

Μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας των βιολογικών παραγόντων

Θάνος Κουτρούμπας
Ρευματολόγος

Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων
8-11 Μαρτίου 2012

RCTs vs LOS

RCTs:

- Περιορισμένη χρονική διάρκεια
- Περιορισμένος αριθμός
- Αποστειρωμένες συνθήκες (κριτήρια αποκλεισμού)

RCTs vs LOS

RCTs:

- Περιορισμένη χρονική διάρκεια
- Περιορισμένος αριθμός
- Αποστειρωμένες συνθήκες (κριτήρια αποκλεισμού)

LOS:

- ΟΧΙ ομάδα ελέγχου
- Απώλεια δεδομένων
- Συνοσηρότητες – συνχορήγηση φαρμάκων

Αρχεία βιολογικών θεραπειών

Σουηδία ARTIS

Ισπανία BIOBADASER, BIOGEAS

Μεγ Βρετανία BSRBR

ΗΠΑ BRASS, CLEAR, CORRONA, NDB, VARA

Γερμανία RABBIT

Ελβετία SCQM

Γαλλία RATIO, AIR, ORA, REGATE

Ιαπωνία REAL

Δανία DANBIO

Ελλάδα Αρχείο Βιολογικών θεραπειών

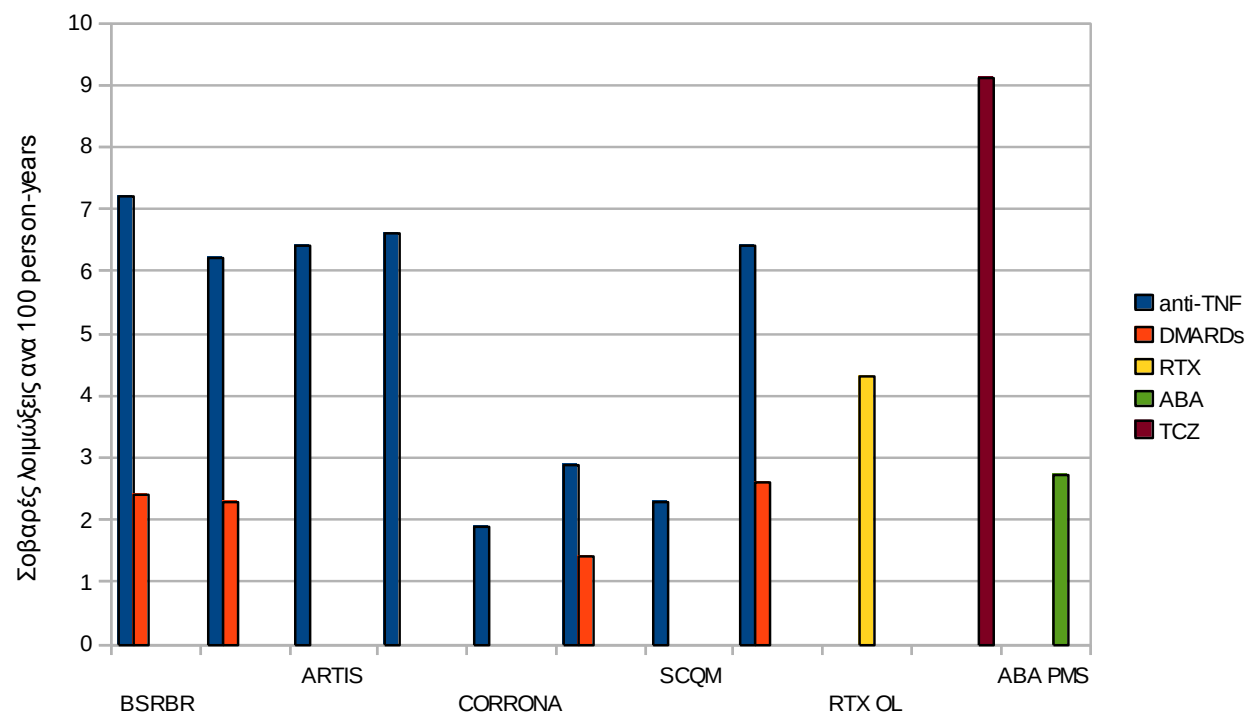
Τα χαρακτηριστικά των LOS επηρεάζουν τα αποτελέσματα;

- Καταγραφή υποχρεωτική ή μη; (selection bias?)
- Εθνικά ή νοσοκομειακά;
- Εθνικά ή τοπικά-περιφερειακά; (external validity?)
- Διαφορετικά guidelines σε διαφορες χώρες (generalizability?)

Μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας βιολογικών θεραπειών

- 1) Λοιμώξεις
- 2) Ευκαιριακές λοιμώξεις
- 3) Ιογενείς λοιμώξεις (έρπηγ, ηπατίτιδες)
- 4) Καρκίνος (συμπαγής και αιματολογικός)
- 5) Καρδιακή ανεπάρκεια
- 6) Στεφανιαία νόσος και καρδιαγγειακή νόσος

Σοβαρές λοιμώξεις



Curtis, Semin Arthritis Rheum 2010

Χαρακτηριστικά των λοιμώξεων

- Συχνότερες στους πρώτους 6 μήνες ^{1 2}
- Συχνές εστίες: αναπνευστικό, δέρμα, μαλακά μόρια ³
- Παράγοντες κινδύνου: ηλικία¹, ΣΔ³, στεροειδή^{3 4}, COPD^{1 5}, IgG<6gr/L (rituximab)^{5 6}
- Ασυνήθη ενδοκυττάρια παθογόνα σε ασυνήθεις θέσεις (Listeria, Mucobacterium, Legionella, Salmonella)^{3 5 6}

