

Οι ανησυχίες των ασθενών για τη ρευματοειδή
αρθρίτιδα και τους κινδύνους των φαρμάκων
Επικοινωνία οφέλους/κινδύνου

Κυριακή Μποκή
Ρευματολογική Μονάδα
Σισμανόγλειο Νοσοκομείο

Ρόδος 25 Απριλίου 2013

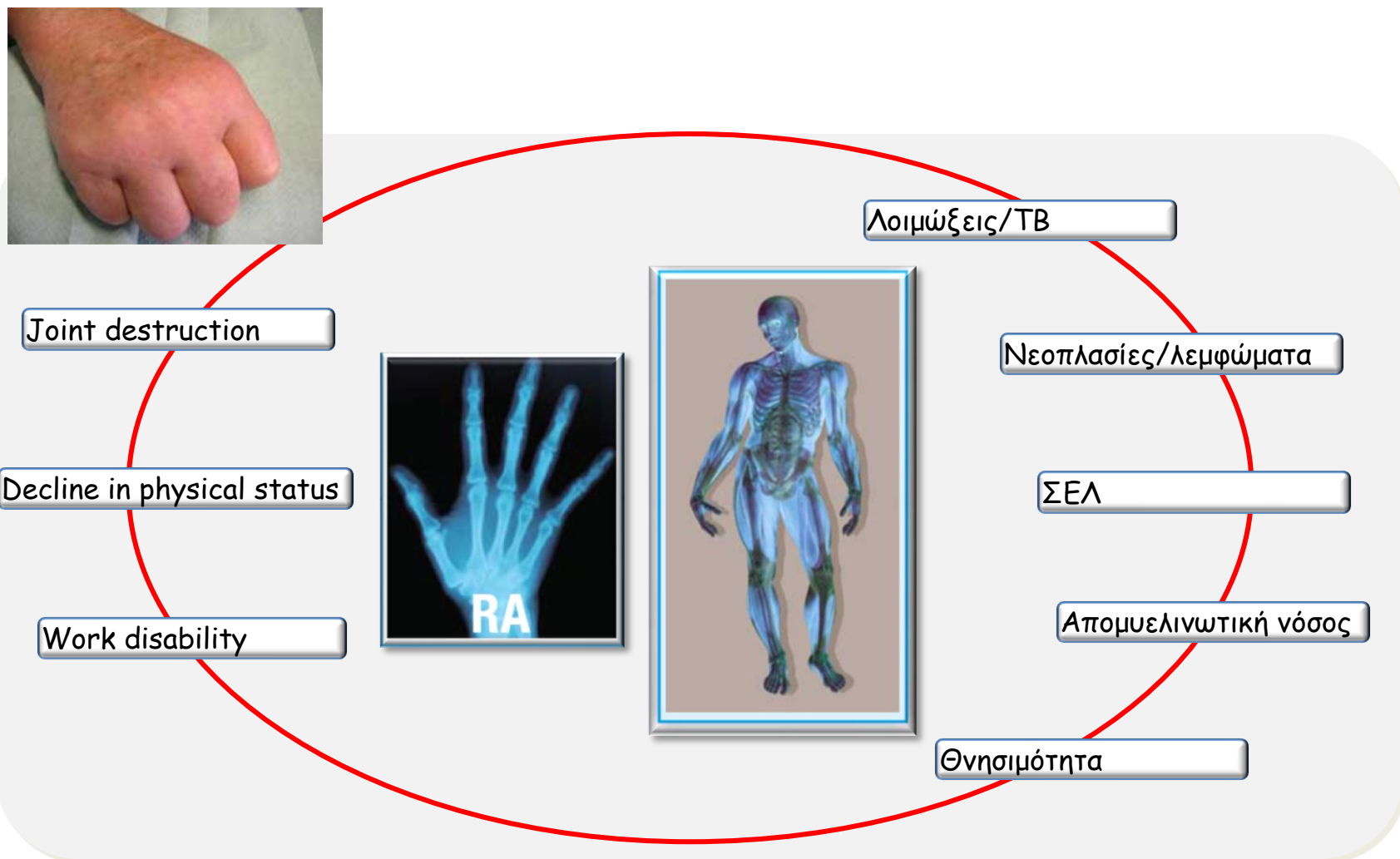
Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Τιμητική αμοιβή από την Abbvie

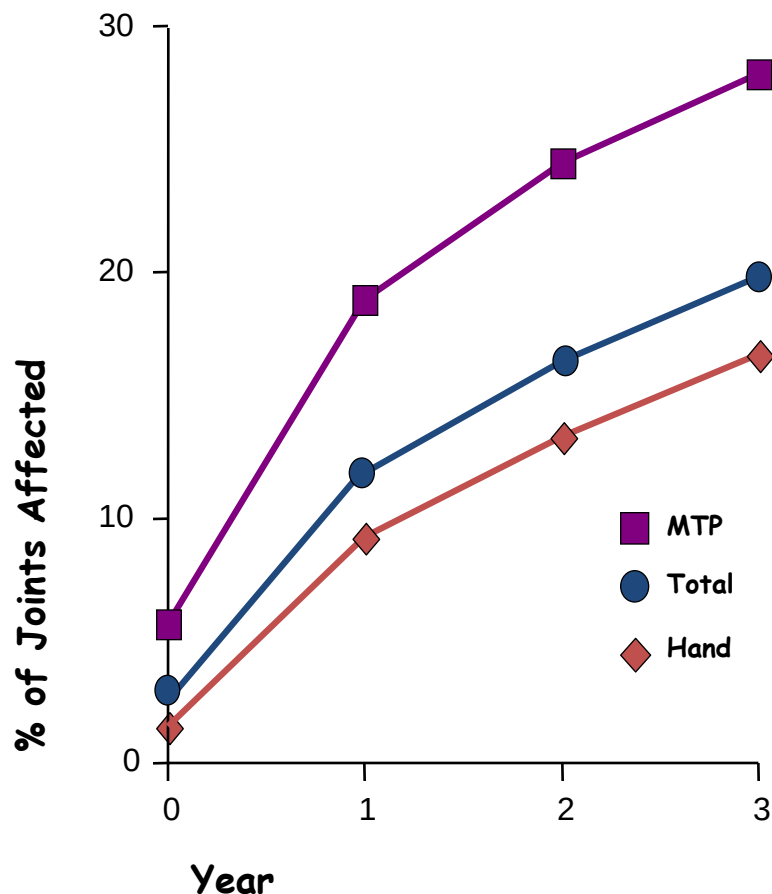
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Abbvie, MSD, Novartis, UCB

