

Αρχεία Βιολογικών Θεραπειών

Αποτελεσματικότητα και Διατήρηση της Θεραπείας

Δρ .ΕΥΘ. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ
ΑΡΧΙΠΛΟΙΑΡΧΟΣ (ΥΙ)-ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ ΓΕΕΘΑ / ΔΥΓ

Γενικά

- Συνήθως, οι κλινικές δοκιμές των βιολογικών θεραπειών περιλαμβάνουν περιορισμένο αριθμό ασθενών, σχετικά μικρό χρόνο έκθεσης στη θεραπεία και αποκλείονται οι ασθενείς με συνοσηρότητες^{1,2}
- Συχνά εκφράζονται προβληματισμοί για τη μακροχρόνια ασφάλεια των βιολογικών θεραπειών ιδιαίτερα για ασθένειες με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και καρκίνου, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα¹
- Ως αποτέλεσμα αυτών των προβληματισμών προτάθηκε η δημιουργία των αρχείων βιολογικών θεραπειών^{2,3}

Τα αρχεία παρέχουν σημαντικές πληροφορίες

- ▶ Ορισμένα ερωτήματα μπορεί να μην απαντήθηκαν επαρκώς από τις κλινικές μελέτες
 - μακροπρόθεσμη ασφάλεια¹
 - μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα¹
 - σύγκριση των θεραπειών απουσία συγκριτικών μελετών²
- ▶ Πληροφορίες από διαφορετικά εθνικά αρχεία παρέχουν²:
 - Ρεαλιστικά, μακροπρόθεσμα δεδομένα για ασθενείς με συνοσηρότητες που σχετίζονται με
 - ασφάλεια
 - αποτελεσματικότητα
 - μακροπρόθεσμα αποτελέσματα
- ▶ Τα αρχεία ανατροφοδοτούν με δεδομένα που αφορούν τη διαχείριση των ασθενειών σε ρεαλιστικές συνθήκες²
- ▶ Αυξάνουν τη στατιστική δύναμη για την ανάλυση σπάνιων περιστατικών

Διαφορές μεταξύ τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών και αρχείων βιολογικών θεραπειών

RCTs	Αρχεία Βιολογικών Θεραπειών
Παραμένουν το «χρυσό πρότυπο» της κλινικής τεκμηρίωσης	Παρέχουν υποστηρικτικά κλινικά δεδομένα
Αυστηρός σχεδιασμός μελέτης	Χρήση στην πραγματική κλινική πράξη
Μελέτη συγκεκριμένου φαρμάκου	Όλα τα εγκεκριμένα φάρμακα μπορούν να συμπεριληφθούν
Συνήθως βραχυπρόθεσμες μελέτες	Συνήθως μακροχρόνια παρατήρηση
Περιορισμένος αριθμός ασθενών	Μπορεί να συμπεριληφθεί οποιοσδήποτε ασθενής λαμβάνει βιολογικό παράγοντα
Αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών, πιθανός αποκλεισμός ασθενών με συνοσηρότητες	Όλοι οι ασθενείς, είτε παραμένουν είτε όχι στην αρχική θεραπεία, εντός των περιορισμών του σχεδιασμού για εύρεση και διατήρηση επαφής με αυτούς τους ασθενείς
Χρησιμοποιείται είτε ενεργό φάρμακο είτε εικονικό για σύγκριση	Δεν υπάρχει ομάδα με εικονικό φάρμακο, μπορεί όμως να υπάρχει ομάδα ελέγχου είτε ταυτόχρονα είτε από ιστορικά δεδομένα

Κύρια Ευρωπαϊκά Αρχεία

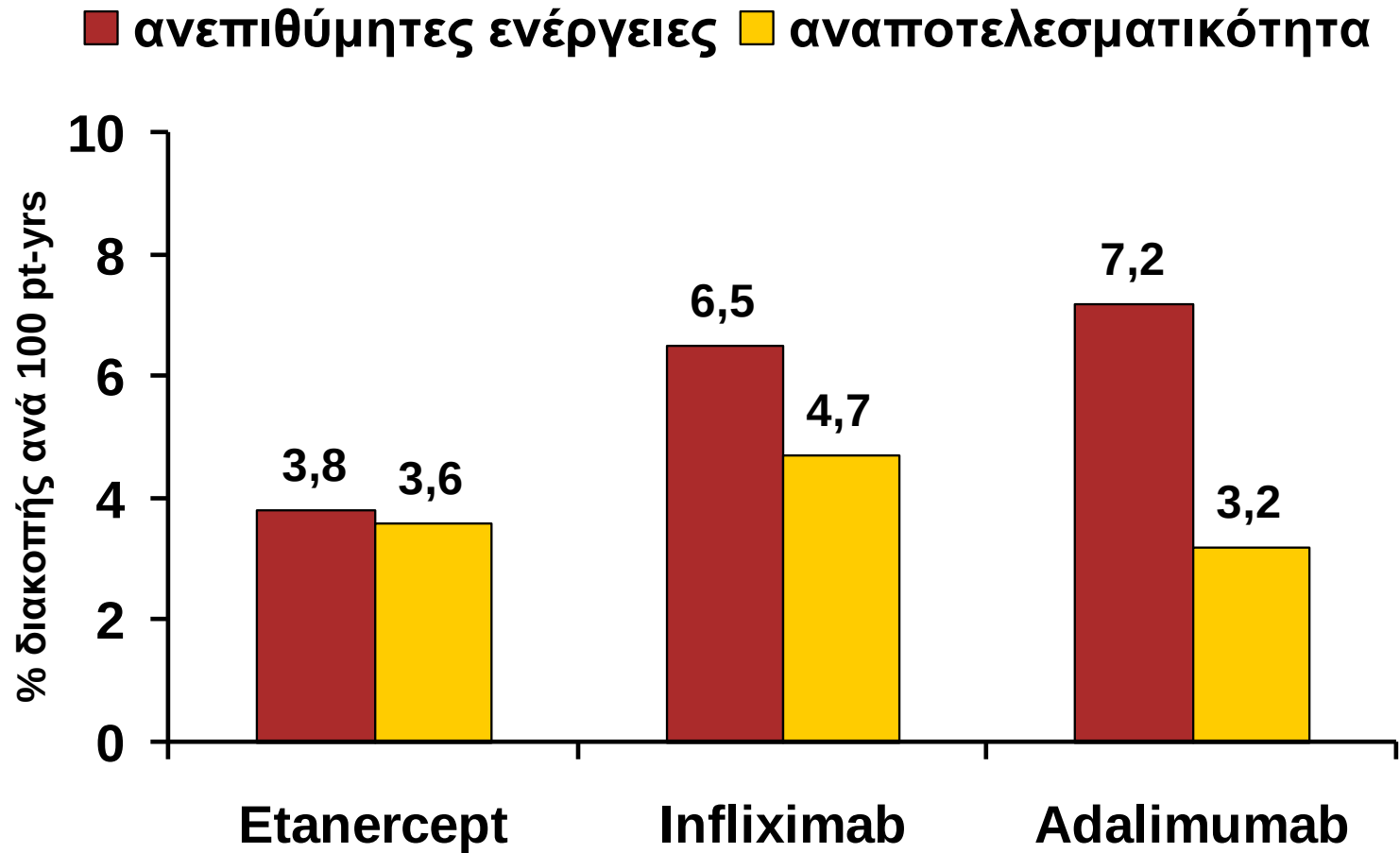
- ▶ **ΤΣΕΧΙΑ**
ATTRA – αρχείο μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των anti-TNF παραγόντων
- ▶ **ΔΑΝΙΑ**
DANBIO – αρχείο για τους πρόσφατα συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες
- ▶ **ΓΑΛΛΙΑ**
RATIO – βελτιωμένο πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσοκομεία που συνταγογραφούνται αναστολείς του TNF ή διαχειρίζονται ασθενείς με ευκαιριακές λοιμώξεις ή λεμφώματα
- ▶ **ΓΕΡΜΑΝΙΑ**
RABBIT – εθνικό αρχείο που περιγράφει την μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, συγκρίνοντας τους βιολογικούς παράγοντες με τα παραδοσιακά DMARDs
- ▶ **ΟΛΛΑΝΔΙΑ**
Διάφορα εθνικά αρχεία (π.χ. **DREAM**, το οποίο παρακολουθεί ασθενείς με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες)
- ▶ **ΙΤΑΛΙΑ**
GISEA – πολυκεντρικό αρχείο ασθενών που έλαβαν θεραπεία με anti-TNF παράγοντες σε ρευματολογικές κλινικές
- ▶ **ΝΟΡΒΗΓΙΑ**
NOR-DMARD – αρχείο που βασίζεται στις συνταγές των DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των anti-TNFs)
- ▶ **ΙΣΠΑΝΙΑ**
BIOBADASER – τυχαίο δείγμα ασθενών με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς, από 14 νοσοκομεία
- ▶ **ΣΟΥΗΔΙΑ**
ARTIS – εθνικό αρχείο ασθενών με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες, οργανωμένο σε περιφερειακό επίπεδο
- ▶ **ΕΛΒΕΤΙΑ**
SCQM-RA – μελέτη βασισμένη σε πληθυσμό με RA, ασθενείς με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες, η οποία δεν δημιουργήθηκε ειδικά ως αρχείο βιολογικών παραγόντων
- ▶ **ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ**
BSRBR – υποχρεωτικό εθνικό αρχείο για την παρακολούθηση του μακροχρόνιου προφίλ ασφάλειας των anti-TNF παραγόντων
- ▶ **ΕΛΛΑΔΑ**
HRBT - αρχείο για την παρακολούθηση των προσφάτως συνταγογραφημένων βιολογικών παραγόντων

