none"> Εθνική βάση δεδομένων ασθενών με RA σε τροποποιητικά της βιολογικής απόκρισης (EMECAR χρησιμοποιείται ως αναφορά, τυχαία δείγματα ασθενών με RA από 34 μονάδες) |
| Norway | NOR-DMARD ⁸ | RA, AS, Psoriasis, Crohn's Disease, JIA | <ul style="list-style-type: none"> Αρχείο θεραπειών με DMARD (συμπεριλαμβανομένων των TNFi) |
| Denmark | DANBIO ⁹ | RA, AS, Psoriasis, Crohn's Disease, JIA | <ul style="list-style-type: none"> Αρχείο βιολογικών παραγόντων |
| Czech Rep | ATTRA ¹⁰ | RA, AS, PsA, JIA | <ul style="list-style-type: none"> Αρχείο βιολογικών παραγόντων |
| Netherlands | DREAM ¹¹ (και άλλα) | RA | <ul style="list-style-type: none"> Αρχείο παρατήρησης ασθενών που άρχισαν TNFi |
| Italy | GISEA ¹²⁻¹³ , LORHEN ¹⁴ | RA | <ul style="list-style-type: none"> Ιταλικά πολυκεντρικά αρχεία |
| Switzerland | SCQM ¹⁵ | RA | <ul style="list-style-type: none"> Αρχείο παρατήρησης ασθενών σε Εθνικό επίπεδο. |
| Finland | ROB-FIN ¹⁶ | RA, SpAs, JIA & άλλα | <ul style="list-style-type: none"> Φιλανδικό αρχείο βιολογικών θεραπειών |
| Greece | HRBT ¹⁷ | RA, AS, Psoriasis, Crohn's | <ul style="list-style-type: none"> Αρχείο βιολογικών παραγόντων |

1. Askling J, et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:707-712. 2. Hyrich KL, et al. *Rheumatology* 2008;47:1441-1443. 3. Listing J, et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66. 4. Tubach F, et al. *Joint Bone Spine* 2005;72:456-460. 5. Gomez-Reino JJ, et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-2127. 6. Gonzalez-Alvaro I et al. *J Rheumatol* 2003, 30:697-704. 7. Abasolo L et al., *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37: 388-397. 8. Kvien TK, *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S188-S194. 9. Hetland ML. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S205-S207. 10. Tegzova D, et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):505. 11. Kievit W, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1473-8. 12. Mancarella L. *J Rheumatol* 2007;34:1670-1673. 13. Iannone F, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:249-252. 14. Marchesoni A, et al. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:837-846. 15. du Pan SM, et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:560-568. 16. Kontinnen L et al, *N Engl J Med*, 2000;342:763-769. and also: *Clin Rheumatol.* 2007;27:1693-700. 17. Flouri I, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):430.

Υπολογισμός ασθενών σε αρχεία βιολογικών θεραπειών

| Χώρα | Όνομα αρχείου | Έναρξη | Σύνολο ασθενών που έλαβε TNFi [έως το έτος] |
|---------------------------|---------------------|--------|---|
| Sweden ¹ | ARTIS (STURE,SSATG) | 1999 | > 15,000 [2009] |
| UK ² | BSRBR | 2001 | > 19,000 [2011] |
| Germany ³ | RABBIT | 2001 | > 9,000 RA [2011] |
| France | RATIO | 2004 | N/A |
| Spain ⁴ | BIOBADASER | 2000 | 6,017 (3,160 RA) [2010] |
| Norway ¹ | NOR-DMARD | 2000 | > 5000 [2009] |
| Denmark ¹ | DANBIO | 2000 | >3,500 RA [2008] |
| Czech Rep ⁵ | ATTRA | 2002 | 2,381 (1,403 RA) [2011] |
| Netherlands ⁶ | DREAM | 2003 | > 1000 early RA [2009] |
| Italy ^{7, 8} | LORHEN | 1999 | 1,300 RA [2010] |
| Italy ^{9,10} | GISEA | 2005 | >1000 [2007] |
| Switzerland ¹¹ | SCQM | 1997 | 2,364* [2009] |
| Greece ¹² | HRBT | 2004 | 715 [2009] |
| Total | | | >66,000** |


* Σύνολο κύκλων θεραπείας (όχι αριθμός ασθενών)

1. Zink A, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1240-1246 2. www.medicine.manchester.ac.uk. 3. www.biologika-register.de. 4. BIOBADASER November 2010 Report. 5. www.attra.registry.cz. 6. www.dreamregistry.nl. 7. Marchesoni A, et al. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:837-846. 8. www.gruppolorhen.com. 2007;66:1473-8. 9. Mancarella L. *J Rheumatol* 2007;34:1670-1673. 10. Iannone F, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:249-252 11. du Pan SM, et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:560-568. 12. Flouri I, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):430.



Παράμετροι μελέτης των registries

- Ασφάλεια
- Επιβίωση φαρμάκων
- Ποιότητα ζωής
- Σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας
- Αποτελεσματικότητα



Χρειάζονται τα registries όταν υπάρχουν οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) ?