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Συστηματική νόσος

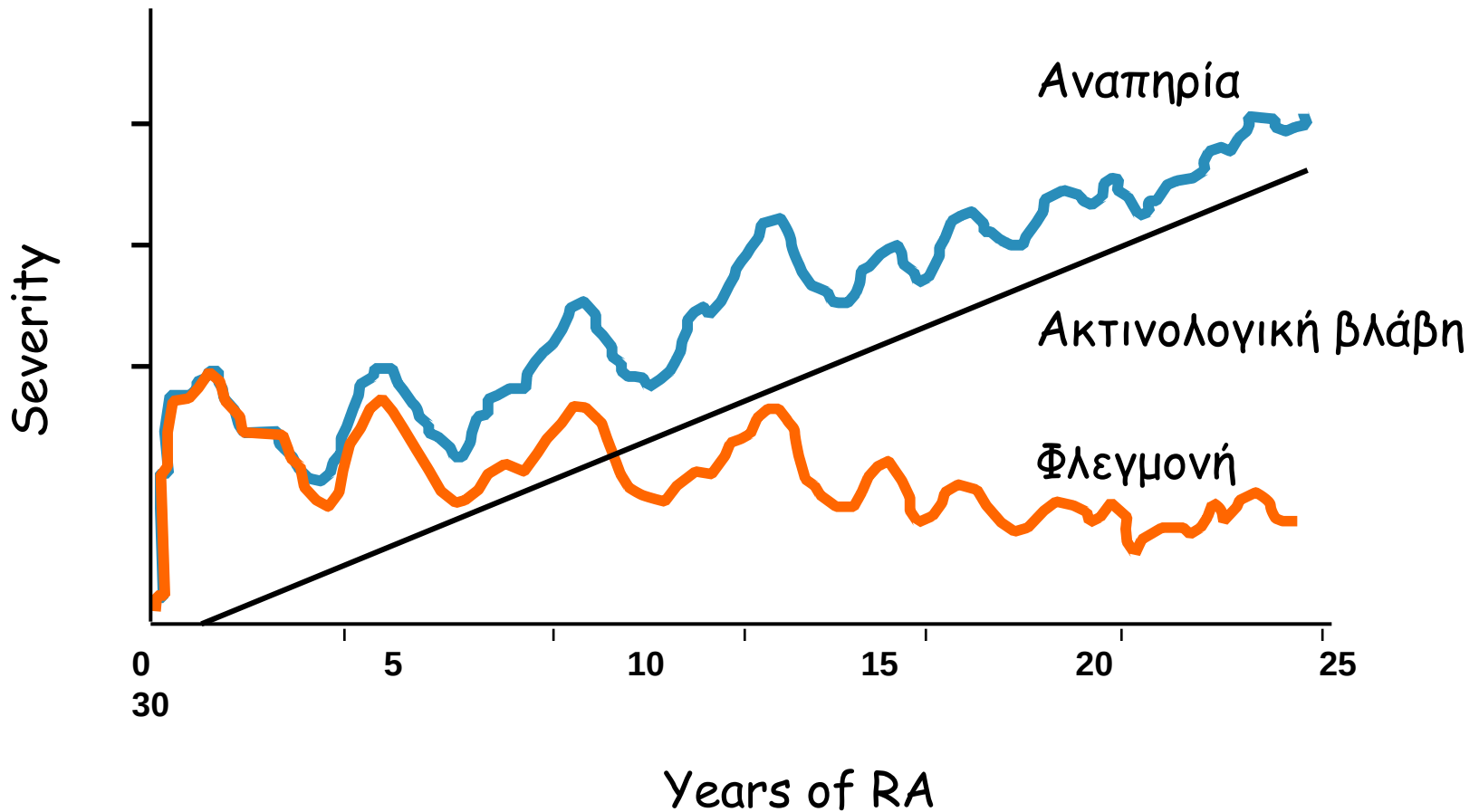


Πρώιμη εμφάνιση ακτινολογικών ευρημάτων

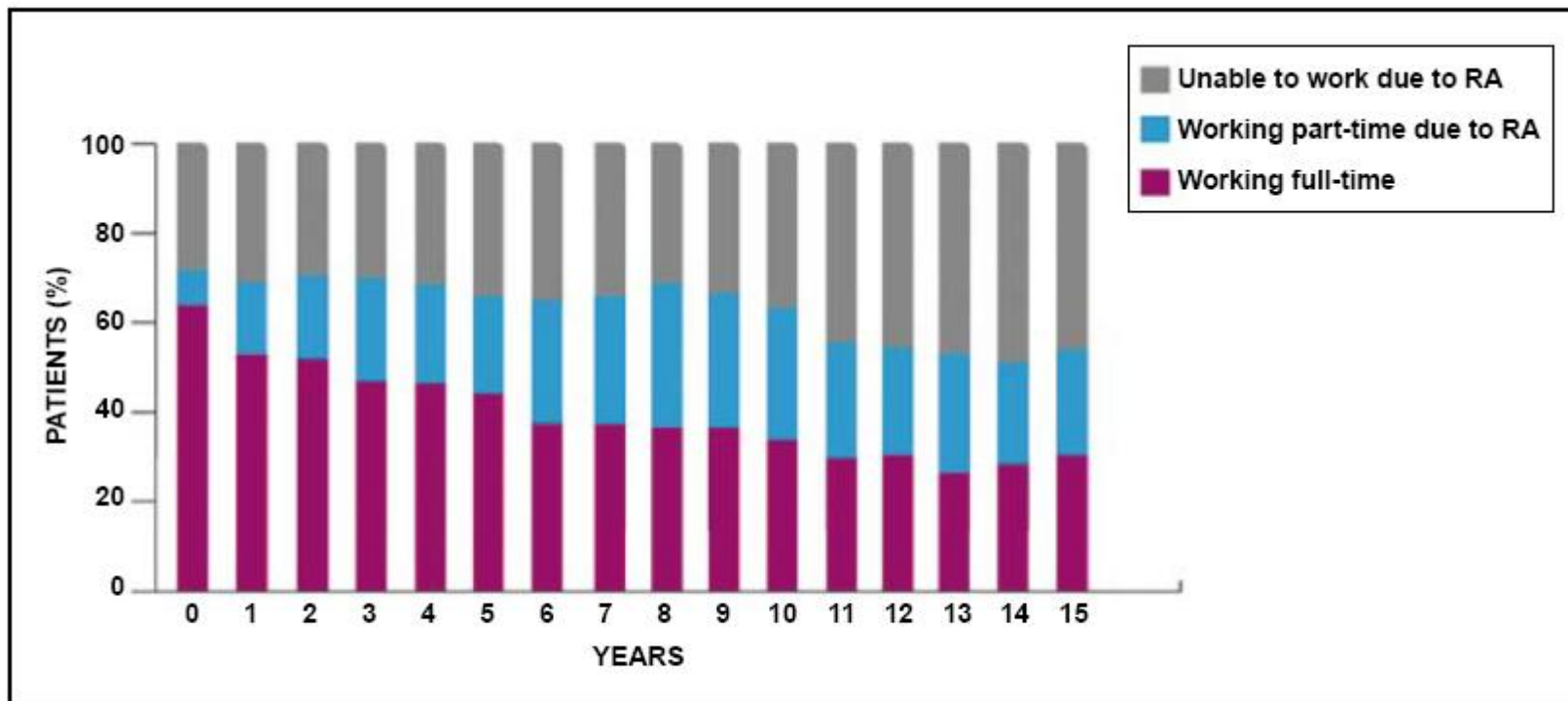


>93% των ασθενών με ΡΑ, διάρκειας νόσου <2 χρόνια, μπορεί να έχουν ακτινολογικά ευρήματα
Ο ρυθμός ακτινολογικής εξέλιξης είναι ταχύτερος τον πρώτο χρόνο συγκριτικά με το 2^ο ή 3^ο
Ακτινολογικά ευρήματα άκρων ποδών αποτελούν σημαντικούς δείκτες εξελικτικής νόσου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Φυσική πορεία



Ικανότητα για εργασία στη 15ετία ασθενών με ΡΑ προσφάτου ενάρξεως



Source: Eberhardt, Larsson, Nived and Lindquist, 2007

Πρώιμη απώλεια εργασίας, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν είτε μερική απασχόληση είτε καθόλου απασχόληση

Ανεπιθύμητες ενέργειες anti-TNF παραγόντων

- Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση του φαρμάκου
- Λοιμώξεις
 - Εμφάνιση νέων λοιμώξεων
 - Αναζωπύρωση χρόνιων λοιμώξεων (*TB/Ευκαιριακές, HBV, HCV*)
- Νεοπλασίες/Λεμφώματα
- Απομυελινωτικές παθήσεις
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Εμφάνιση αυτοαντισωμάτων - αυτοάνοσων νόσων
- Αντι-αντισώματα (ανοσογονικότητα)

Όφελος-Κίνδυνος



Cochrane overview: Ανεπιθύμητες ενέργειες βιολογικών θεραπειών

Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review)

**Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK,
Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L,
Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P,
Buchbinder R**

Cochrane overview:

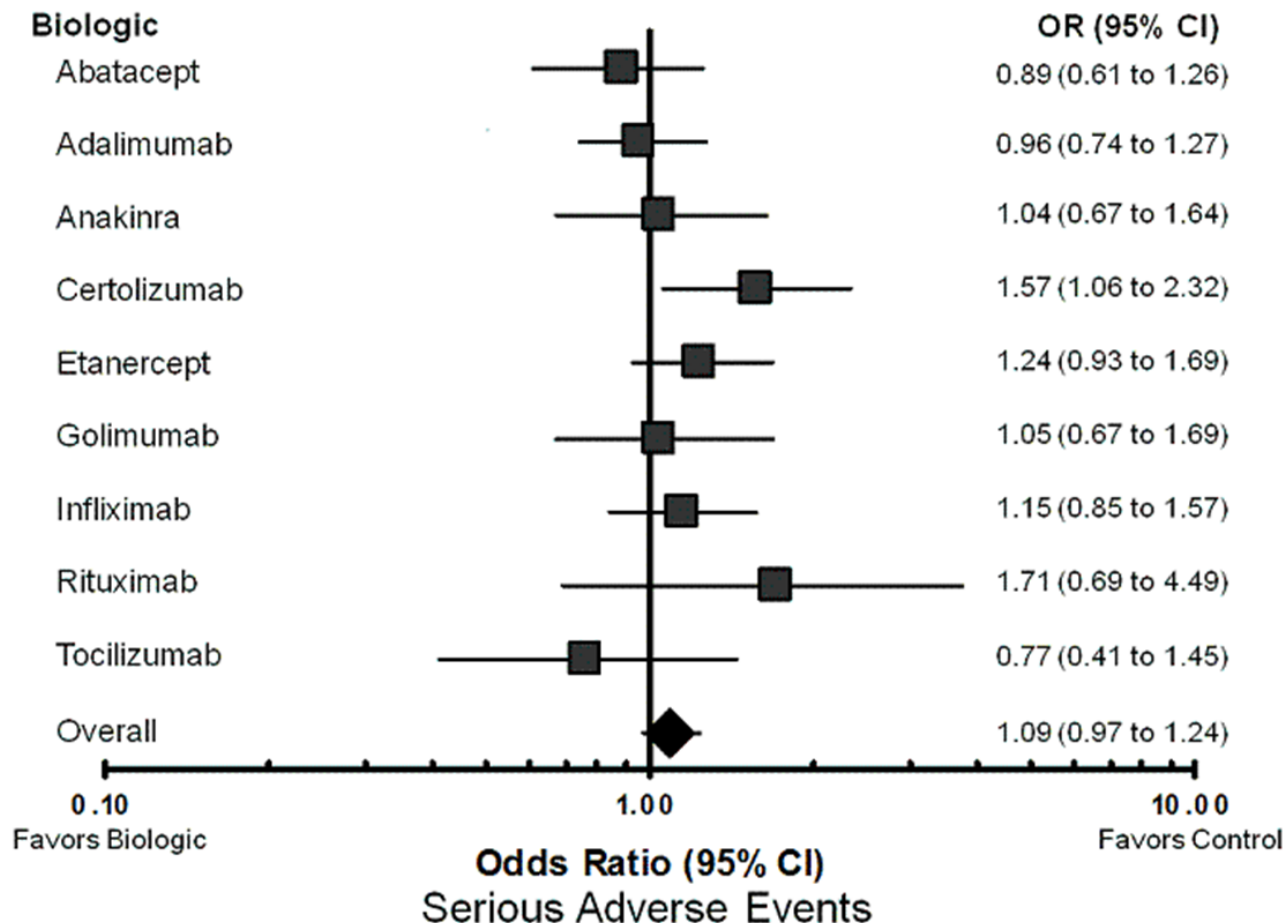
Ανεπιθύμητες ενέργειες βιολογικών θεραπειών