Αριθμός ασθενών ανά αρχείο

Χώρα	Όνομα αρχείου	Έναρξη	Total TNFi
Σουηδία	ARTIS (STURE,SSATG)	1999	14000
Ηνωμένο Βασίλειο	BSRBR	2001	16000
Γερμανία	RABBIT	2001	5300
Γαλλία	RATIO	2004	
Ισπανία	BIOBADASER	2000	8320
Νορβηγία	NOR-DMARD	2000	1500
Δανία	DANBIO	2000	2326
Τσεχία	ATTRA	2001	2712
Ολλανδία	DREAM	2003	546
Ιταλία	GISEA, LOHREN	1999	2371
Σουηδία	SCQM	2000	1600
Ελλάδα	HRBT	2004	1906
Σύνολο			56581

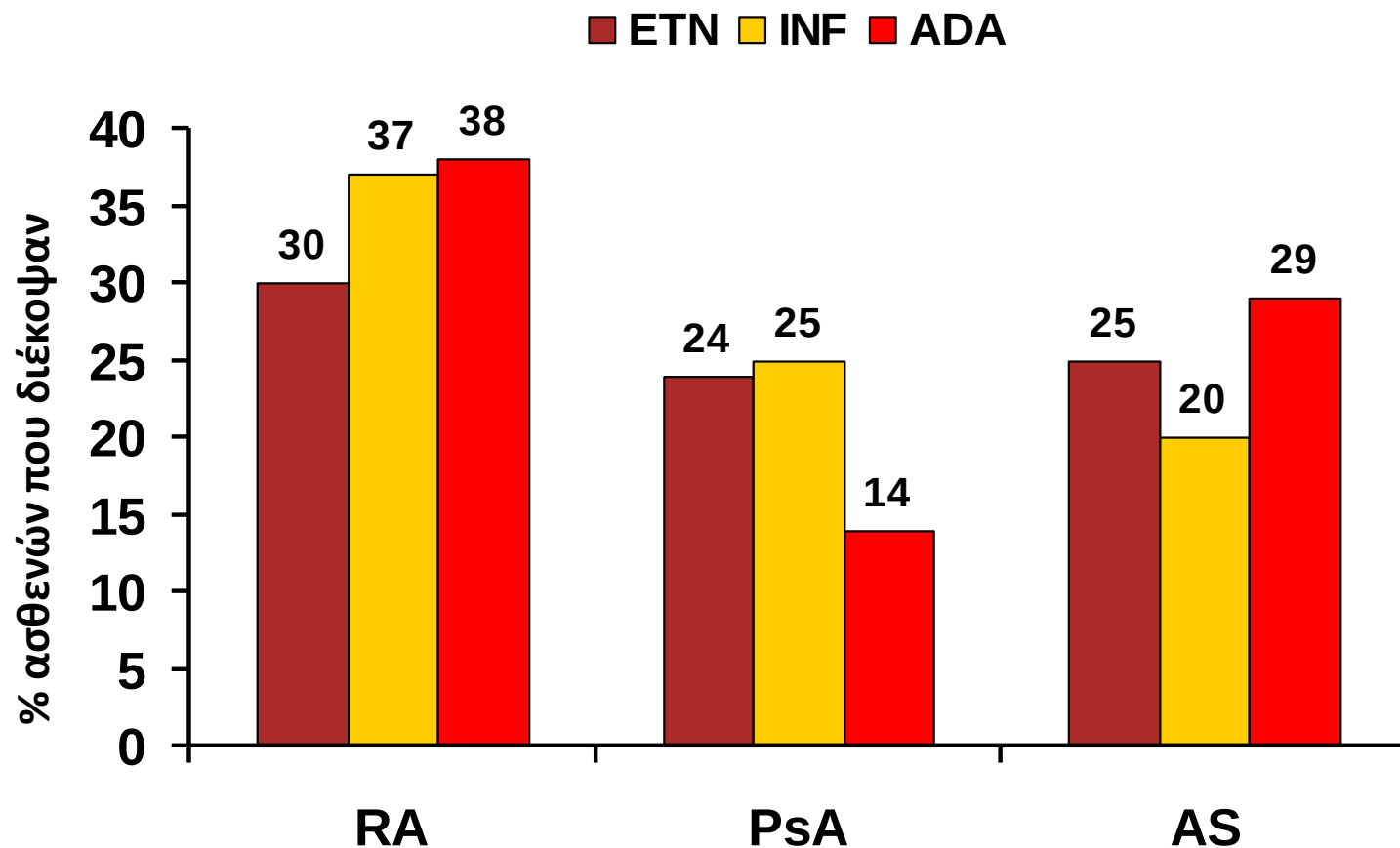
Διατήρηση Θεραπείας με anti-TNFs

Ποσοστά διακοπής της θεραπείας με anti-TNFs: Ισπανικό αρχείο *BIOBADASER*



Έκθεση σε anti-TNF: ETN = 1863 pt-yrs; INF = 7109 pt-yr; ADA = 295 pt-yrs

Ποσοστά διακοπής της θεραπείας με anti-TNFs στον 1^ο χρόνο: Νορβηγικό αρχείο *NOR-DMARD*



ασθενών

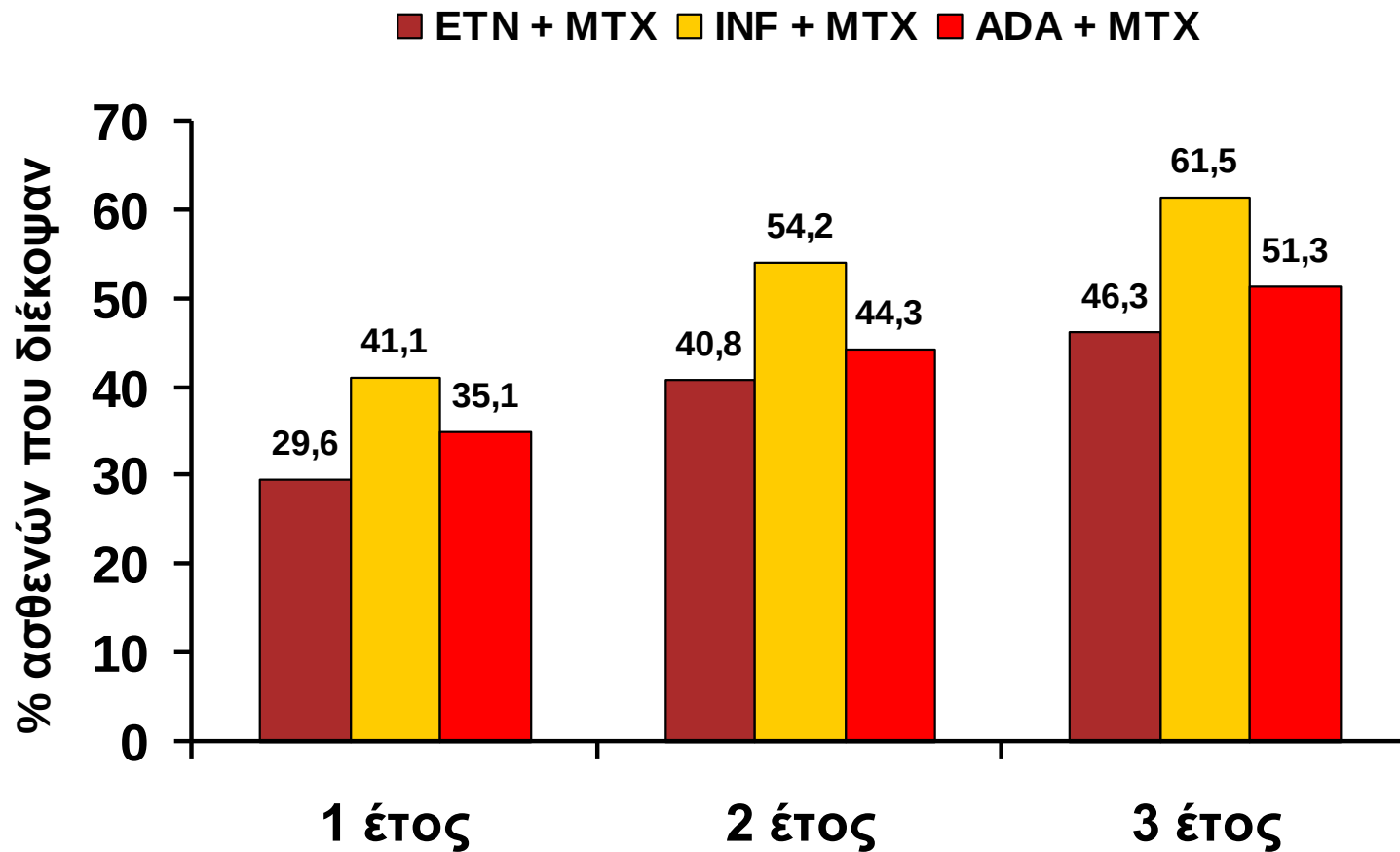
RA (ETN = 345, INF = 214, ADA = 288)