¹ Galloway et al, Rheumatology 2011;50:124-131

² Curtis et al, Arthritis Rheum 2007;56:1125-33

³ Dixon et al, Arthritis Rheum 2006;54:2368-76

⁴ Schneeweiss et al., Arthritis Rheum 2007;56:1754-64

⁵ Mariette et al, Rheumatology 2011;50:222-9

⁶ Diaz Lagares et al, Arthritis Res Ther 2011;13:R112

Ευκαιριακές λοιμώξεις

- Anti-TNF: Συχνότερες με moAbs από etanercept ^{1 2}
- Ασυνήθεις με rituximab και abatacept ²
- Έχουν αναφερθεί με Tocilizumab³

¹ Galloway et al, Rheumatology 2011;50:124-131

² Mariette et al, Rheumatology 2011;50:222-9

³ Koike et al, Ann Rheum Dis 2011;70:2148-55

Φυματίωση

- Προσοχή σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος!
- Κίνδυνος μεγαλύτερος με moAbs ^{1 2}
- Χαμηλός κίνδυνος με rituximab³
- Abatacept/ tocilizumab?
- Αναζοπύρωση: 65% αρνητική Mantoux³
- Ο κίνδυνος μειώνεται ΜΟΝΟ με την προσκόληση στον προθεραπευτικό έλεγχο⁴

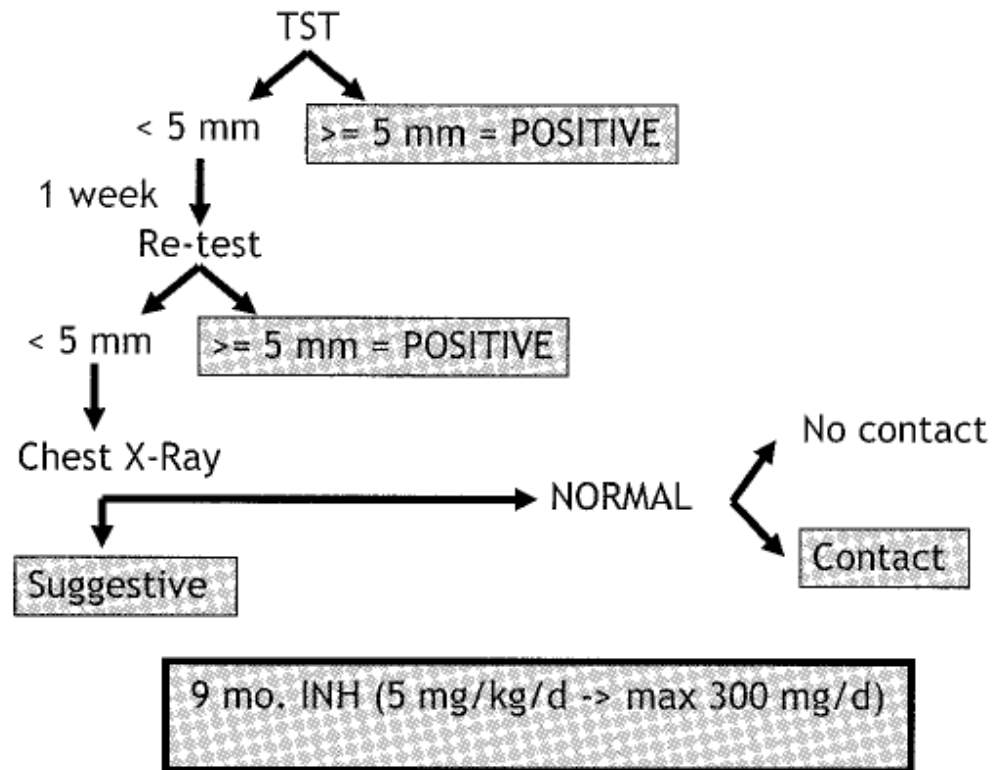
¹ Dixon et al, Ann Rheum Dis 2010;69:522-8

² Tubach et al, Arthritis Rheum 2009;60:1884-94

³ Mariette et al, Rheumatology 2011;50:222-9

⁴ Gomez-Reino et al, Arthritis Care Res 2007;57:756

TB screening: re-test?



Η σημασία του προθεραπευτικού ελέγχου

Treatment started	Patient-years	Cases	IR (95% CI)	IRR vs. general population (95% CI)†	IRR vs. RA not exposed to TNF blockers (95% CI)‡
Before March 2002	8,671	41	472 (384–642)	19 (11–32)	5.8 (2.5–15.4)
After March 2002-January 2006	8,717	15	172 (103–285)	7 (3–13)	2.4 (0.8–7.2)
100% compliance	4,546	2§	43 (11–175)	1.8 (0.28–7.1)	Undetermined¶
<100% compliance	4,170	13	311 (181–536)	13 (6–25)	4.8 (1.04–44.3)

Η σημασία του προθεραπευτικού ελέγχου

Treatment started	Patient-years	Cases	IR (95% CI)	IRR vs. general population (95% CI)†	IRR vs. RA not exposed to TNF blockers (95% CI)‡
Before March 2002	8,671	41	472 (334–642)	19 (11–32)	5.8 (2.5–15.4)
After March 2002-January 2006	8,717	15	172 (103–285)	7 (3–13)	2.4 (0.8–7.2)
100% compliance	4,546	2§	43 (11–175)	1.8 (0.28–7.1)	Undetermined¶
<100% compliance	4,170	13	311 (181–536)	13 (6–25)	4.8 (1.04–44.3)