RCTs έναντι βιολογικών θεραπειών

- Οι κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνουν περιορισμένο αριθμό ασθενών με σχετικά βραχύ χρόνο έκθεσης στη θεραπεία και εξαιρούν ασθενείς με συννοσηρότητες^{1,2}
- Υπάρχει ανησυχία για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια των βιολογικών θεραπειών, ιδίως γιατί ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και καρκίνου, ιδιαίτερα λεμφώματος¹
- Ως αποτέλεσμα των ανησυχιών, προτάθηκε η δημιουργία των αρχείων παρατήρησης, ώστε να εξεταστεί η μακροχρόνια ασφάλεια των βιολογικών θεραπειών στην κλινική πράξη^{2,3}

1. Zink A, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1240-1246.

2. Silman A, et al. *Ann Rheum Dis* 2000;59:419-420.

3. Geborek P, Saxne T. *Rheumatology* 2000;39:1159-1161.



➤ Κάποιες ερωτήσεις ίσως να μη έχουν επαρκώς απαντηθεί από τις RCTs


- ✓ Μακροχρόνια ασφάλεια¹
- ✓ Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα¹
- ✓ Σύγκριση θεραπειών εν απουσία συγκριτικών κλινικών μελετών²

➤ Δεδομένα από διαφορετικά εθνικά αρχεία παρέχουν:²

- ρεαλιστικά, μακροχρόνια δεδομένα σε ασθενείς με συννοσηρότητες σχετικά με :
 - ✓ Την ασφάλεια
 - ✓ Την αποτελεσματικότητα
 - ✓ Τις μακροχρόνιες εκβάσεις

1. Silman A, et al. *Ann Rheum Dis* 2000;59:419-420.

2. Zink A, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1240-1246.



Ιεράρχηση των αποδεικτικών στοιχείων: RCTs έναντι Αρχείων

Η ιεράρχηση των αποδεικτικών στοιχείων θα πρέπει να αντικατασταθεί με την αποδοχή μιας ποικιλίας προσεγγίσεων. Αυτό δεν αποτελεί λόγο εγκατάλειψης των RCTs και αντικατάστασή τους με μελέτες παρατήρησης. Μάλλον, είναι μια έκκληση :


(α) προς τους ερευνητές να συνεχίσουν να αναπτύξουν και να βελτιώσουν τις μεθόδους τους,


(β) προς τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων να μην υιοθετούν περιχαρακωμένες θέσεις σχετικά με τη φύση των αποδεικτικών στοιχείων,


(γ) και προς τους δύο να δεχθούν ότι η ερμηνεία των αποδεικτικών στοιχείων απαιτεί κρίση.



Πλεονεκτήματα των αρχείων βιολογικών
θεραπειών έναντι RCTs

- 
- Αντικατοπτρίζουν την κλινική πρακτική με την εισαγωγή ασθενών χωρίς περιοριστικά κριτήρια.
 - Ανιχνεύουν σπάνια συμβάματα.
 - Δυνατότητα για τη μελέτη πολλών περιστατικών-εκβάσεων.
 - Καταλληλότερα για τη μακροχρόνια παρακολούθηση ακόμα και μετά την διακοπή του φαρμάκου.

- 
- Μελετούν σύνθετες καταστάσεις που δεν είναι κατάλληλες για τις RCTs.
 - Τα αποτελέσματα συνήθως μπορούν να γενικευθούν.
 - Ευνοούν head-to-head μελέτες.
 - Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σύστημα φαρμακοεπαγρύπνισης




Μειονεκτήματα των αρχείων βιολογικών θεραπειών έναντι RCTs

- Δεν είναι τυχαιοποιημένα.
- Ελλείποντα δεδομένα.
- Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες.
- Μεροληψία απο την πλευρά του ερευνητή.
- Επιλογή ομάδας αναφοράς.



Γιατί διαφέρουν μεταξύ τους τα registries ?

- 
- Σχεδιασμός
 - Μέγεθος
 - Μέθοδοι παρακολούθησης
 - Ομάδες ελέγχου
 - Οικονομική κατάσταση
 - Γεωγραφικές συνθήκες
 - Κατηγορίες φαρμάκων
 - Νοσήματα



EULAR guidelines for establishing biologics registry

Dixon et al.2010 Ann Rheum Dis 69 (9):1596-1602



Οργάνωση-δημιουργία registry

- Σκοπός του αρχείου
- Πληθυσμός – στόχος
- Συλλογή δεδομένων
- Παρακολούθηση
- Διαδικασία επιλογής στοιχείων και συλλέκτες στοιχείων
- Διαχείριση και αποθήκευση δεδομένων




Ανάλυση και αναφορά αποτελεσμάτων

- Συνθήκες
- Συμμετέχοντες
- Μεταβλητές
- Στατιστικές μέθοδοι
- Περιορισμοί



Συμπεράσματα

- Τα εθνικά αρχεία βιολογικών θεραπειών συλλέγουν δεδομένα για την χρήση των βιολογικών παραγόντων στην ρευματολογία για αρκετά χρόνια
- Τα αρχεία παρέχουν σημαντικά ρεαλιστικά στοιχεία για την χρήση των βιολογικών παραγόντων, τα οποία συμπληρώνουν τα δεδομένα των RCTs

- 
- Παρέχουν την ευκαιρία να αποσαφηνιστούν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε θεραπευτικές επιλογές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα
 - Τα αρχεία ανατροφοδοτούν τη διαχείριση των ρευματικών νοσημάτων με νέα στοιχεία, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη λήψη αποφάσεων στην κλινική πρακτική