PsA (ETN = 96, INF = 48, ADA = 28);

AS (ETN = 122, INF = 113, ADA = 14)

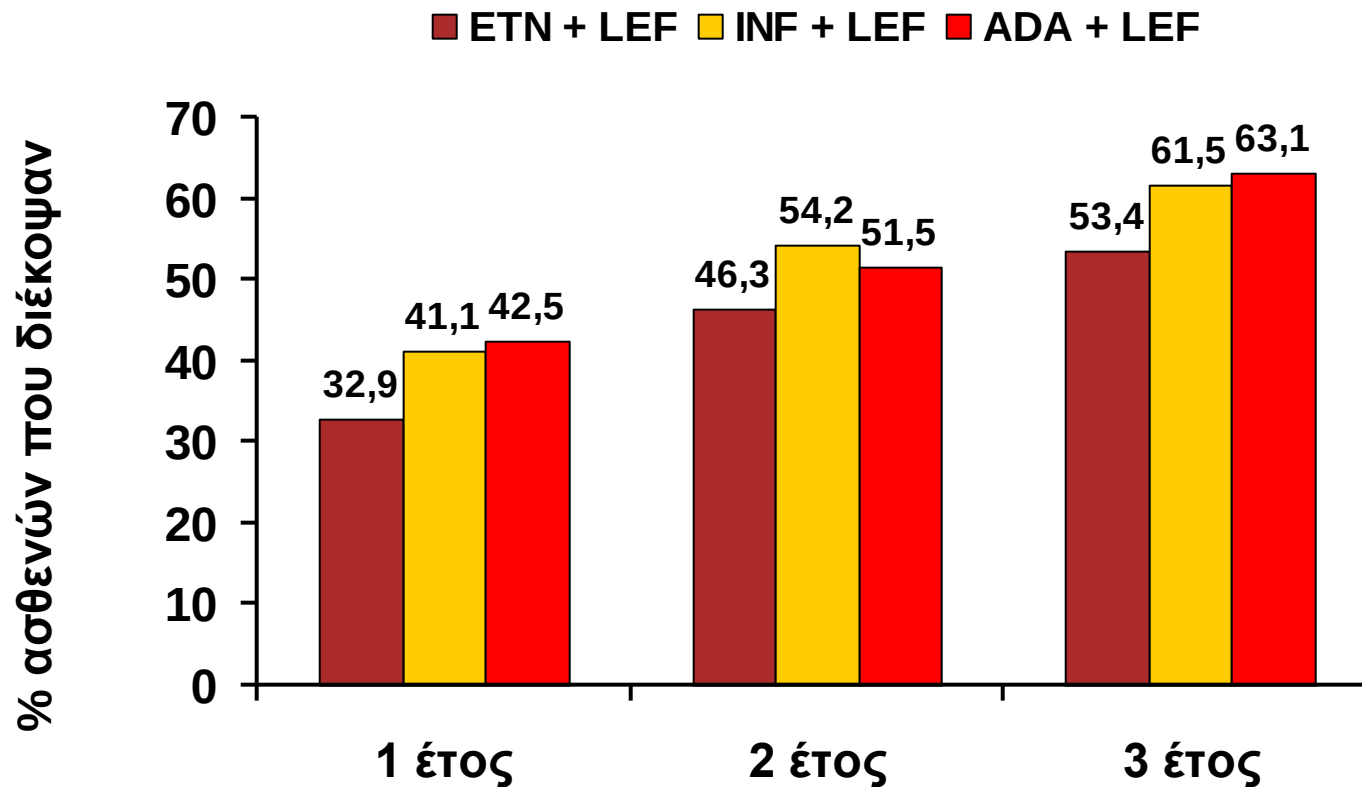
Τα ποσοστά διακοπής ήταν ίδια, ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς
ελάμβαναν anti-TNF θεραπεία για 1^η φορά ή όχι.

Ποσοστά διακοπής της θεραπείας με anti-TNFs και MTX σε ασθενείς με RA: Γερμανικό αρχείο *RABBIT*

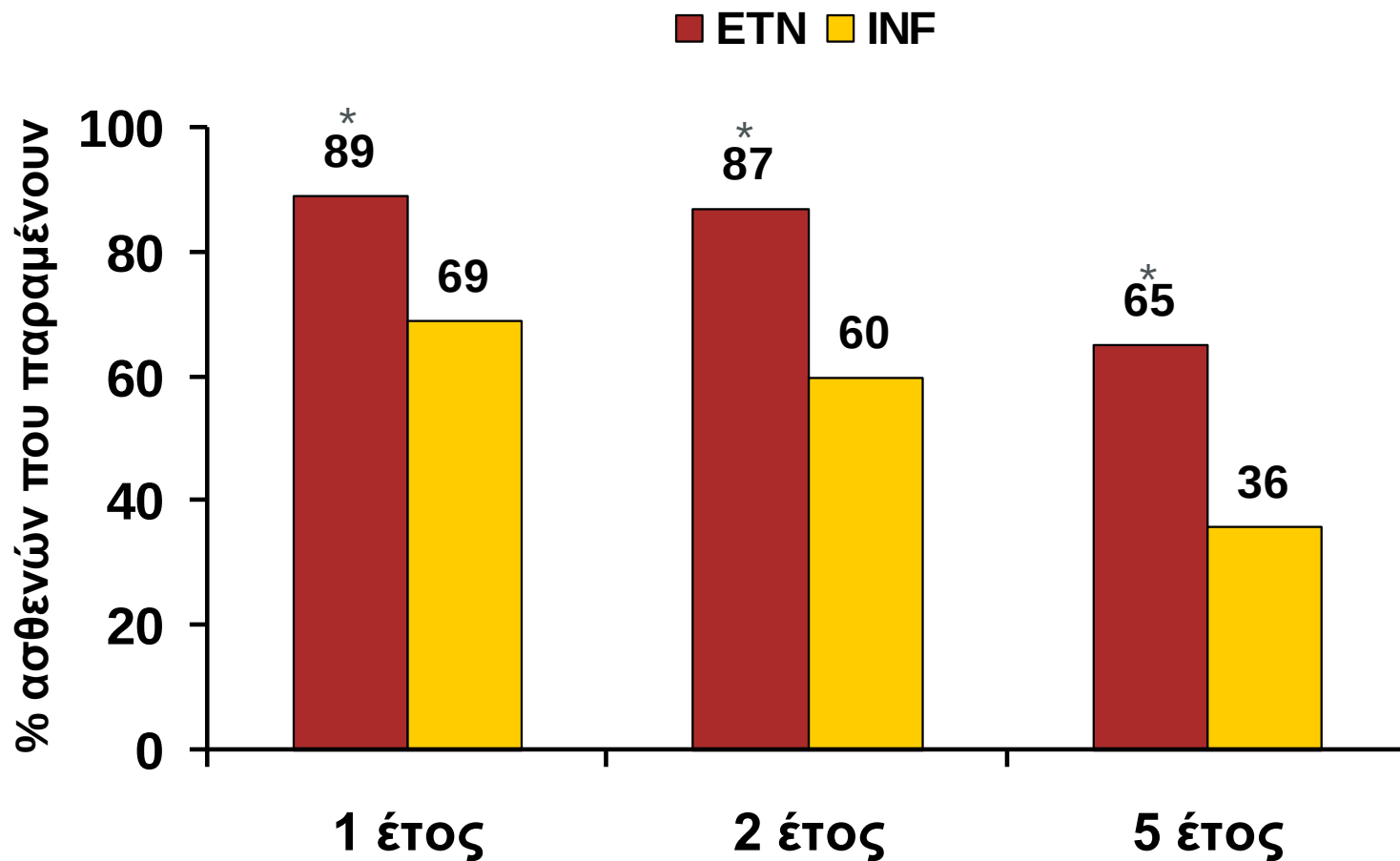


ασθενών: ETN = 488, INF = 361, ADA = 566

Ποσοστά διακοπής της θεραπείας με anti-TNFs και LEF σε ασθενείς με RA: Γερμανικό αρχείο *RABBIT*