Η σημασία του προθεραπευτικού ελέγχου

Treatment started	Patient-years	Cases	IR (95% CI)	IRR vs. general population (95% CI)†	IRR vs. RA not exposed to TNF blockers (95% CI)‡
Before March 2002	8,671	41	472 (384–642)	19 (11–32)	5.8 (2.5–15.4)
After March 2002-January 2006	8,717	15	172 (103–285)	7 (3–13)	2.4 (0.8–7.2)
100% compliance	4,546	2	43 (11–175)	1.8 (0.28–7.1)	Undetermined¶
<100% compliance	4,170	13	311 (181–536)	13 (6–25)	4.8 (1.04–44.3)

Ερπης ζωστήρας

Αυξημένος κίνδυνος με anti-TNF ^{1 2}

Αυξημένος κίνδυνος με moAbs, μικρότερος με etanercept¹

Παράγοντας κινδύνου η χρήση κορτικοειδών¹

¹ Strangfeld et al, JAMA 2009;301:737-44

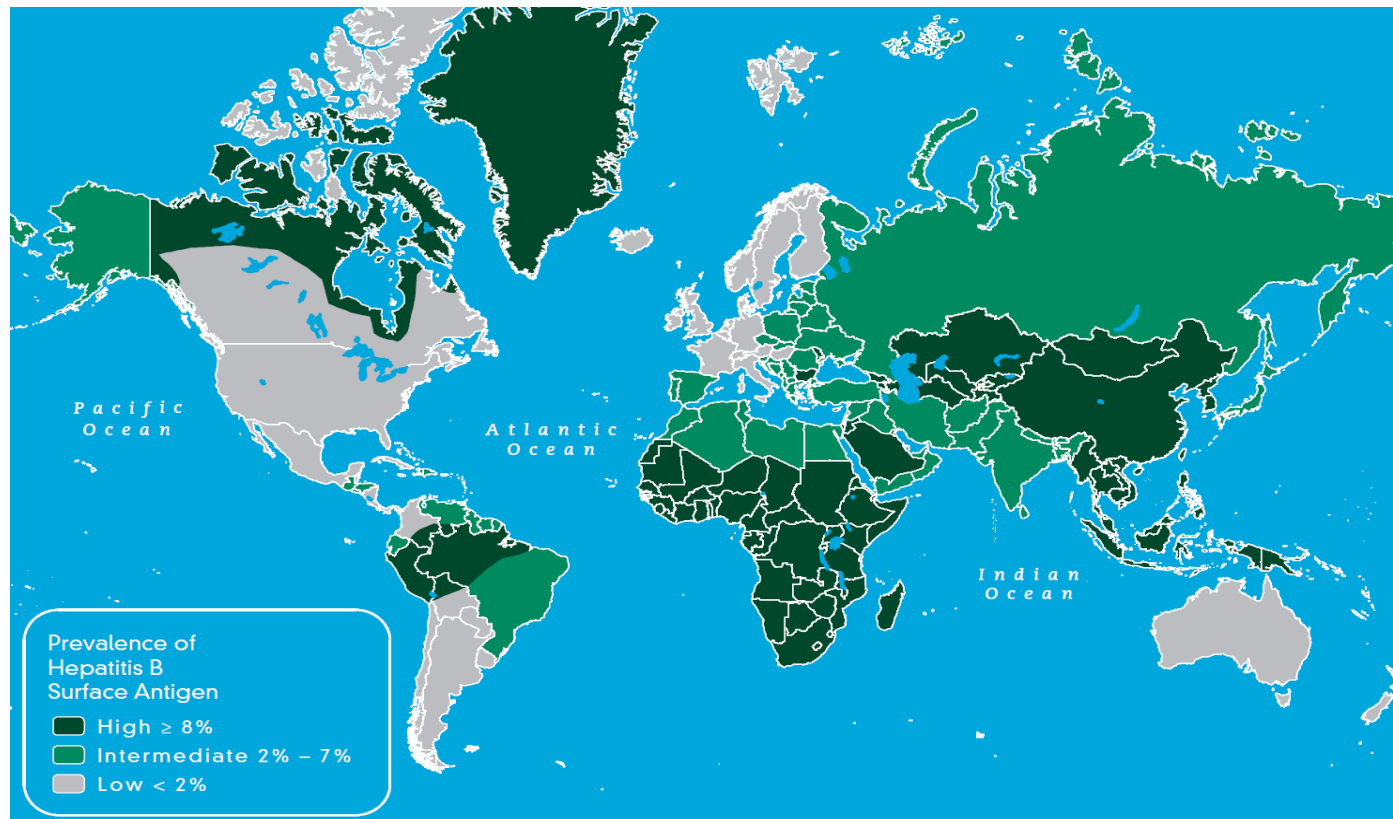
² Smitten et al, Arthritis Rheum 2007;57:1431-8

Ιογενείς ηπατίτιδες

Ηπατίτιδα Β

- Anti-TNF: αναζοπύρωση occult HBV λοίμωξης¹
- Αντι-ιική προφύλαξη¹
- Rituximab: μεγαλύτερος κίνδυνος (chronic/ocult/resolved);²
- Tocilizumab: μεμονωμένα περιστατικά ασφαλούς χορήγησης³
- Abatacept: κίνδυνος σε χρόνια ηπατίτιδα Β - ενεργοποίηση του ιού σε 50% των ασθενών (4/4 χωρίς προφύλαξη, 0/4 με προφύλαξη)⁴

¹ Vasilopoulos et al, Ann Rheum Dis 2010;69:1352-5, ² Wendling et al, J Rheumatol 2009;36:1107-8, ³ Nagashima et al, Rheumatology 2008;47:1838-40, ⁴Kim et al, Arthritis Care Res 2012; e-pub



Η Ελλάδα είναι ενδημική για ηπατίτιδα Β!