- Σύνολο **160 RCTs** με **48,676** συμμετέχοντες και **46 OLEs** με **11,954** συμμετέχοντες συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση
- Η πλειονότητα των RCTs εκτίμησε το etanercept ή το infliximab σε ασθενείς με PA

	Randomized -controlled trials, N=163	Open-label extension studies, N=46
Abatacept	7	2
Adalimumab	22	10
Certolizumab pegol	6	1
Etanercept	39	10
Golimumab	8	1
Infliximab	40	18
Rituximab	29	1
Tocilizumab	5	1

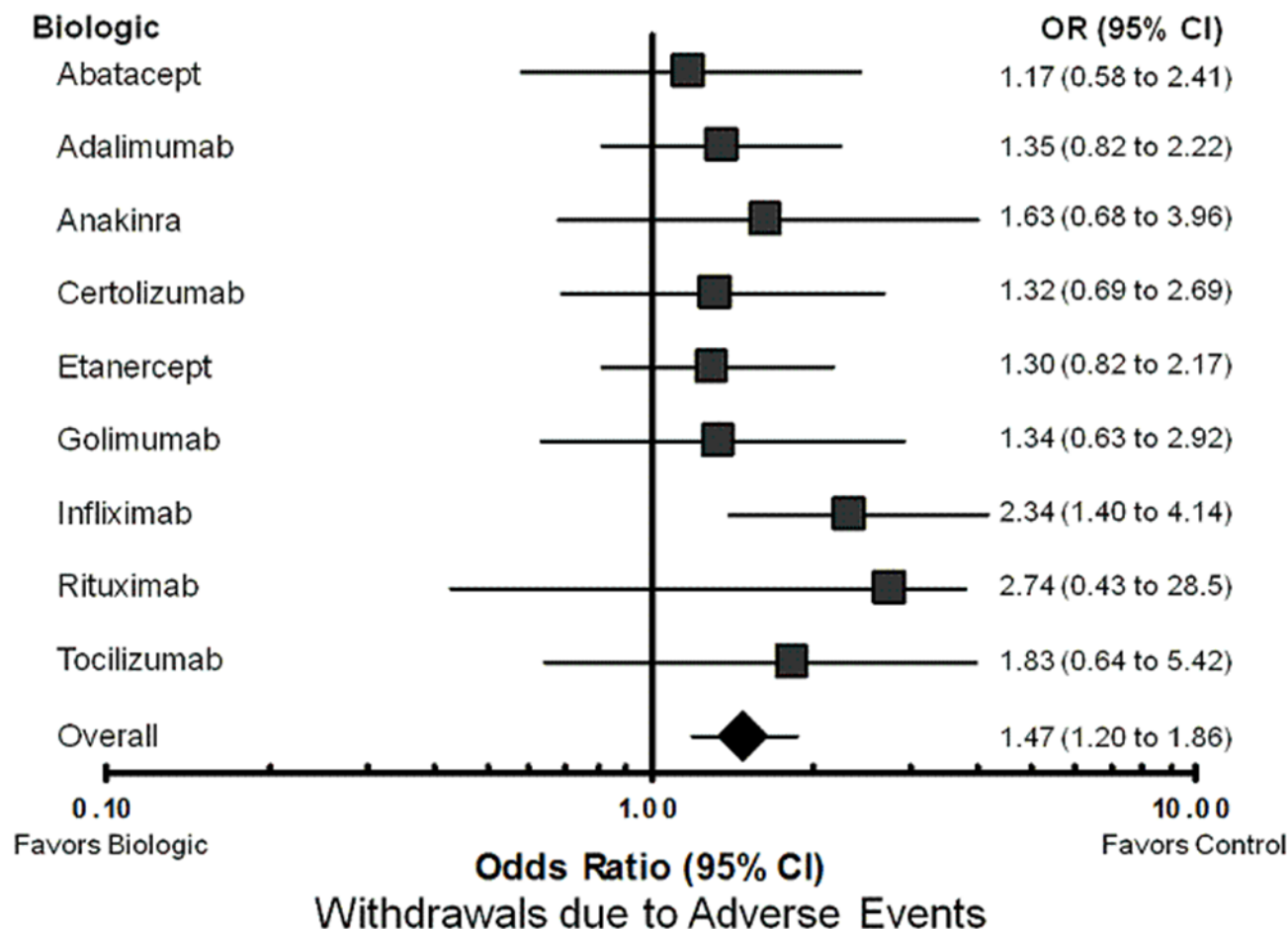
Cochrane overview:

Πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

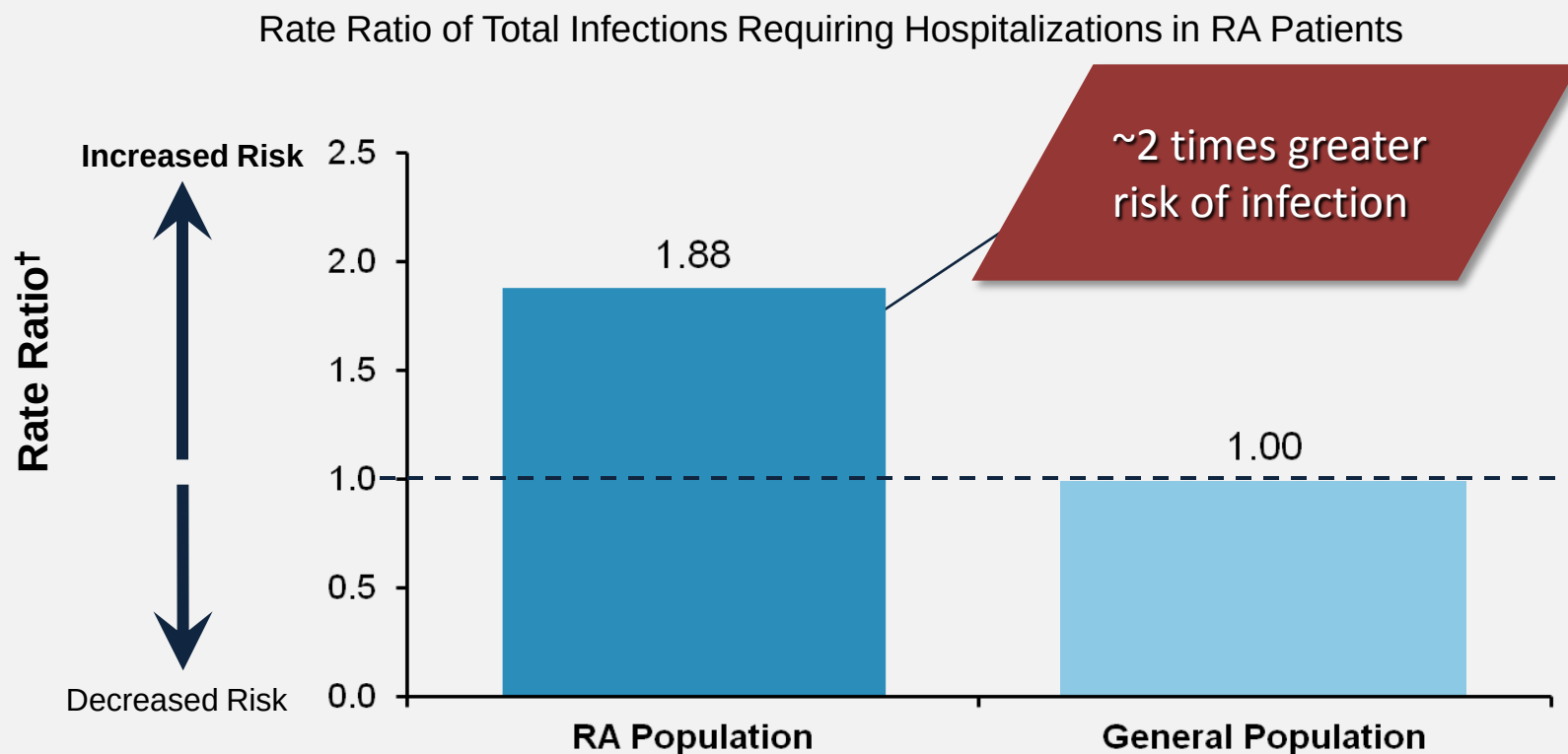


Cochrane overview:

Πιθανότητα απόσυρσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών



Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΡΑ



†Rate ratio obtained by dividing incidence rates in RA patients by those in non-RA subjects

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΡΑ

	Adjusted RR (95% CI)
Ηλικία ενάρξεως Θεραπείας (≥ 65 έτη)	2.12 (1.48-3.04)
Κορτικοστεροειδή	1.56 (1.20-2.04)
Σακχαρώδης διαβήτης	2.45 (1.84-3.27)
Χρόνια πνευμονοπάθεια	2.05 (1.53-2.74)
Λευκοπενία	1.92 (1.37-2.67)
Αλκοολισμός	1.85 (1.25-2.74)
Οργανικό ψυχосύνδρομο	1.71 (1.17-2.50)

*Σοβαρές λοιμώξεις: κάθε λοίμωξη που χρειάζεται νοσηλεία

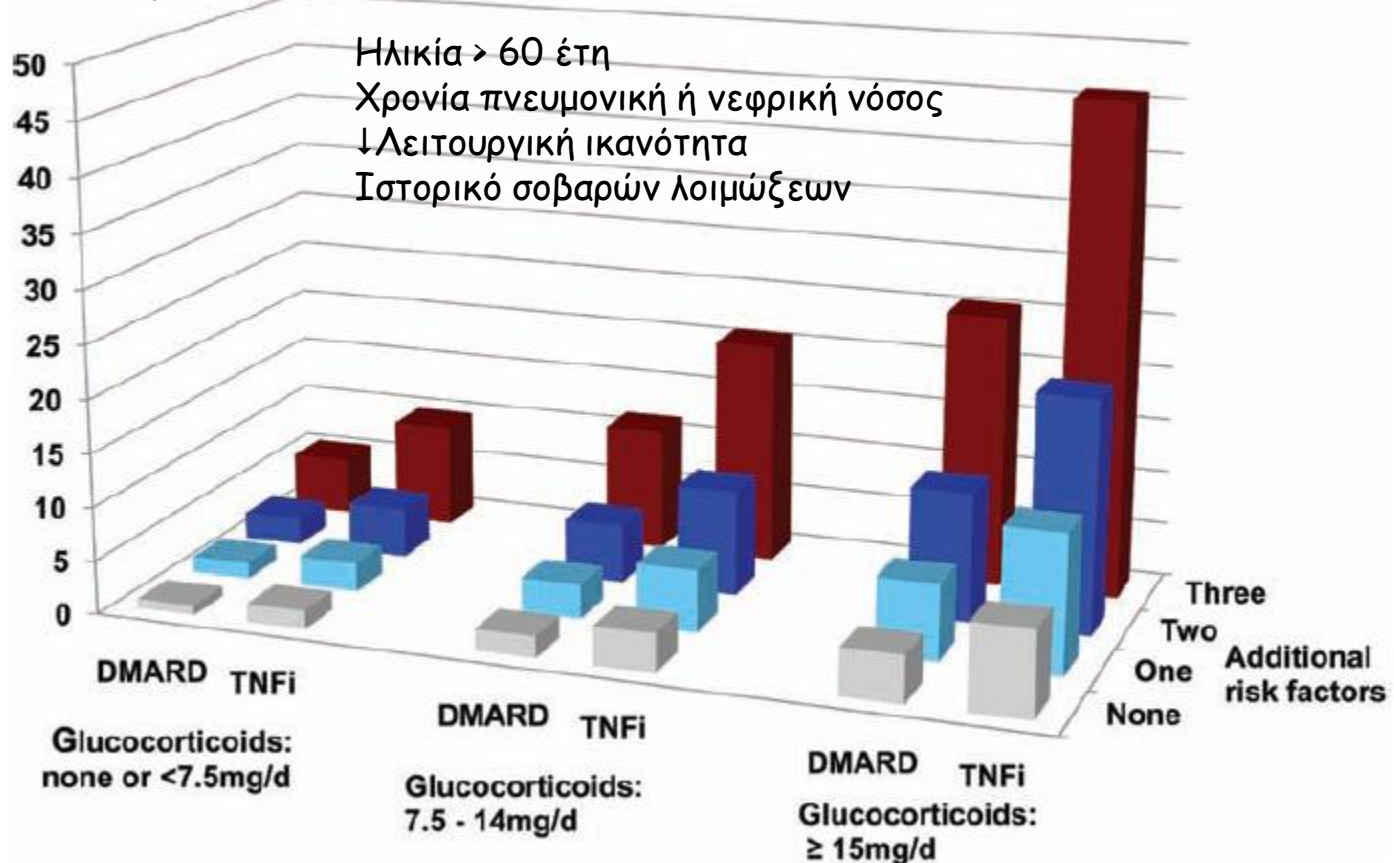
• Versus ΡΑ ασθενείς < 46 έτη

Δεν είναι αυξημένος ο κίνδυνος με τα κλασικά DMARDS

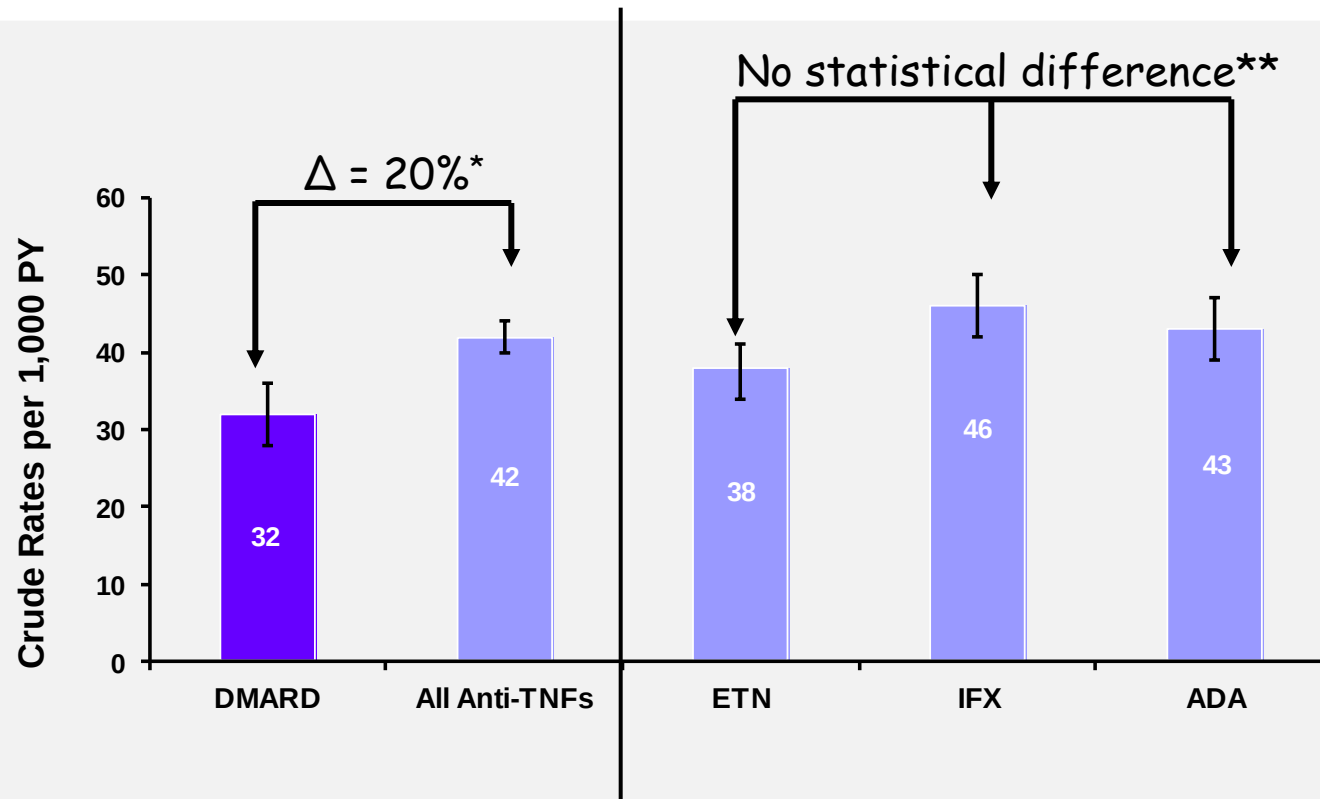
Askling J et al. Ann Rheum Dis 2007; 66:1339-44
Doran M et al. Arthritis Rheum 2002; 46:2294-300

Συννοσηρότητα - συγχωρηγούμενες θεραπείες - ηλικία

Εκτιμώμενη συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων (100pt/yr)
επηρεάζεται από τη θεραπεία και το προφίλ των ασθενών
Ο «κίνδυνος» αυξάνει όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου



Σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΡΑ υπό αντι-TNF παράγοντες-BSRBR