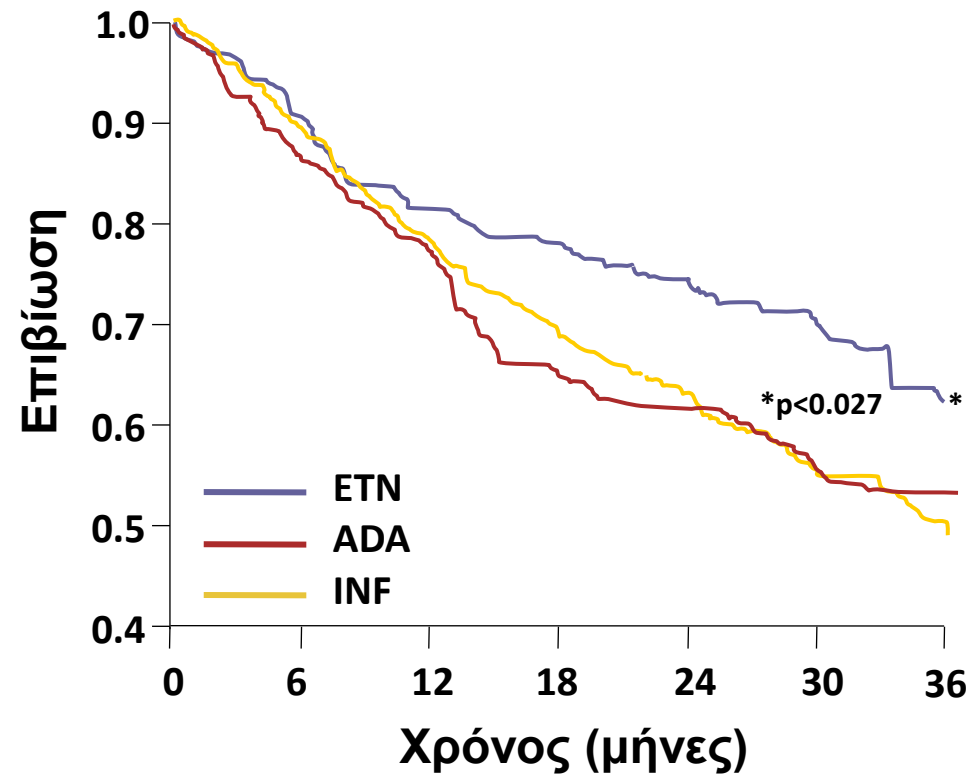
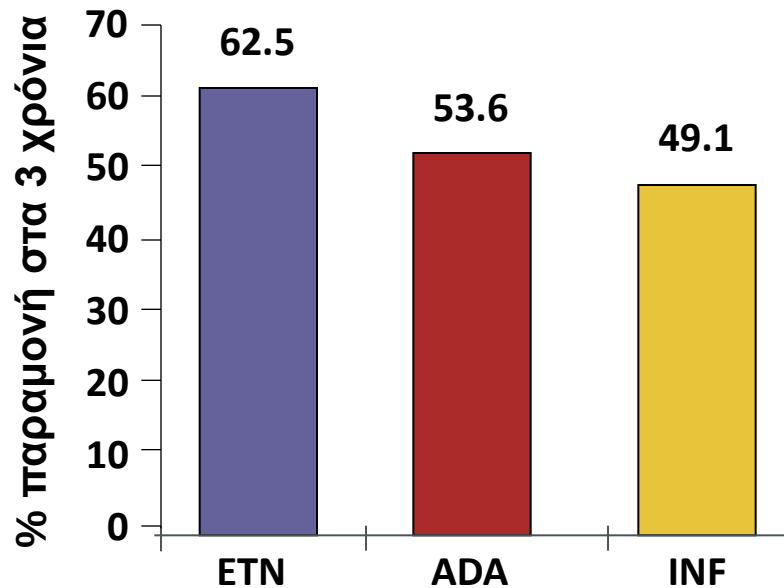
Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Σουηδικό αρχείο SSATG