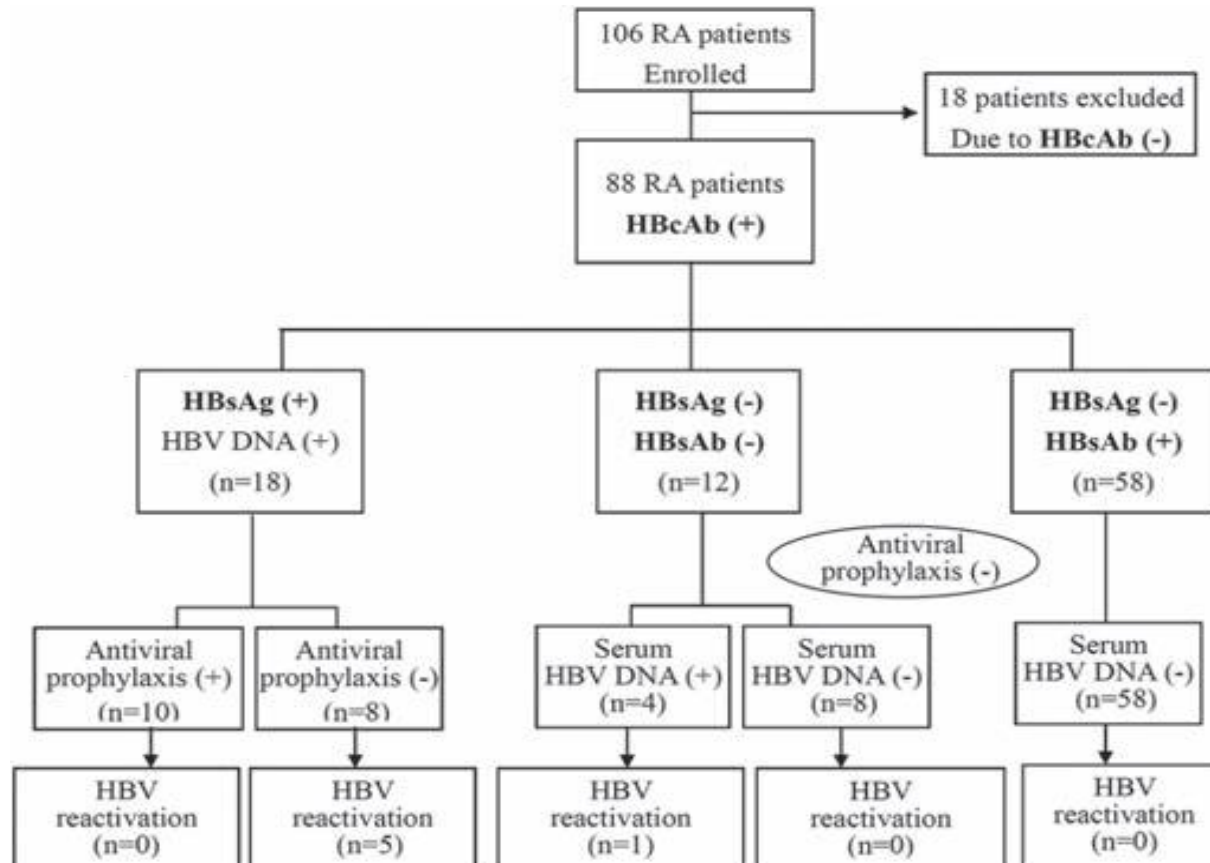
- Προθεραπευτικός έλεγχος!
- Εμβολιασμός;

Χρόνια Ηπατίτιδα Β (HbsAg+)

Εφ' όσον απαιτείται θεραπεία με anti-TNF:

- Τακτική (ανά 6 μηνο) παρακολούθηση HBV DNA
- ΠΑΝΤΑ με αντι-ιική θεραπεία
- Entecavir/tenofovir VS lamivudine (λιγότερες πιθανότητες αντοχής)

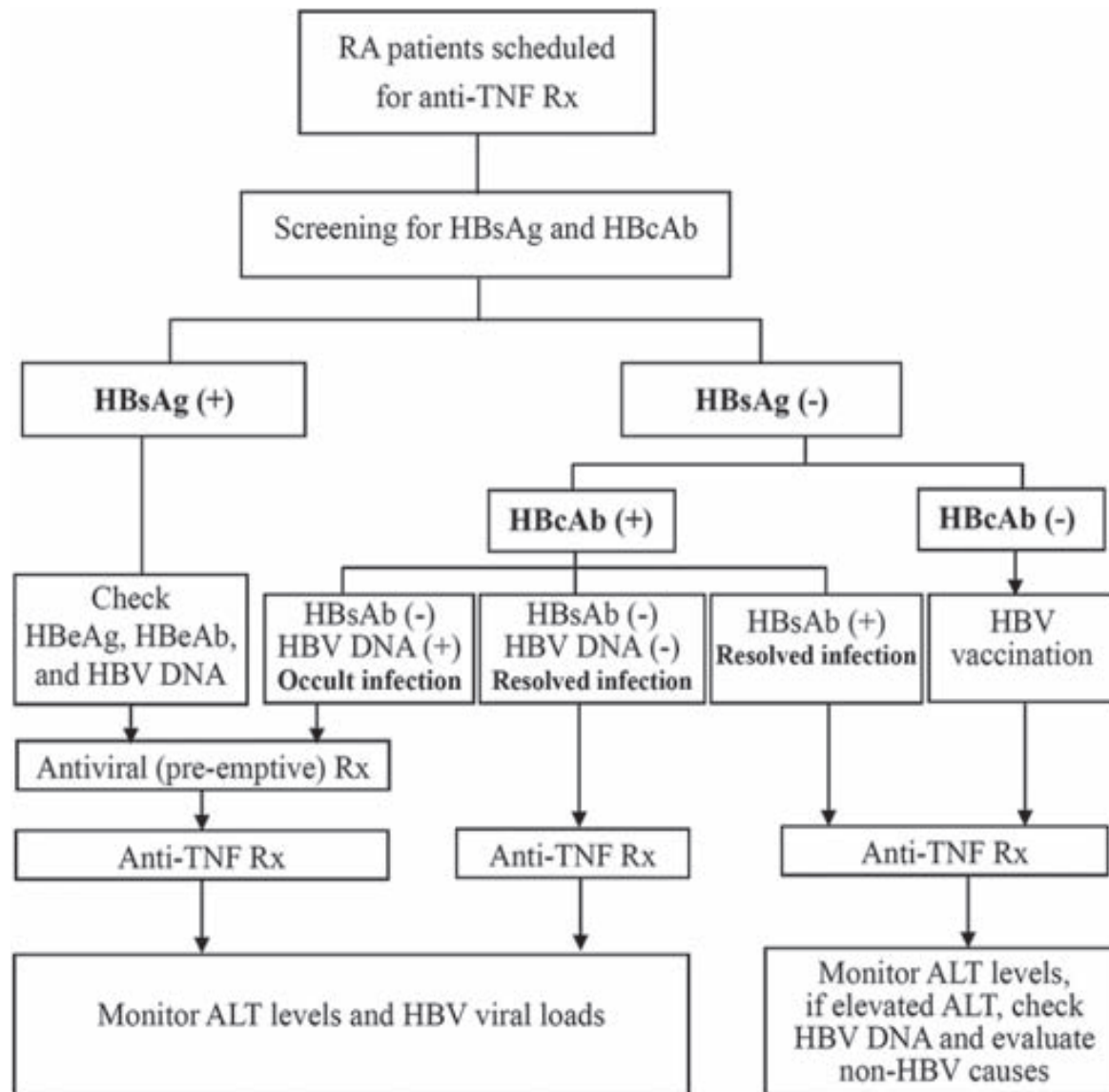
Αναζοπύρωση μπορεί και σε anti-Hbc+/HbsAg-/anti-Hbs-ασθενείς