*The adjusted rate of SI was 20% higher in the anti-TNF cohort than in the DMARD cohort; adjusted HR 1.2 (95% CI: 1.1, 1.5)

**In the adjusted analysis, there was no significant difference in SI rates between the three TNF-inhibitors.

The risk was highest during the first 6 months of therapy

Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease

Table 2 Incidence rates of serious adverse events of interest*

	Rheumatoid arthritis	Juvenile idiopathic arthritis	Ankylosing spondylitis	Psoriatic arthritis	Psoriasis	Crohn's disease
N	14 109	212	1684	837	3010	3606
Exposure, PYs	23 942.6	604.9	1985.6	997.5	5061.8	4138.0
Serious infections	4.6	2.0	1.4	2.8	1.7	6.7
Active tuberculosis	0.3	0	0	0.2	0.1	<0.1
Opportunistic infections	<0.1	0	0	0	0	<0.1
Demyelinating disorder	<0.1	0	<0.1	0	0	0.1
Lupus-like syndrome	<0.1	0	0.1	0	0	<0.1
CHF	0.2	0	0.1	0	<0.1	0
New onset/worsening of psoriasis	<0.1	0	<0.1	0.1	<0.1	<0.1
Malignancies excluding lymphoma and NMSC	0.9	0	0.2	0.2	0.6	0.5
Lymphoma	0.1	0	<0.1	0.2	<0.1	<0.1
NMSC†	0.2	0	0.3	0.1	0.1	<0.1
Melanoma	<0.1	0	<0.1	0	0.2	0
Any AE leading to death	0.8	0	<0.1	0.3	0.2	0.1

Adalimumab: ΣΑΕ ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στη ΡΑ (κλινικές μελέτες)

Events/100 Patient-Years (PY)

	All RA Trials as of August 31, 2002* n=2468 4870 PY	All RA Trials as of April 15, 2005† n=10,050 12,506 PY	All RA Trials as of April 15, 2007† n=12,345 18,284.3 PY	All RA Trials as of Nov 6, 2010† n=14,109 23,942.6 PY
ΣΑΕ				
TB	0.27	0.27	0.27	0.3
Λέμφωμα	0.21	0.12	0.12	0.1
Απομυελινωτική νόσος	0.08	0.08	0.05	< 0.1
Συστ. Ερυθηματώδης λύκος	0.08	0.10	0.07	< 0.1

*HARTS coding

†MedDRA coding

ΣΑΕ: Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Schiff MH et al. Ann Rheum Dis 2006; 65:889–94

Burmester GR et al. Ann Rheum Dis 2009; 68:1863-9

Burmester GR et al. Ann Rheum Dis 2013; 72:517-24

Results - Overall results of biologics versus controls

Outcome	Effect estimate, OR (95% CI)
Serious adverse effects	1.11 (0.94, 1.31)
Serious infections	1.19 (0.94, 1.52)
Total adverse events	1.19 (1.09, 1.30)
Withdrawals due to adverse events	1.32 (1.06, 1.64)
TB reactivation	4.68 (1.18, 18.60)
Lymphoma	0.53 (0.17, 1.66)
Congestive heart failure	0.69 (0.18, 2.69)

The statistical models for the network meta-analysis did not converge when modeling each of the biologics, in particular for TB reactivation, congestive heart failure, and lymphoma due to a low number of events. Thus for these analyses, estimates for each individual biologic was not possible.

Risk of Tuberculosis Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 60, No. 7, July 2009, pp 1884–1894

The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry

F. Tubach,¹ D. Salmon,² P. Ravaud,¹ Y. Allanore,³ P. Goupille,⁴ M. Bréban,⁵ B. Pallot-Prades,⁶ S. Pouplin,⁷ A. Sacchi,⁸ R. M. Chichemanian,⁹ S. Bretagne,¹⁰ D. Emilie,¹¹ M. Lemann,¹² O. Lortholary,¹³ and X. Mariette,¹⁴ for the Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group

Objective. Tuberculosis (TB) is associated with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) monoclonal anti-

ClinicalTrials.gov identifier: NCT00224562.

The Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO) registry was supported by a research grant from INSERM (Réseau de Recherche Clinique 2003 and 2006) and by unrestricted grants from Abbott, Schering-Plough, and Wyeth.

¹F. Tubach, MD, PhD, P. Ravaud, MD, PhD: Université Paris 7 Denis Diderot; INSERM U738; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Bichat, Biostatistique et Recherche Clinique, Paris, France; ²D. Salmon, MD: Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France; ³Y. Allanore, MD, PhD: Université Paris 5, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France; ⁴P. Goupille, MD: Université François Rabelais, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours, Tours, France; ⁵M. Bréban, MD, PhD: Université Versailles-Saint Quentin, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Paris, France; ⁶B. Pallot-Prades, MD: Hôpital Bellevue, Saint Etienne, France; ⁷S. Pouplin, MD: Centre Hospitalo-Universitaire, Rouen, France; ⁸A. Sacchi, MD: Centre Hospitalier François Quesnay, Mantes la Jolie, France; ⁹R. M. Chichemanian, MD: Centre Régional de Pharmacovigilance, Nice, France; ¹⁰S. Bretagne, MD, PhD: Université Paris-EST, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; ¹¹D. Emilie, MD, PhD: Université Paris 7 Denis Diderot, AP-HP, Hôpital Saint Louis, Paris, France; ¹²M. Lemann, MD, PhD: Université Paris-Sud 11, AP-HP, Hôpital A Bécère, INSERM U764, Clamart, France; ¹³O. Lortholary, MD, PhD: Université Paris 5, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Université Paris, Paris, France; ¹⁴X. Mariette, MD, PhD: Université Paris-Sud 11, AP-HP, Hôpital Bicêtre, INSERM U802, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Drs. Tubach and Salmon contributed equally to the work.

Dr. Allanore has received consulting fees and/or honoraria from Wyeth (less than \$10,000). Dr. Goupille has received consulting fees and/or honoraria from Abbott, Schering-Plough, and Wyeth (less than \$10,000 each). Dr. Lemann received consulting fees and/or honoraria from Abbott, Schering-Plough, and Wyeth (less than \$10,000 each).

body (mAb) therapy, but whether this association is drug-specific remains a concern. Our objective was to describe cases of TB associated with anti-TNF mAb therapy, identify risk factors, and estimate the incidence.

Methods. We conducted an incidence study and a case-control analysis to investigate the risk of newly diagnosed TB associated with the use of anti-TNF agents. As part of the French Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO) registry, for 3 years we collected cases of TB among French patients receiving anti-TNF mAb therapy for any indication; for each case, 2 patients treated with anti-TNF agents served as control subjects.

Results. We collected 69 cases of TB in patients treated for rheumatoid arthritis ($n = 40$), spondylarthritides ($n = 18$), inflammatory colitis ($n = 9$), psoriasis ($n = 1$) and Behçet's disease ($n = 1$) with infliximab ($n = 36$), adalimumab ($n = 28$), and etanercept ($n = 5$). None of the patients had received correct chemoprophylactic treatment. The sex- and age-adjusted incidence rate of TB was 116.7 per 100,000 patient-years. The standardized incidence ratio (SIR) was 12.2 [95% confidence interval [95% CI] 9.7–15.5] and was higher for therapy with infliximab and adalimumab than for therapy with etanercept (SIR 18.6 [95% CI 13.4–25.8] and SIR 29.3 [95% CI 20.3–42.4] versus SIR 1.8 [95% CI 0.7–4.3], respectively). In the

RATIO Registry

- 69 περιστατικά TB

- ρευματοειδής αρθρίτις (n = 40)
- σπονδυλαρθρίτιδες (n = 18)
- φλεγμ. νοσήματα εντέρου (n = 9)
- ψωρίαση (n = 1)
- ν. Αδαμαντιάδη- Behçet (n = 1)

ΚΑΝΕΙΣ ΔΕΝ ΠΗΡΕ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

51 (67%) > 1 παράγοντα κινδύνου

Mantoux (n=45)

> 10 mm 4 (9%)