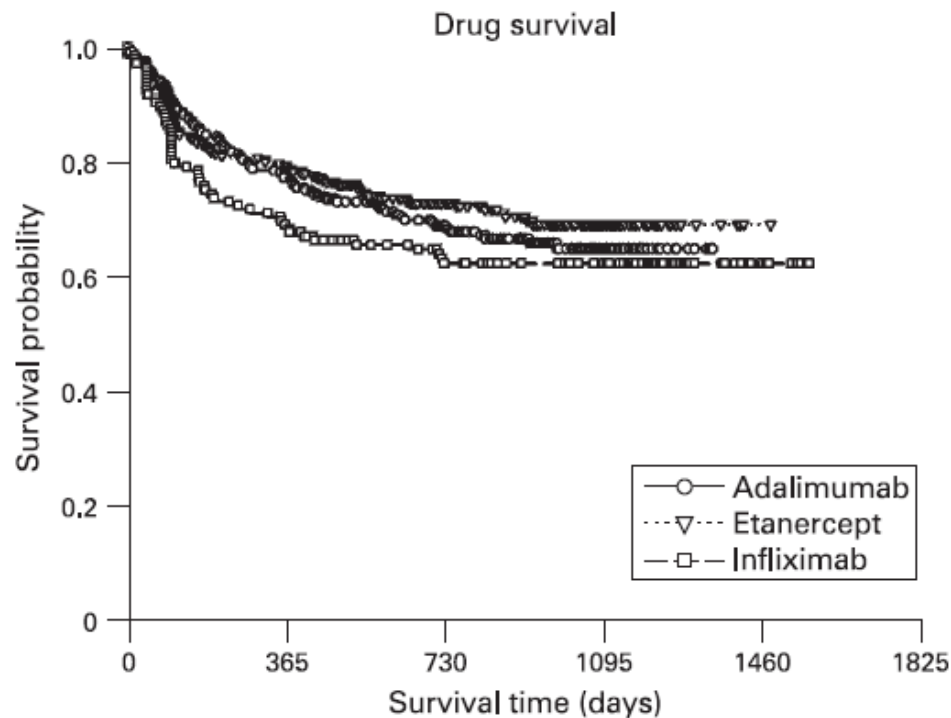
ασθενών: ETN = 179, INF = 501

* $p < 0.001$ vs INF

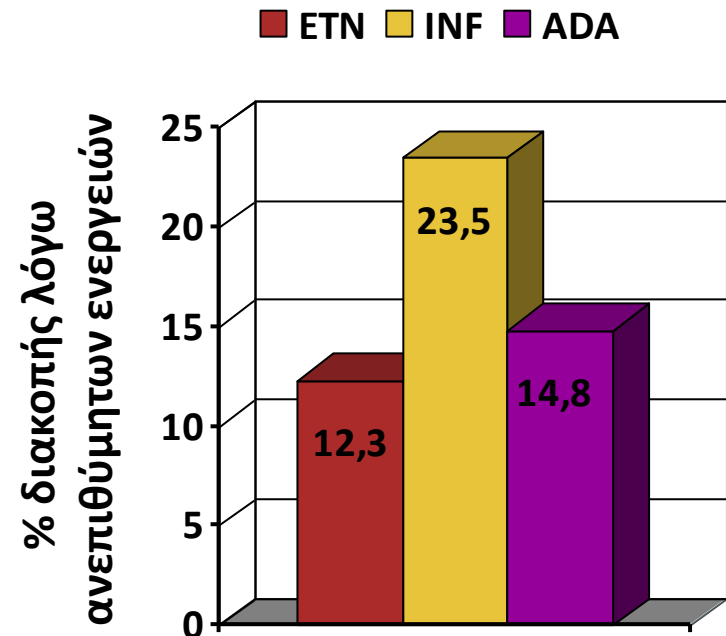
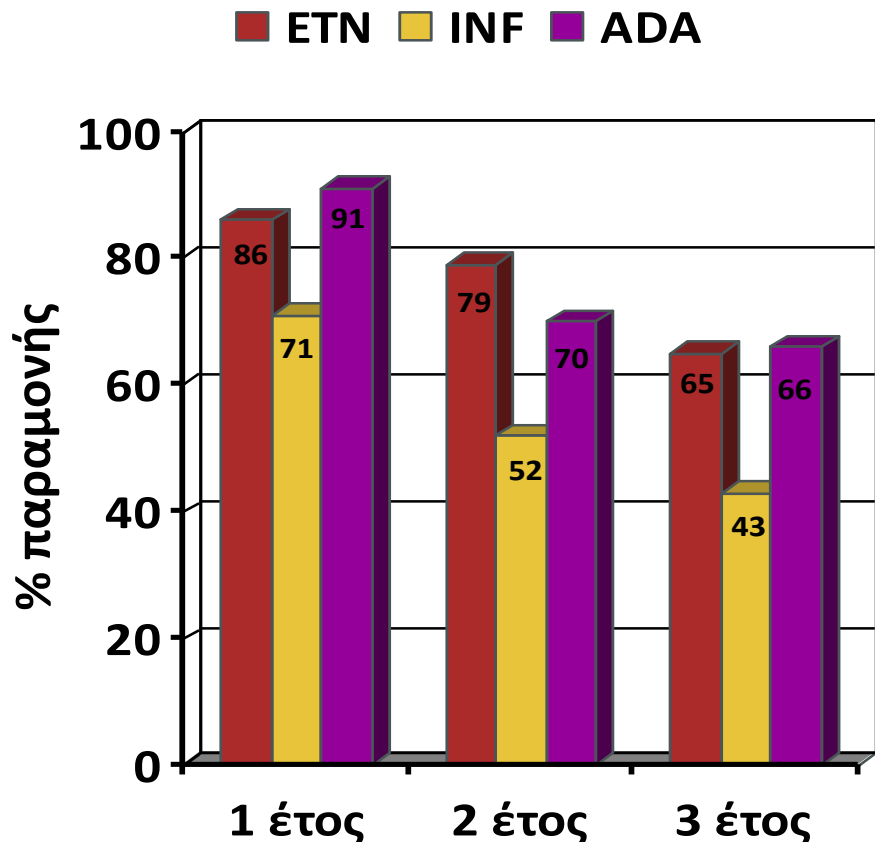
Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Ιταλικό αρχείο *LOHREN*



Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Ολλανδικό αρχείο *DREAM*

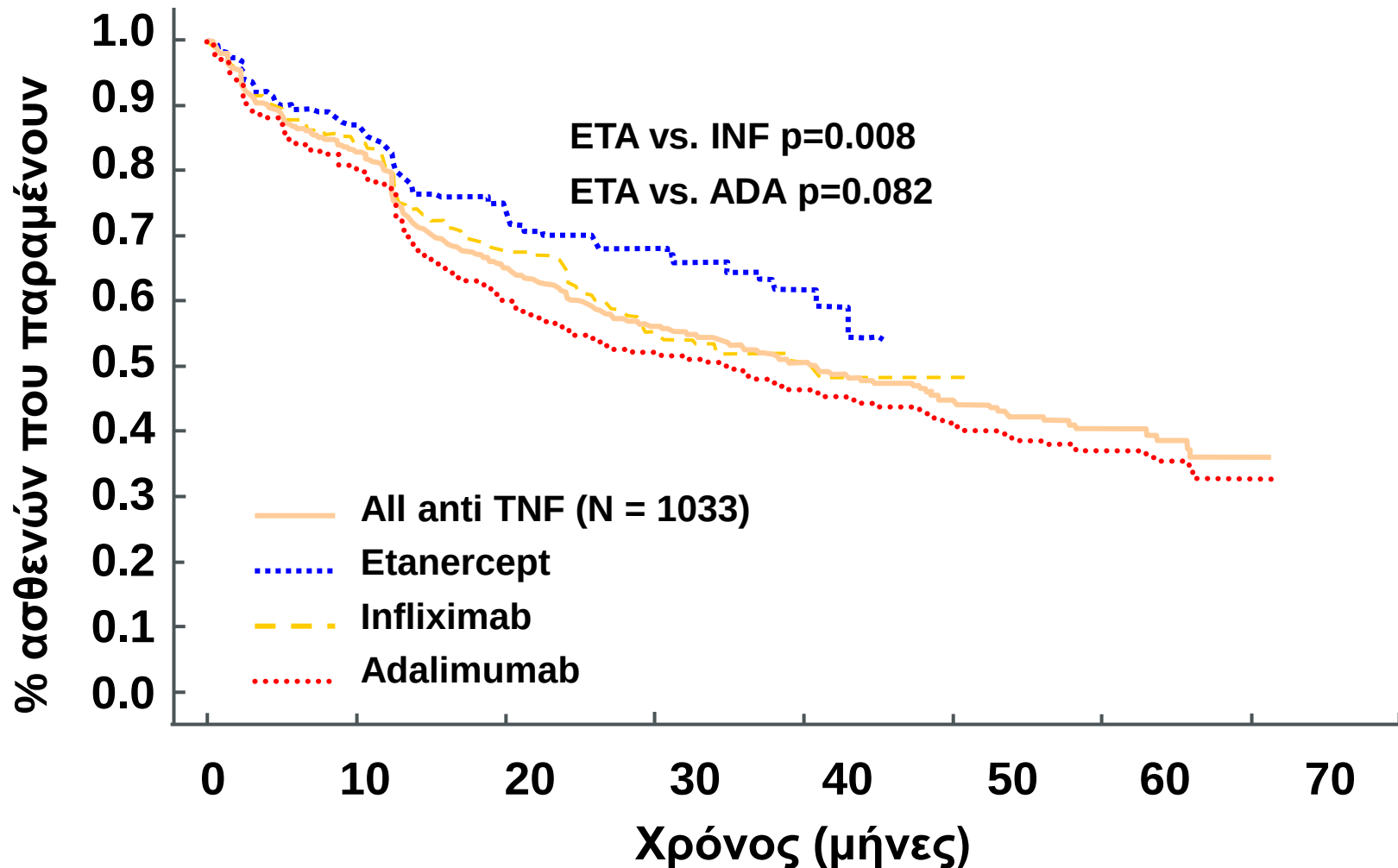


Ποσοστά διατήρησης και διακοπής της θεραπείας με anti-TNFs σε ασθενείς με PsA: Βρετανικό αρχείο *BSRBR*