Αναζοπύρωση μπορεί και σε
anti-Hbc+/HbsAg-/anti-Hbs-ασθενείς

HbsAg-/antiHbc+/antiHbs-: HBV DNA
Αν ανιχνεύσιμο αντι-ική προφύλαξη





Ιογενείς ηπατίτιδες

Ηπατίτιδα C

- HCV: μάλλον ασφαλής χορήγηση etanercept με ιντερφερόνη-α και ribavirin? Εμμονή στον προθεραπευτικό έλεγχο και συνεργασία με ηπατολόγο
- Abatacept: αντικρουόμενα αποτελέσματα
- Tocilizumab: μεμονωμένα περιστατικά ασφαλούς χορήγησης

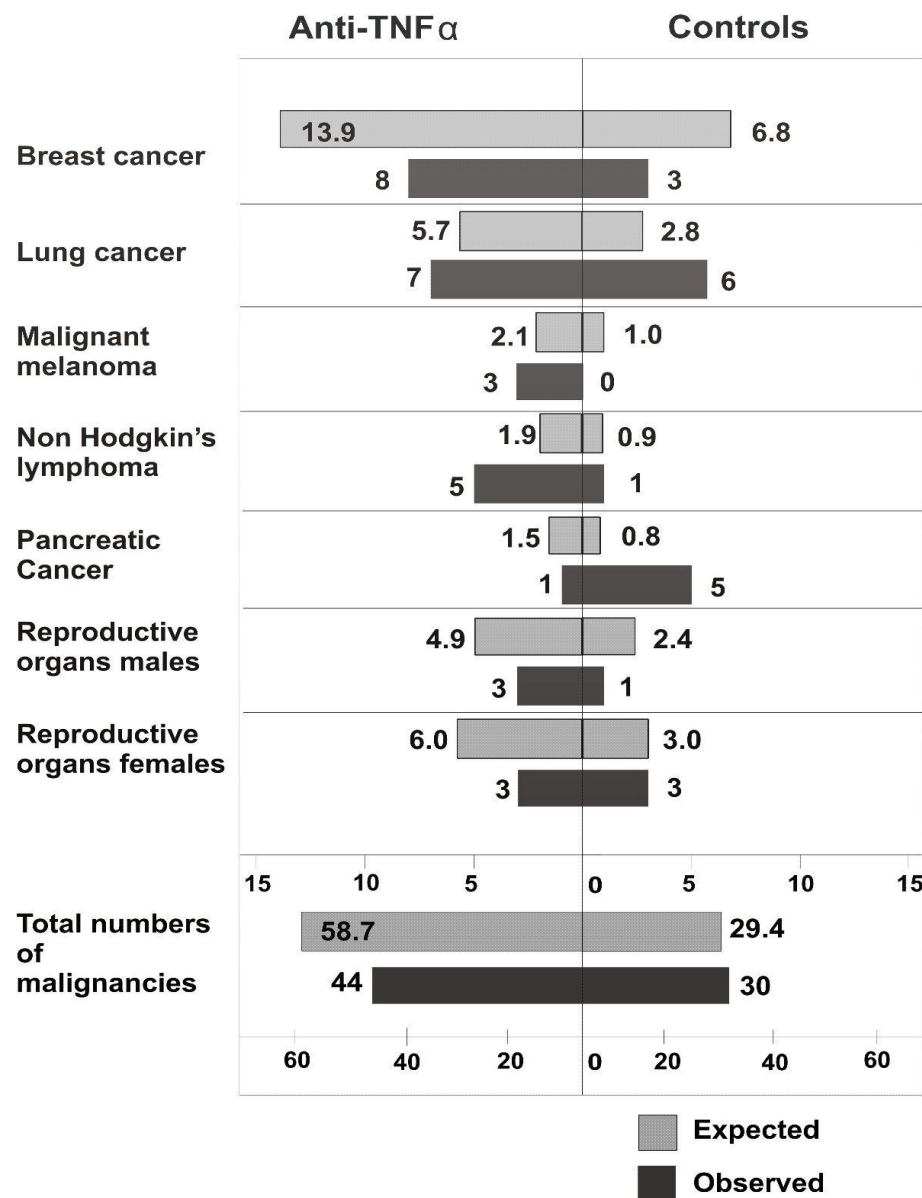
Καρκίνος

- (Σχετική) αντένδειξη για anti-TNF
- Abatacept: όχι αντένδειξη αλλά χορήγηση με προσοχή
- Rituximab: όχι αντένδειξη (ένδειξη σε λεμφουπερπλαστικά;)
- Tocilizumab?