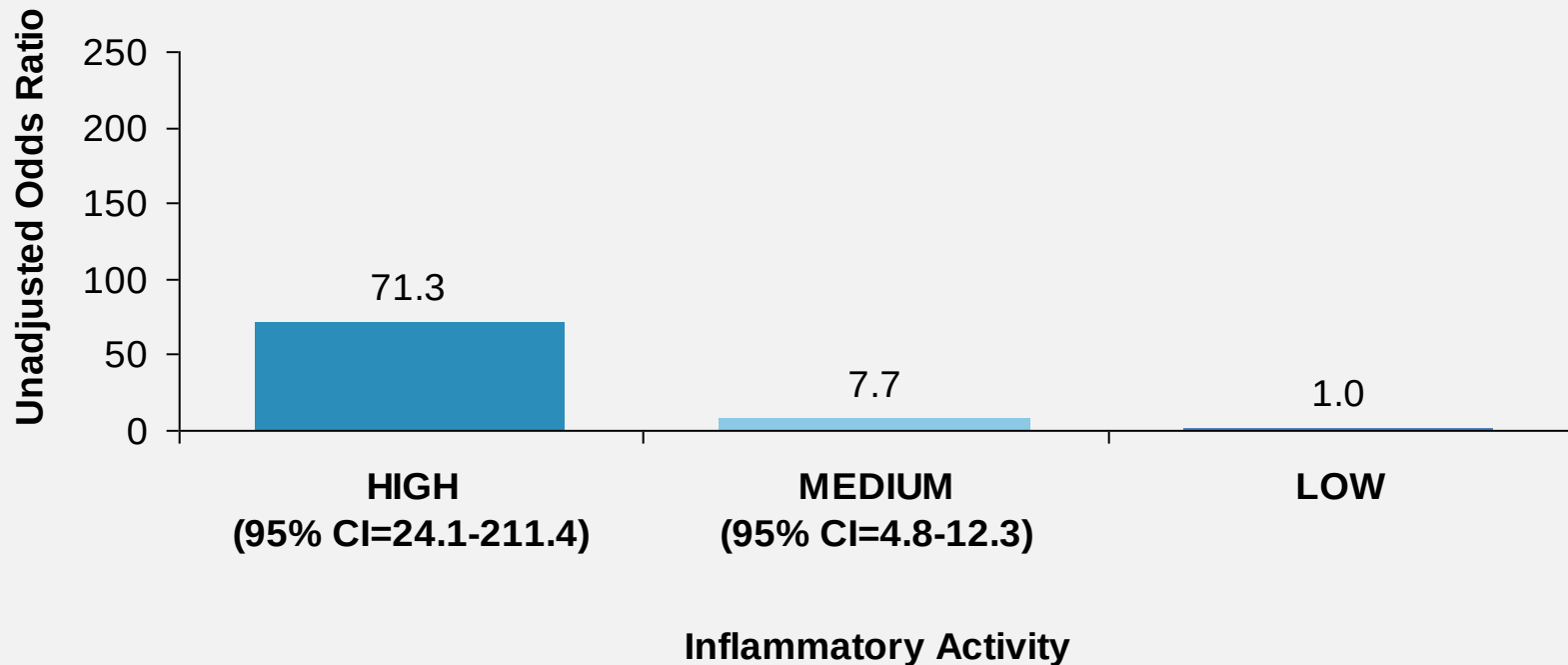
5-10 mm 11 (24%)

	<u>n</u>	<u>STR</u>	<u>OR</u>
IFX	36	18.6	13.3
ADA	28	29.3	17.1
ETA	5	1.8	-

Η αναζωπύρωση λανθάνουσας ΤΒ ελαττώνεται σημαντικά μετά το Screening -Η Ισπανική εμπειρία

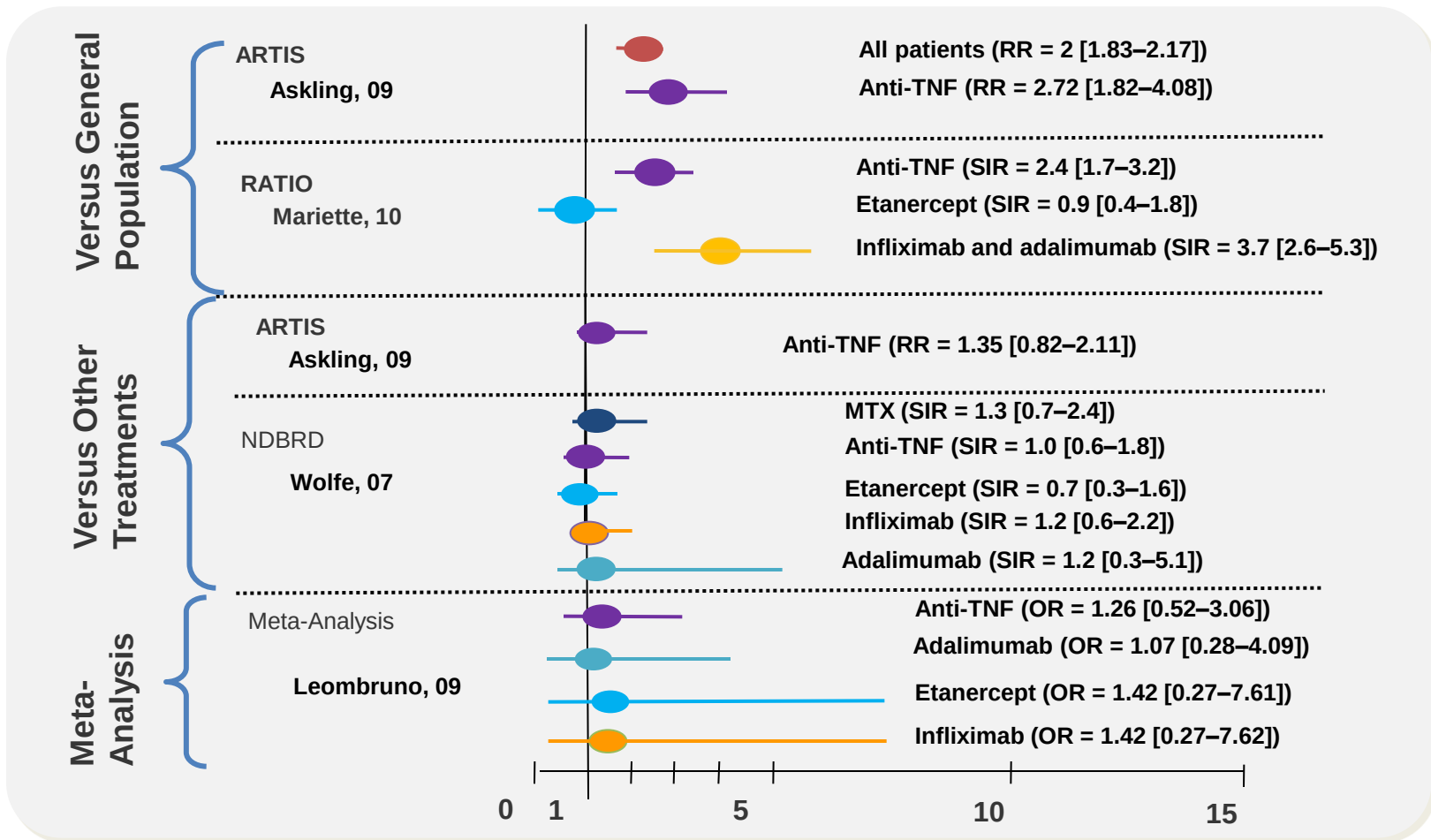
Έναρξη θεραπείας				
	Περιστατικά	E/ 100,000 py	IRR vs γενικό πληθυσμό (95%CI)	IRR vs πληθυσμό RA χωρίς έκθεση σε anti- TNF (95%CI)
Προ Μαρ 2002	41	472	19 (11-32)	5.8 (2.5-15.4)
Μαρ 2002 – Ιαν 2006	15	172	7 (3-13)	2.4 (0.8-7.2)
100% συμμόρφωση	2	43	1.8 (0.28-7.1)	—
<100% συμμόρφωση	13	311	13 (6-25)	4.8 (1.04-44.3)