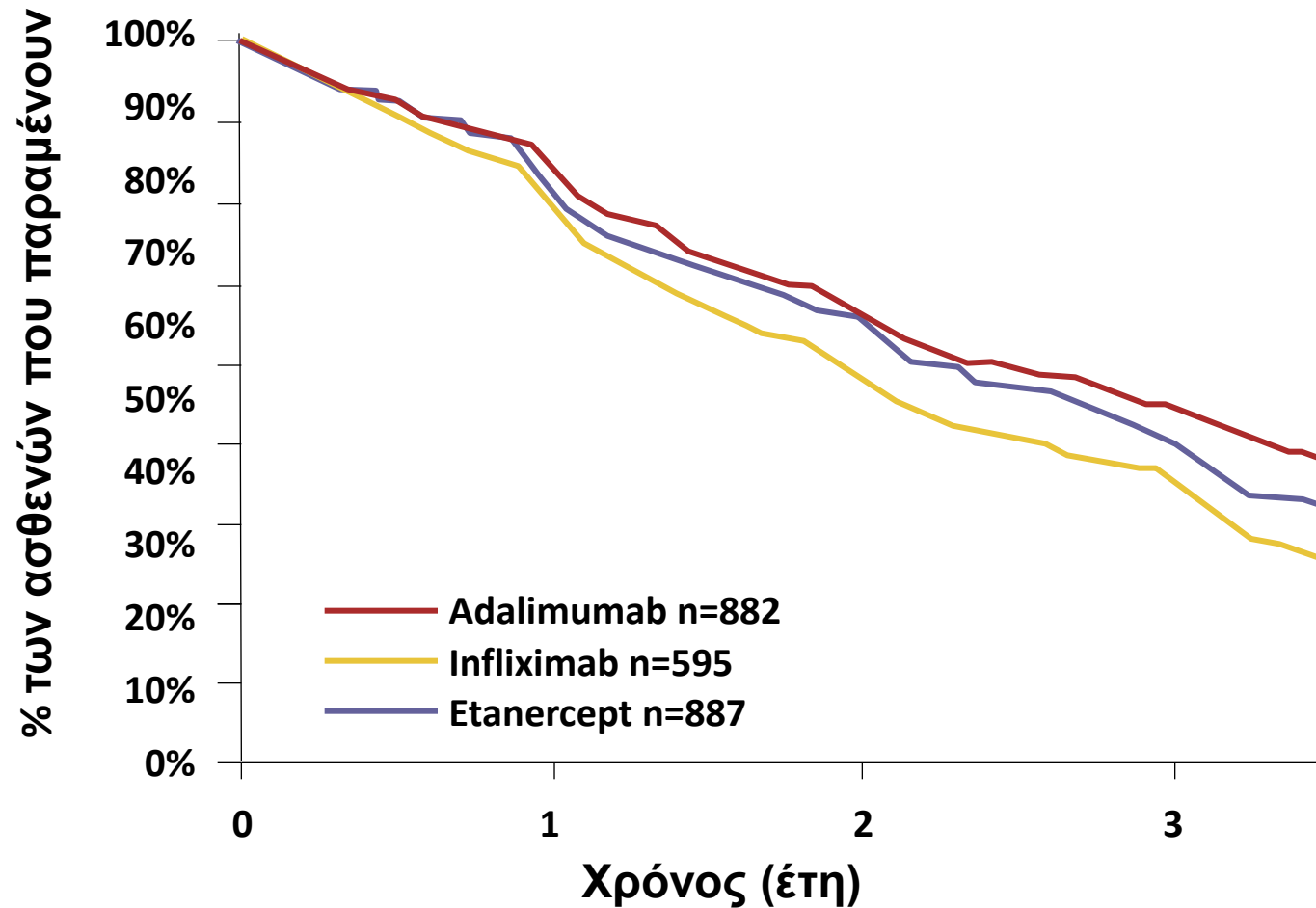


αριθμός ασθενών ανά φάρμακο: ETN = 316, INF = 162, ADA = 88

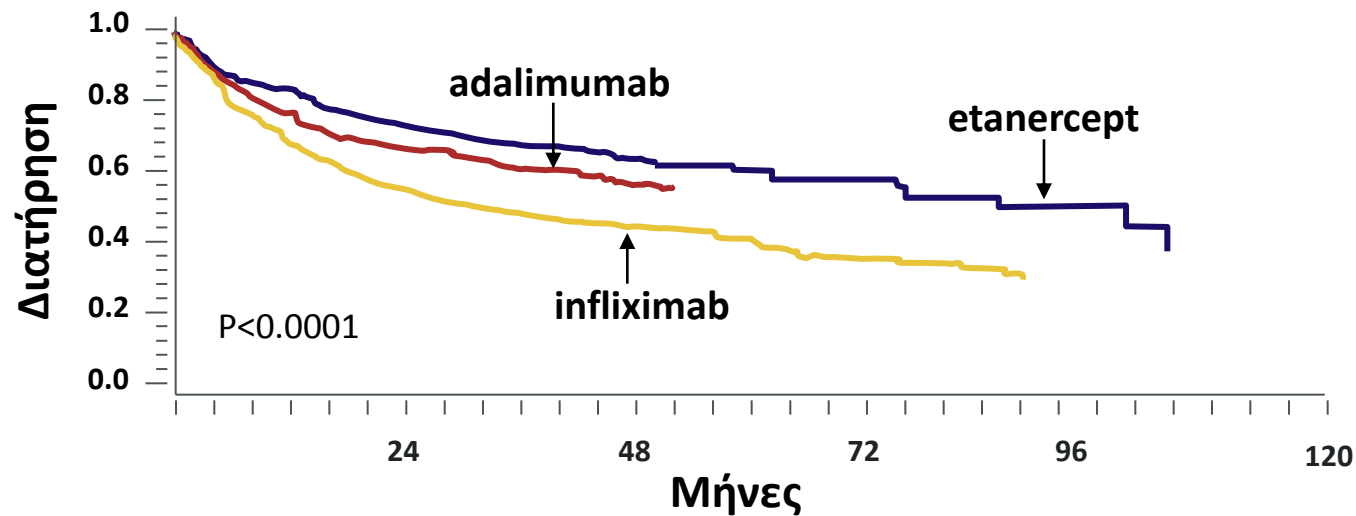
Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Τσέχικο αρχείο *ATTRA*



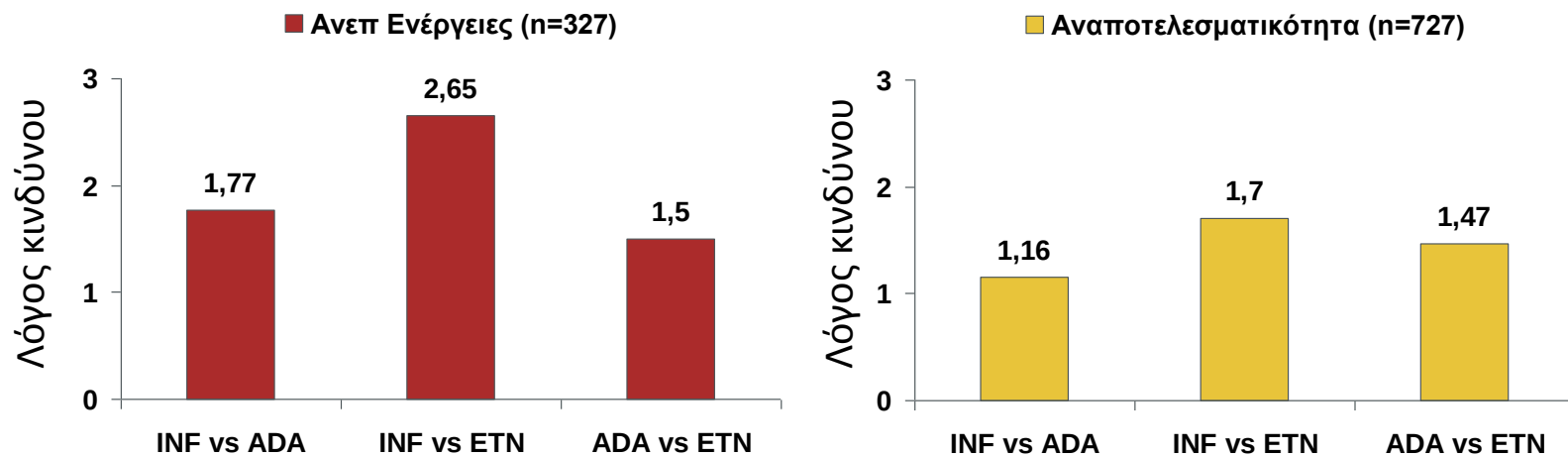
Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Ελβετικό αρχείο SCQM



Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Δανέζικο αρχείο *DANBIO*

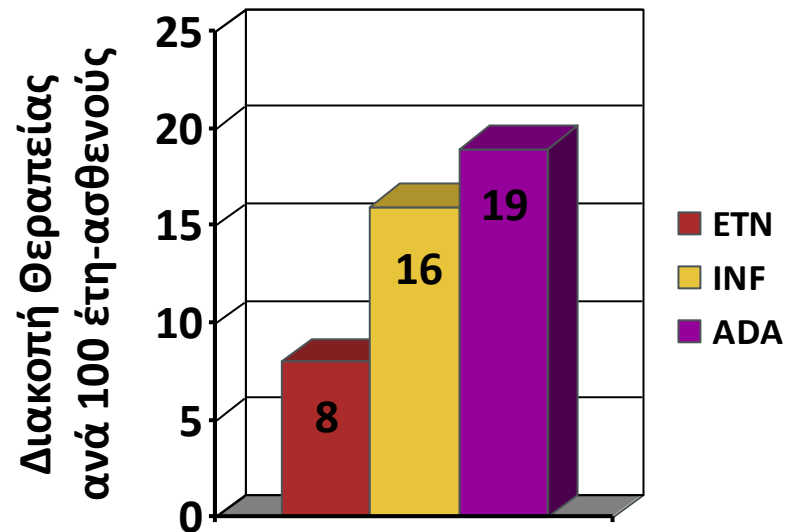


Διακοπή της θεραπείας για λόγους ασφάλειας και μη-αποτελεσματικότητας με αντι-TNFs σε ασθενείς με RA: Δανέζικο αρχείο *DANBIO*