Anti-TNF και καρκίνος

1. Αυξάνει η επίπτωση καρκίνων μετά από θεραπεία με anti-TNF;
2. Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής σε ασθενείς με προϋπάρχοντα καρκίνο;
3. Έχει ο καρκίνος χειρότερη έκβαση αν εμφανιστεί σε ασθενείς υπό anti-TNF;

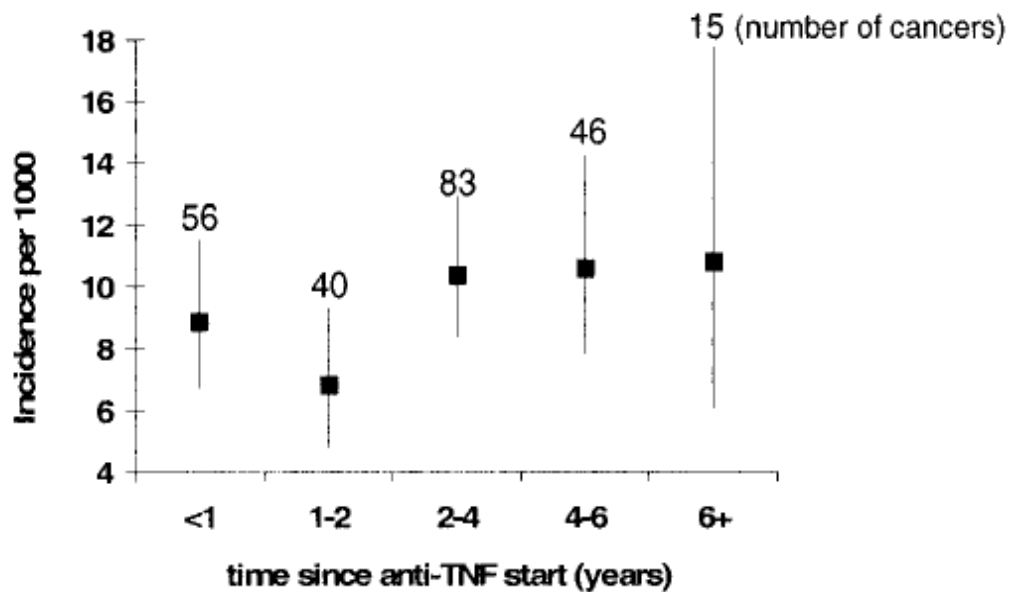
Αυξάνει η επίπτωση καρκίνων μετά από θεραπεία με anti-TNF;



RABBIT registry

Strangfeld et al, Arthritis Res Ther 2010;12:R5

Αυξάνει η επίπτωση καρκίνων μετά από θεραπεία με anti-TNF;



- Σουηδικό αρχείο
Cancer risk
Anti-TNF vs DMARDs
RR 1 (0.86-1.15)

Μελάνωμα

Πιθανώς αυξηση της επίπτωσης μελανώματος σε ασθ υπό anti-TNF^{1 2}

ΟΧΙ αυξημένος κίνδυνος βασικοκυτταρικού καρκίνου δερματος ή καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων (squamous cell carcinoma)³

¹Dixon et al, Arthritis Care Res 2010;62:755-63

²Wolfe and Michaud, Arthritis Rheum 2007;56:2886-95

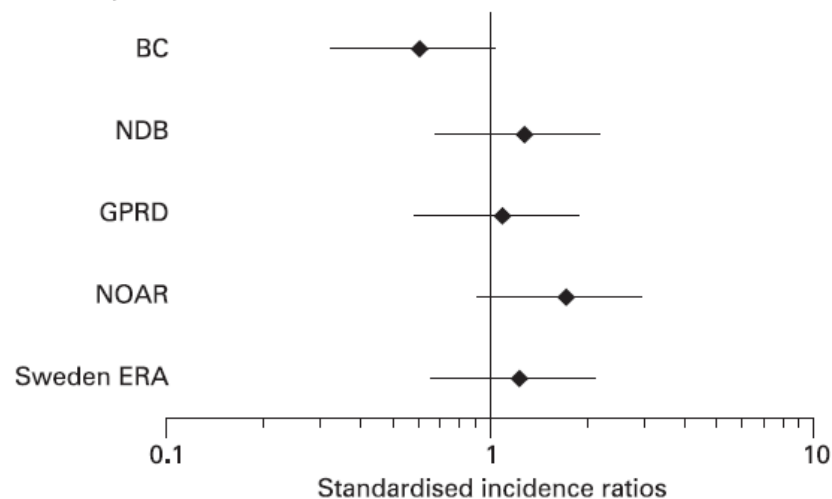
³Mercer et al, Ann Rheum Dis 2012 online first

Abatacept και καρκίνος

RCTs και Open-label extension (7 μελέτες)