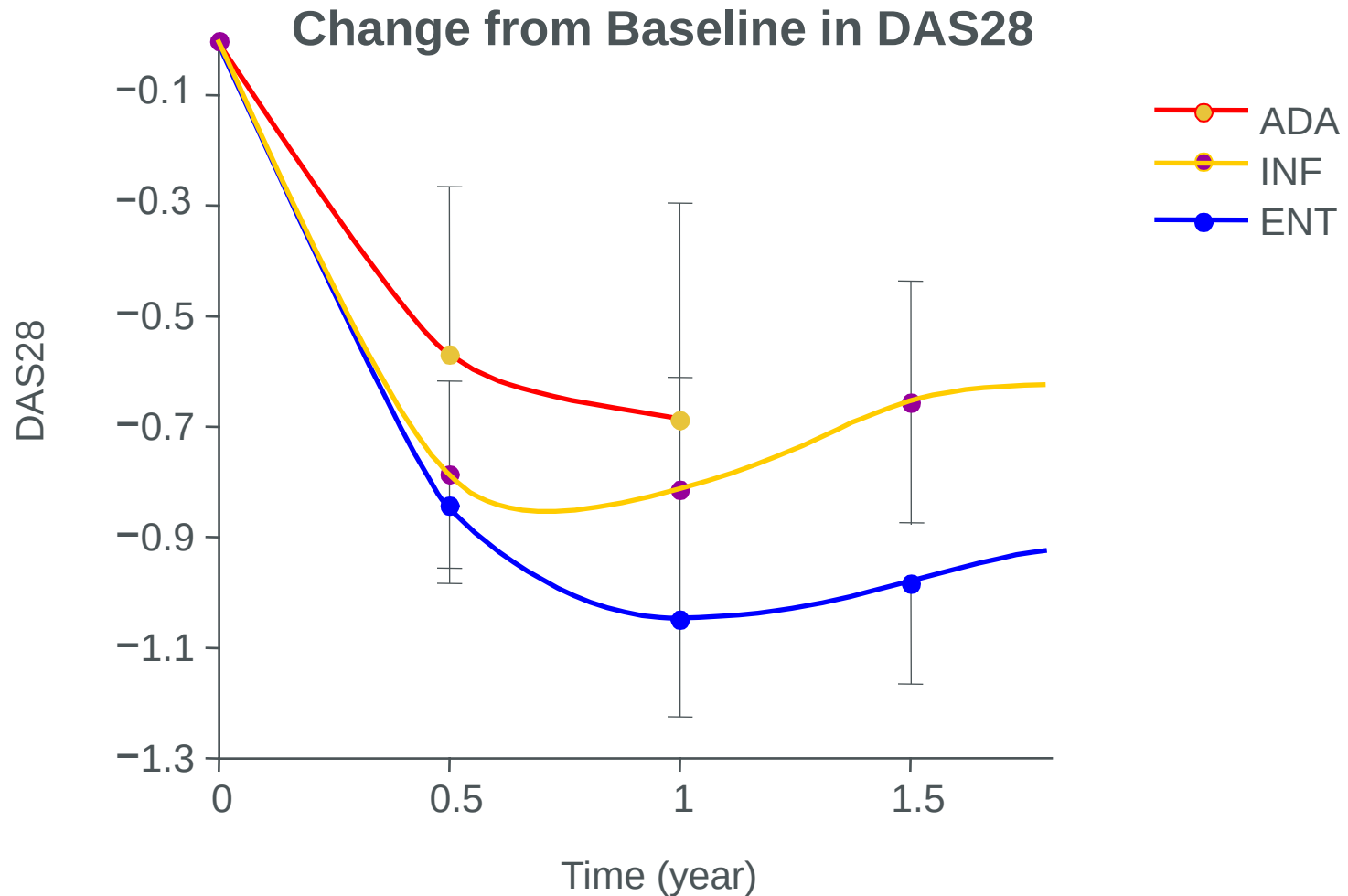
Ο λόγος κινδύνου προσαρμόστηκε ως προς την ενεργότητα της νόσου στη εκκίνηση, την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, τη χρήση MTX και prednisolone, τον αριθμό των DMARDS, τον δείκτη HAQ

Ποσοστά διατηρήσεις των anti-TNFs σε ασθενείς με AS: Τσέχικο αρχείο *ATTRA*



Anti-TNFs και Αποτελεσματικότητα

Anti-TNFs και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΡΑ: Ελβετικό αρχείο *SCQM*



pts on each anti-TNF - ETN = 519, INF = 362, ADA = 317

Αποτελεσματικότητα των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Δανέζικο αρχείο *DANBIO*

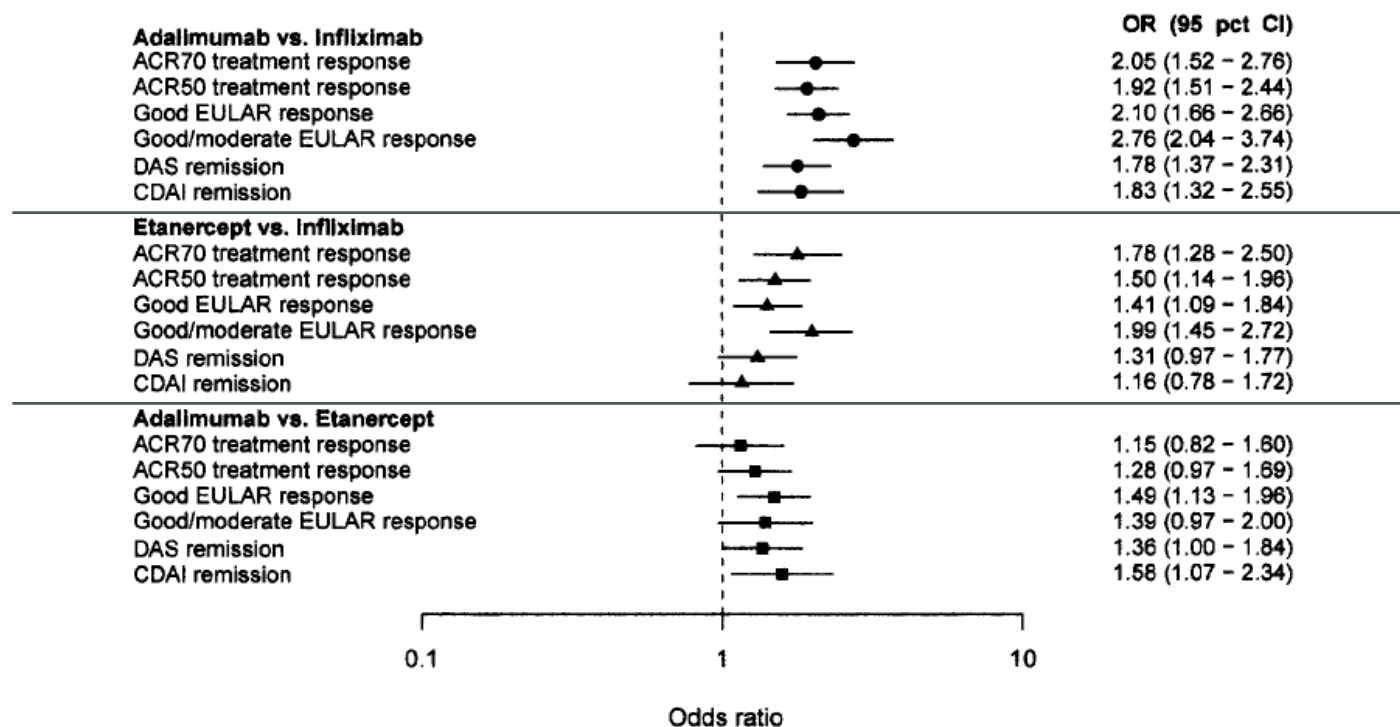
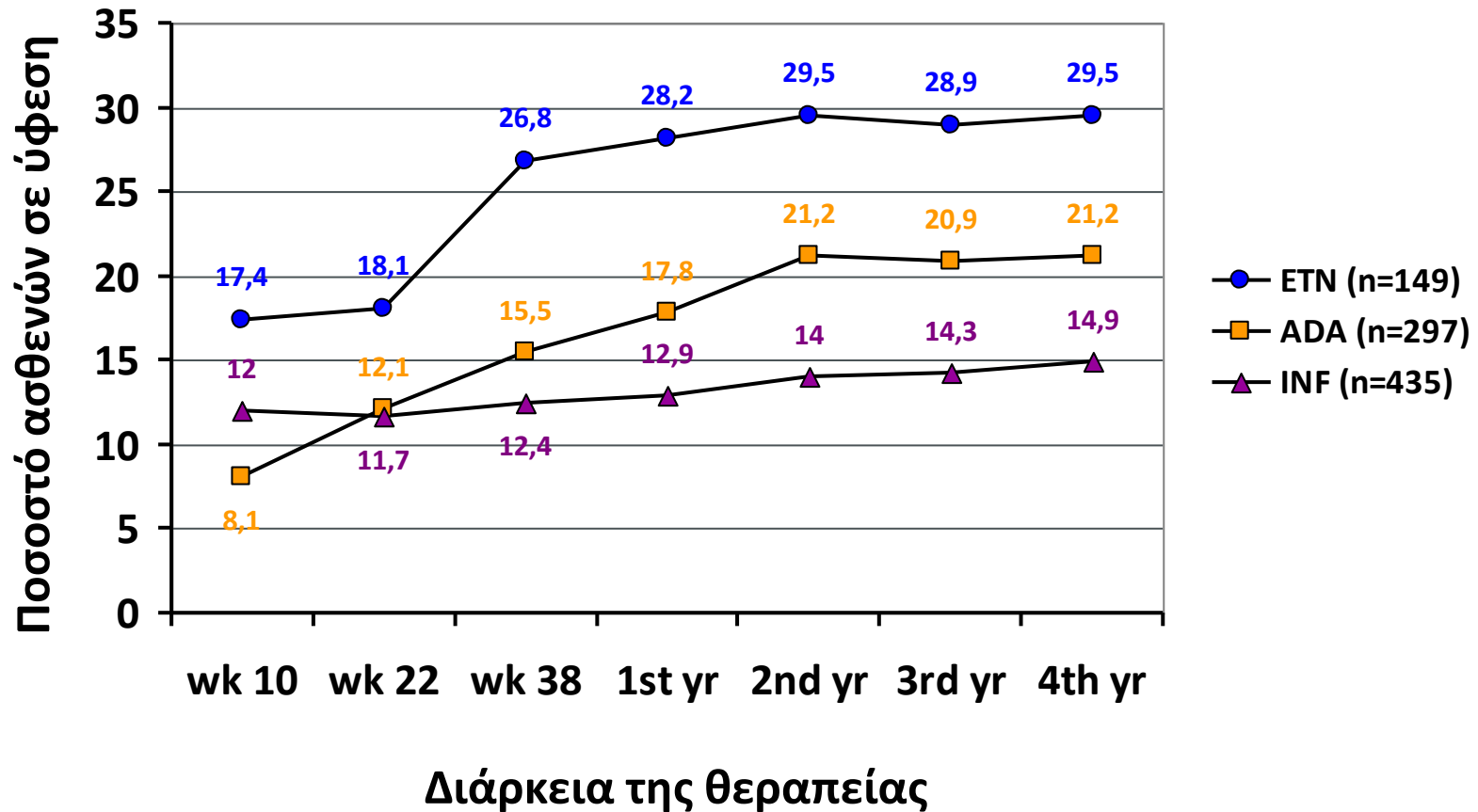