- 4134 ασθ (8388 pt-years)
- 41529 ασθ υπό DMARD

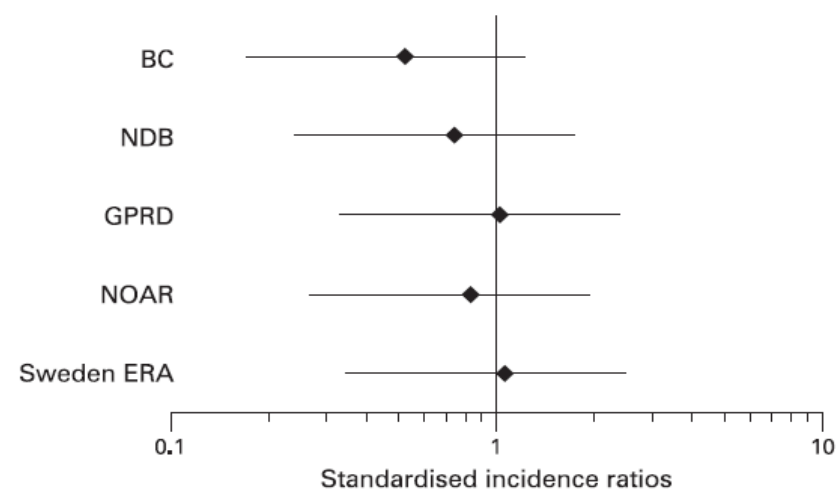
Abatacept RCT vs



Καρκίνος πνεύμονα

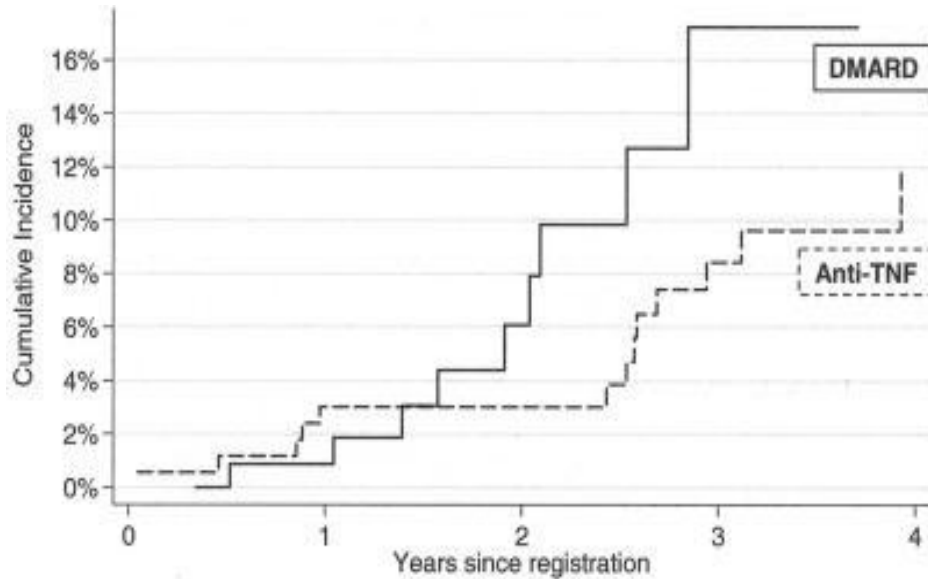
E

Abatacept RCT vs



Λέμφωμα

Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής σε ασθενείς με προϋπάρχοντα καρκίνο;



Incident cancer risk in patients with a prior malignancy

Anti-TNF vs DMARDs

RR 0.58 (95% CI 0.23–1.43)

- >10 έτη από τον 1^ο καρκίνο
RR 0.63 (0.1-4.11)
- <10 έτη από τον 1^ο καρκίνο
RR 0.71 (0.18-2.71)

BSR

Dixon et al, Arthritis Care Res 2010;62:755-63

Έχει ο καρκίνος χειρότερη έκβαση αν εμφανιστεί σε ασθενείς υπό anti-TNF;

Σουηδικό αρχείο

78.483 pts

- Ιδιο στάδιο κατά η διάγνωση
- Ιδια έκβαση

μεταξύ ασθ που έλαβαν βιολογικά φάρμακα (98% anti-TNF) ή DMARD

Καρδιακή ανεπάρκεια

Anti-TNF

Table 4. Adjusted hazard ratios for developing heart failure de novo*

	Adjusted for age, sex, heart failure, CVD, body mass index, and chronic lung disease			Multivariate analysis final model		
	Adjusted HR	95% CI	P†	Adjusted HR	95% CI	P†
Characteristics at study entry						
Age (per 10 years)	1.86	1.14–3.03	0.013	1.74	1.05–2.89	0.032
Male sex	1.73	0.74–4.06	0.21	2.49	1.04–5.95	0.040
Patients with any other CVD‡	3.06	1.16–8.05	0.024	3.00	1.15–7.81	0.025
Body mass index (per 5 units)	1.50	1.04–2.17	0.032	1.46	1.01–2.11	0.044
Chronic lung disease	1.55	0.53–4.58	0.43			
Disease duration (per 5 years)	1.18	0.99–1.39	0.058			
Rheumatoid factor positive	1.83	0.55–6.14	0.33			
Rheumatoid nodules	1.39	0.59–3.27	0.46			
Erosive disease	1.98	0.59–6.71	0.27			
DAS28 (per 1 unit)	1.53	1.07–2.19	0.019			
FFbH (per 10-unit improvement)	0.65	0.53–0.80	<0.0001	0.70	0.57–0.86	0.0008
Propensity score (per 0.1 unit)	1.56	1.15–2.12	0.0045			
Characteristics at followup						
DAS28 (per 1 unit)	1.70	1.25–2.30	0.0007	1.47	1.07–2.02	0.019
CRP						
15–<30 mg/liter vs. <15 mg/liter	0.97	0.31–2.98	0.70			
≥30 mg/liter vs. 15 mg/liter	2.71	0.80–9.09	0.11			
Glucocorticoids						
5–9 mg/liter vs. <5 mg/day	1.14	0.48–2.73	0.77			
≥10 mg/day vs. <5 mg/day	1.57	0.46–5.35	0.48			
COX-2 inhibitors	2.77	1.14–6.70	0.024			
Anti-TNF vs. conventional DMARDs	2.19	0.90–5.33	0.083	1.66	0.67–4.10	0.28