Figure 2. Odds of achieving a treatment response after 26 weeks, adjusted for age, disease duration, disease activity, concomitant methotrexate and prednisolone treatment, number of previous DMARDs, center, and HAQ score at baseline. See Figure 1 for definitions.

1. Δεν έγινε προσαρμογή ως προς τη δόση της MTX: Η δόση ήταν 15 mg/wk για το ETN έναντι 20 mg/wk για το ADA
2. Μονοθεραπεία: 39% των ασθενών σε ETN έναντι 30% των ασθενών σε ADA

Επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με RA: Τσέχικο αρχείο *ATTRA*



Αποτελεσματικότητα των anti-TNFs σε ασθενείς με AS: Τσέχικο αρχείο *ATTRA*

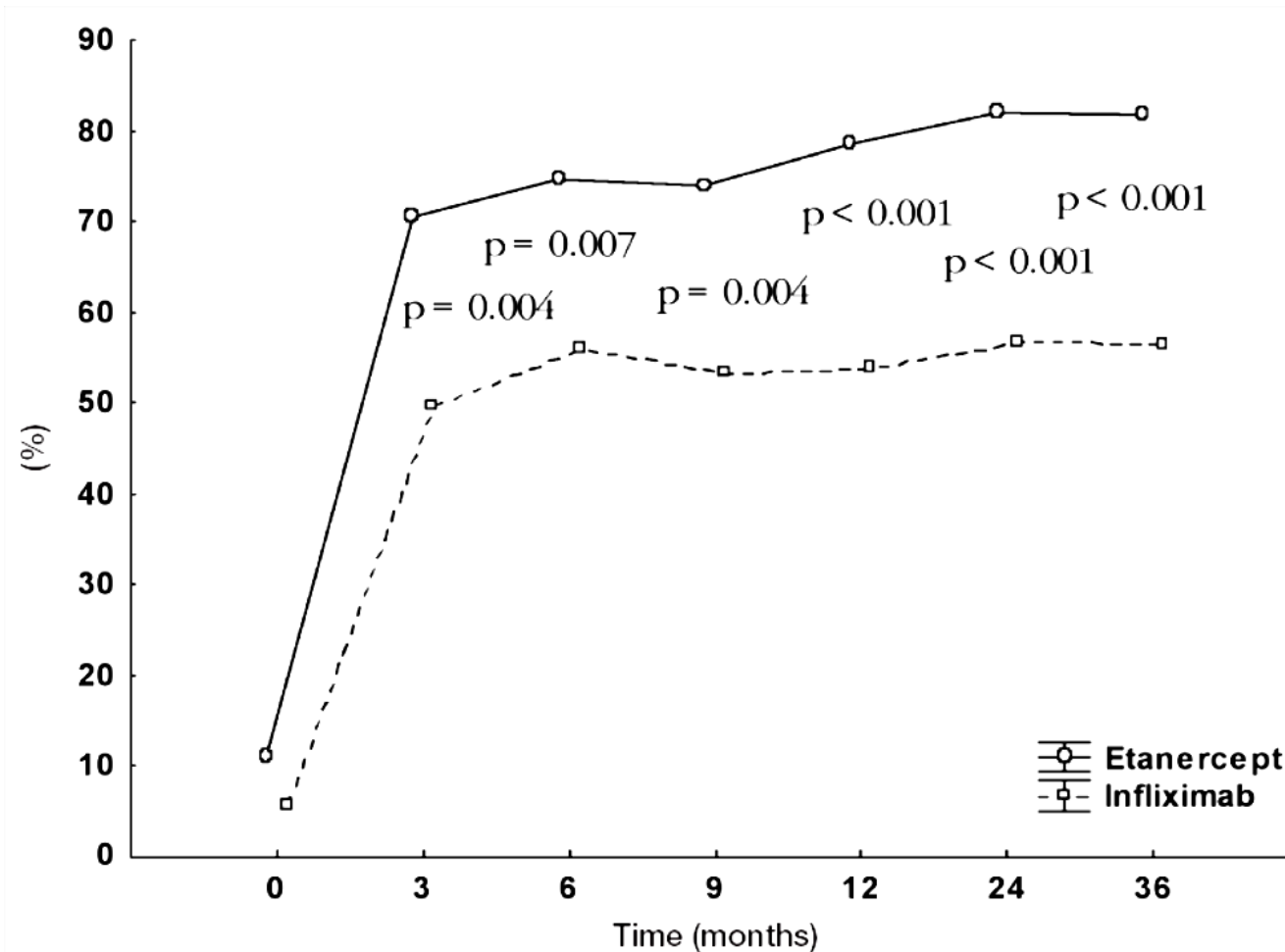
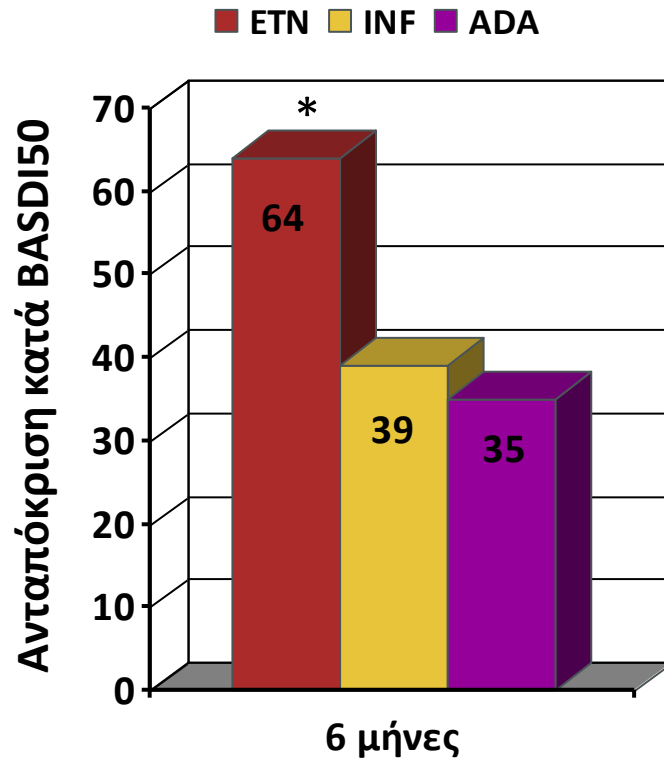


Fig. 3. Percentage of patients with BASDAI <4.

Αποτελεσματικότητα των anti-TNFs σε ασθενείς με AS: Βρετανικό αρχείο *BSRBR*



* $p < 0.01$ vs INF & ADA

ασθενών: ETN = 148, INF = 93, ADA = 20