RABBIT registry

Listing et al, Arthritis Rheum 2008;58:667-77

Καρδιακή ανεπάρκεια

Anti-TNF

Table 4. Adjusted hazard ratios for developing heart failure de novo*

	Adjusted for age, sex, heart failure, CVD, body mass index, and chronic lung disease			Multivariate analysis final model		
	Adjusted HR	95% CI	<i>P</i> †	Adjusted HR	95% CI	<i>P</i> †
Characteristics at study entry						
Age (per 10 years)	1.86	1.14–3.03	0.013	1.74	1.05–2.89	0.032
Male sex	1.73	0.74–4.06	0.21	2.49	1.04–5.95	0.040
Patients with any other CVD‡	3.06	1.16–8.05	0.024	3.00	1.15–7.81	0.025
Body mass index (per 5 units)	1.50	1.04–2.17	0.032	1.46	1.01–2.11	0.044
Chronic lung disease	1.55	0.53–4.58	0.43			
Disease duration (per 5 years)	1.18	0.99–1.39	0.058			
Rheumatoid factor positive	1.83	0.55–6.14	0.33			
Rheumatoid nodules	1.39	0.59–3.27	0.46			
Erosive disease	1.98	0.59–6.71	0.27			
DAS28 (per 1 unit)	1.53	1.07–2.19	0.019			
FFbH (per 10-unit improvement)	0.65	0.53–0.80	<0.0001	0.70	0.57–0.86	0.0008
Propensity score (per 0.1 unit)	1.56	1.15–2.12	0.0045			
Characteristics at followup						
DAS28 (per 1 unit)	1.70	1.25–2.30	0.0007	1.47	1.07–2.02	0.019
CRP						
15–<30 mg/liter vs. <15 mg/liter	0.97	0.31–2.98	0.70			
≥30 mg/liter vs. 15 mg/liter	2.71	0.80–9.09	0.11			
Glucocorticoids						
5–9 mg/liter vs. <5 mg/day	1.14	0.48–2.73	0.77			
≥10 mg/day vs. <5 mg/day	1.57	0.46–5.35	0.48			
COX-2 inhibitors	2.77	1.14–6.70	0.024			
Anti-TNF vs. conventional DMARDs	2.19	0.90–5.33	0.083	1.66	0.67–4.10	0.28

RABBIT registry

Listing et al, Arthritis Rheum 2008;58:667-77

Εμφραγμα μυοκαρδίου

ΟΧΙ μείωση του κινδύνου OEM σε anti-TNF VS DMARDs

Incidence rates of verified first MI in nonresponders and responders to anti-TNF α treatment*		
	Nonresponders (n = 1,638)	Responders (n = 5,877)
Person-years	1,815	9,886
No. of reported MIs	17	35
Rate of MIs per 1,000 person-years (95% CI)	9.4 (5.5–15.0)	3.5 (2.5–4.9)
Incidence rate ratio	Referent	0.38 (0.21–0.67)
Incidence rate ratio, adjusted for age and sex	Referent	0.38 (0.22–0.68)
Incidence rate ratio, multivariate analysis†	Referent	0.36 (0.19–0.69)
Incidence rate ratio by sex, multivariate analysis†		
Male patients	Referent	0.31 (0.12–0.81)
Female patients	Referent	0.46 (0.20–1.06)

BSRBR

Dixon et al, Arthritis Rheum 2007;56:2905-12

Tocilizumab και καρδιαγγειακό

Japanese Tocilizumab postmarketing surveillance programme

- 3881 pts (1793.5 pt-years)

Ολική χοληστερόλη >300mg/dl: 2.6%

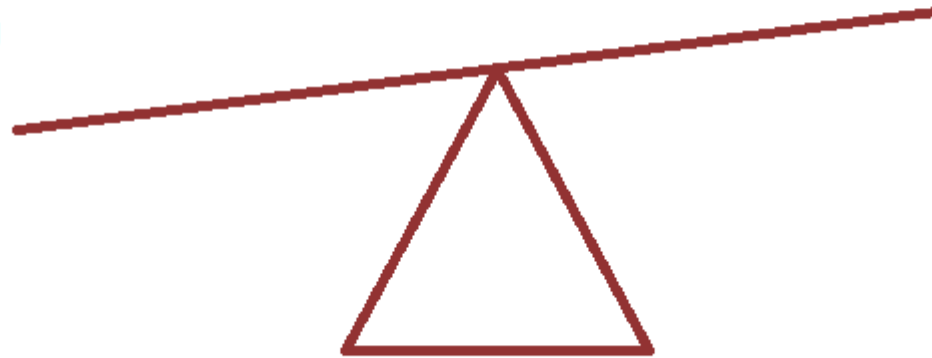
Τριγλυκερίδια >375mg/dl: 1.8%

- ΟΧΙ καρδιαγγειακή δυσλειτουργία

Μακροχρόνια δράση των βιολογικών παραγόντων

Χρόνια φλεγμονή
Δραστηριότητα
νόσου

Χρόνια
ανοσοκαταστολή



Καρδιαγγειακή νόσος

Καρδιακή ανεπάρκεια

Λοιμώξεις;

Λέμφωμα;

Λοιμώξεις

Καρκίνος

Λέμφωμα;