Ο κίνδυνος λεμφώματος συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου



Εκτιμήθηκαν 376 ασθενείς με ΡΑ και λέμφωμα και συγκρίθηκαν με 376 ομάδας ελέγχου

Κίνδυνος για λέμφωμα: Εμπειρία από Registries και Μετα-ανάλυση



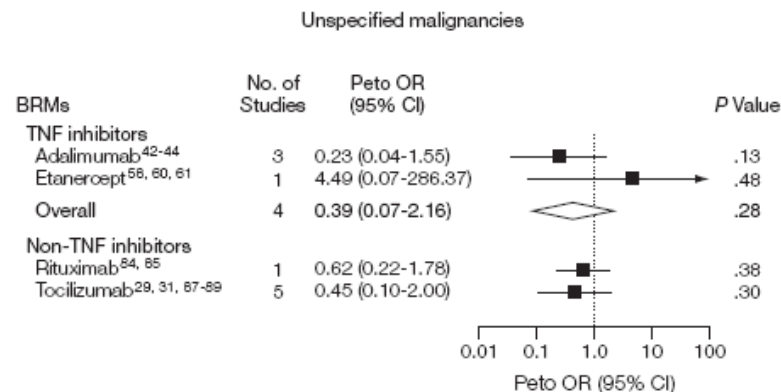
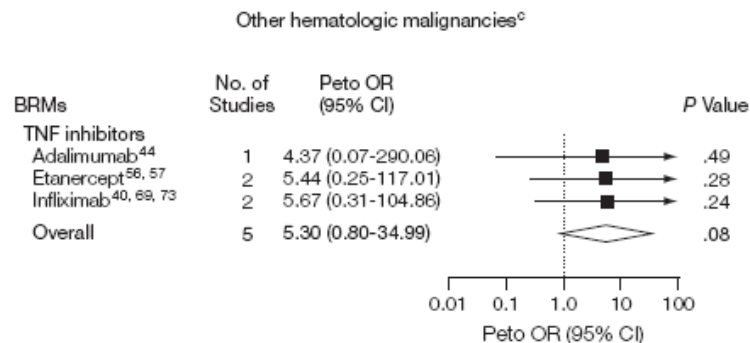
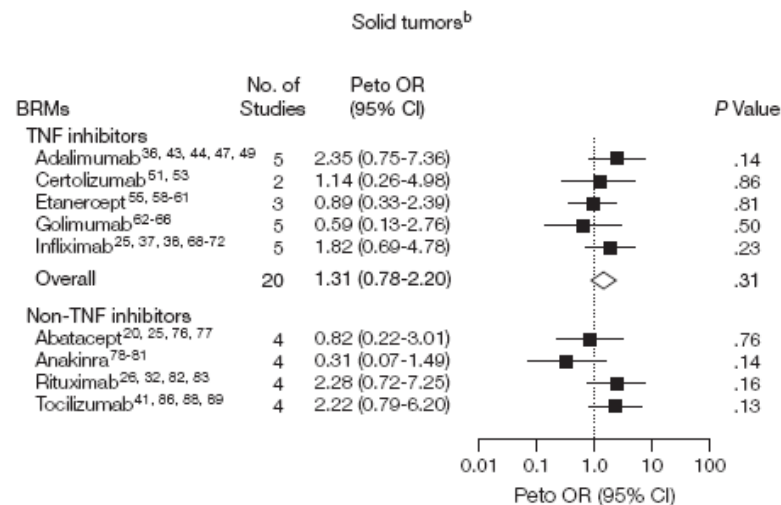
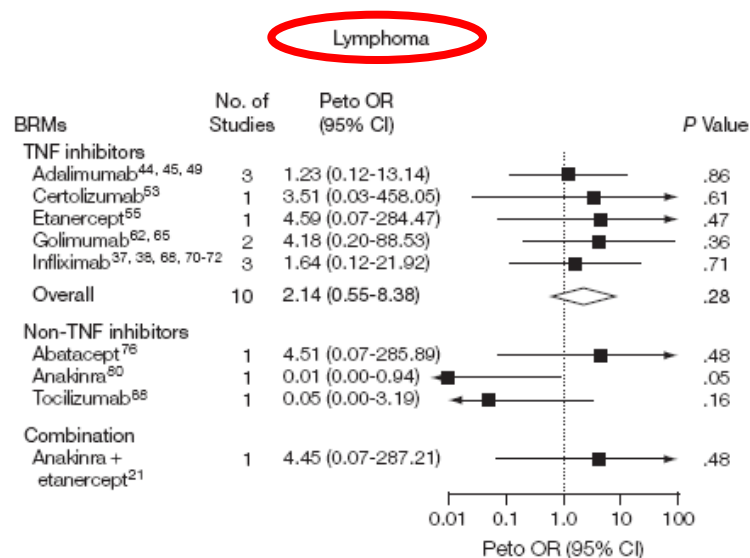
Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy

A Meta-analysis

JAMA, September 5, 2012—Vol 308, No. 9

Συμπέρασμα: Η χρήση βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με ΡΑ, από τυχαιοποιημένες μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών, δεν συσχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση νεοπλασιών σε σχέση με τα DMARDs ή με το placebo

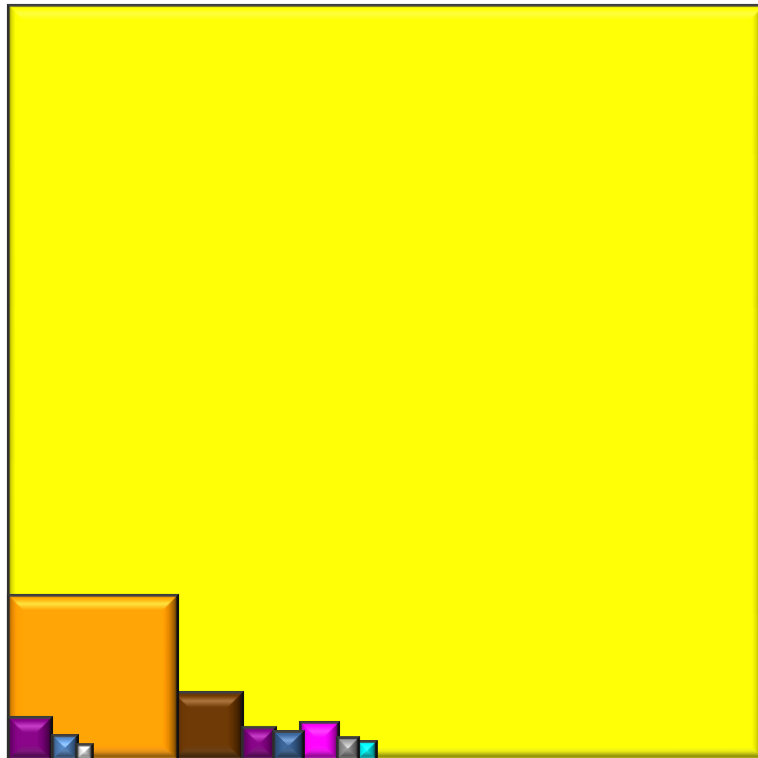
Βιολογικοί παράγοντες: Νεοπλασίες



Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στη ΡΑ

Adalimumab Clinical Trial Database, as of April 15, 2007

Number of Patient-Years (PY) of Experience: 18,284.3



Patients exposed to adalimumab in 1 year: 100 PY

Serious infection: 4.65/100 PY

TB: 0.29/100 PY

Opportunistic infection: 0.09/100 PY

Histoplasmosis: 0.03/100 PY

Malignancy*: 0.76/100 PY

NMSC: 0.17/100 PY

Lymphoma: 0.12/100 PY

CHF: 0.23/100 PY

SLE-like: 0.07/100 PY

Demyelination: 0.05/100 PY

*Excluding nonmelanoma skin cancers and lymphoma

NMSC=nonmelanoma skin cancer

CHF=congestive heart failure

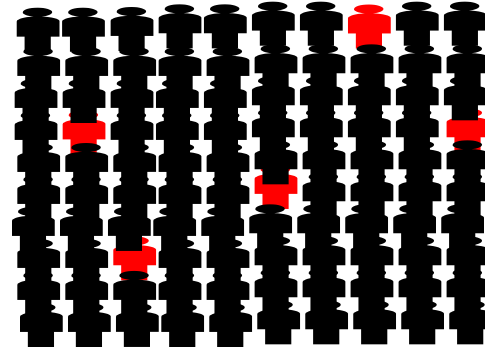
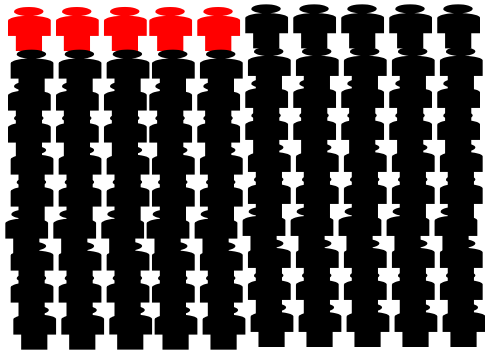
Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών

4,65 ανά 100 έτη-ασθενών

Εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων



Σε 100 ασθενείς υπό 1 έτος θεραπεία



Επικοινωνία ιατρού-ασθενούς

Τι επιδιώκουν οι ιατροί?

- Ενεργότητα νόσου
 - ↓ DAS28
 - ↓ Οιδηματώδεις και επώδυνες αρθρώσεις
- Βελτίωση ποιότητας ζωής (HAQ)
- Αναστολή αρθρικής εξέλιξης

Τι επιθυμούν οι ασθενείς?

- Ανακούφιση από τον πόνο και βελτίωση λειτουργικότητας
- ↓ Χρόνια κόπωση
- Δυνατότητα να κάνουν ότι έκαναν και πριν την νόσο



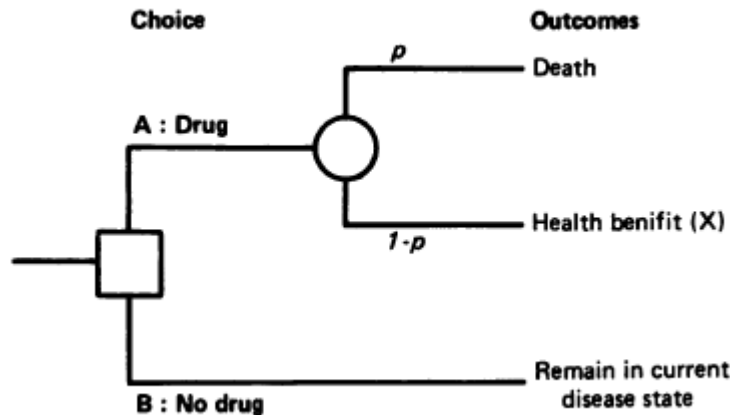
Καλύτερος τρόπος επικοινωνίας
ιατρού-ασθενούς

Willingness to accept risk in the treatment of rheumatic disease

Bernie J O'Brien, Judith Elswood, Andrei Calin

Πόσο «ρίσκο» είναι διατεθειμένοι να αναλάβουν οι ασθενείς με ΡΑ προκειμένου να πετύχουν καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα

More Realistic View: Standard Gamble



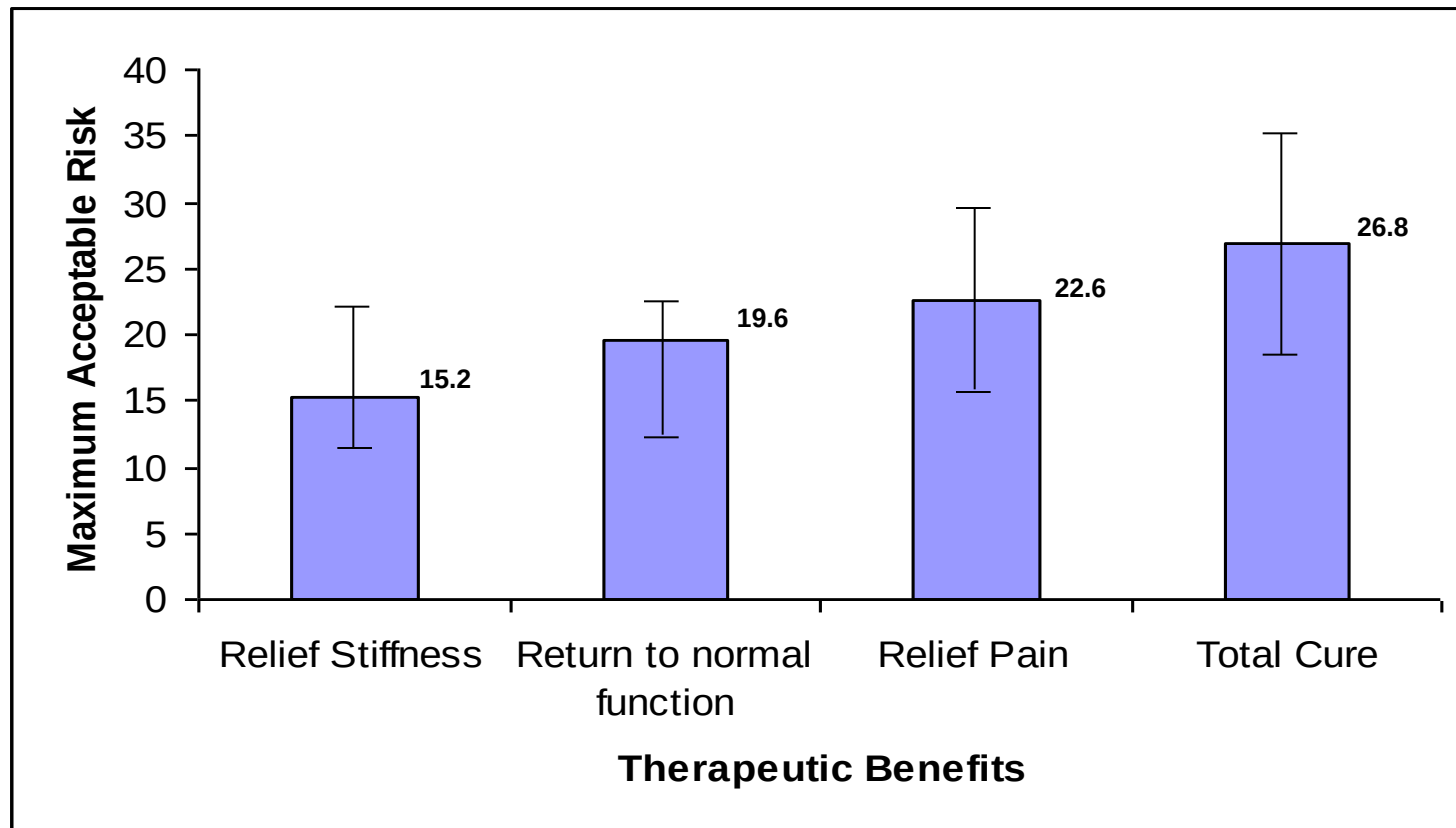
Πόσο ρίσκο είναι διατεθειμένοι να αναλάβουν οι ασθενείς προκειμένου να πετύχουν μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα

50 PA & 50 AS

Το ερώτημα: *Λαμβάνοντας ένα φάρμακο*
Πόσο ρίσκο είστε διατεθειμένοι να αναλάβετε «εάν έχετε 50% πιθανότητες να γίνετε καλά ή 50% να πεθάνετε αμέσως»...

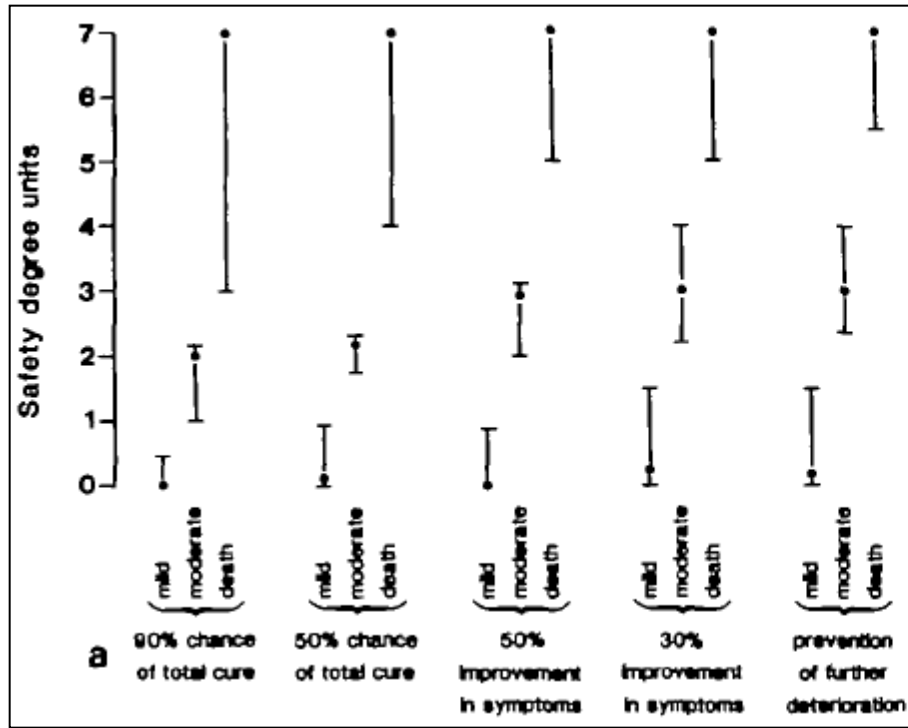
Αποδέχεσθε τον κίνδυνο 51% vs 49%?
52% vs 48%

Οι ασθενείς με ΡΑ είναι πρόθυμοι να αποδεχθούν μεγαλύτερο κίνδυνο προκειμένου να πετύχουν καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα

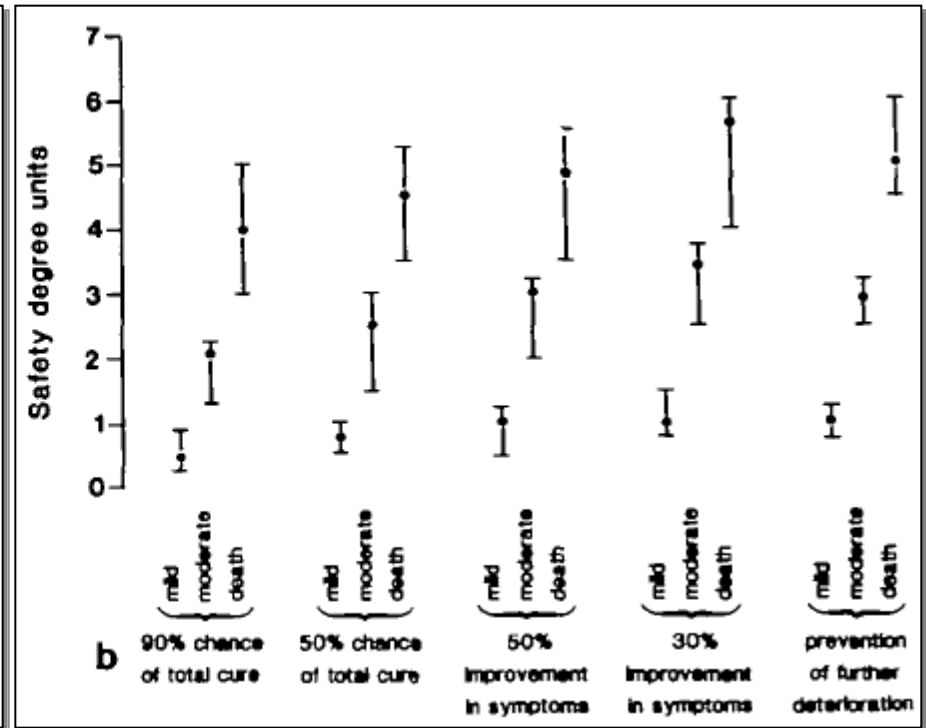


Ο μεγαλύτερος αποδεκτός κίνδυνος (θανάτου) ήταν 26.8% προκειμένου να θεραπευθούν

“Αποδοχή” κινδύνου διαφέρει ανάλογα με αυτόν που την εκτιμά



Ασθενείς



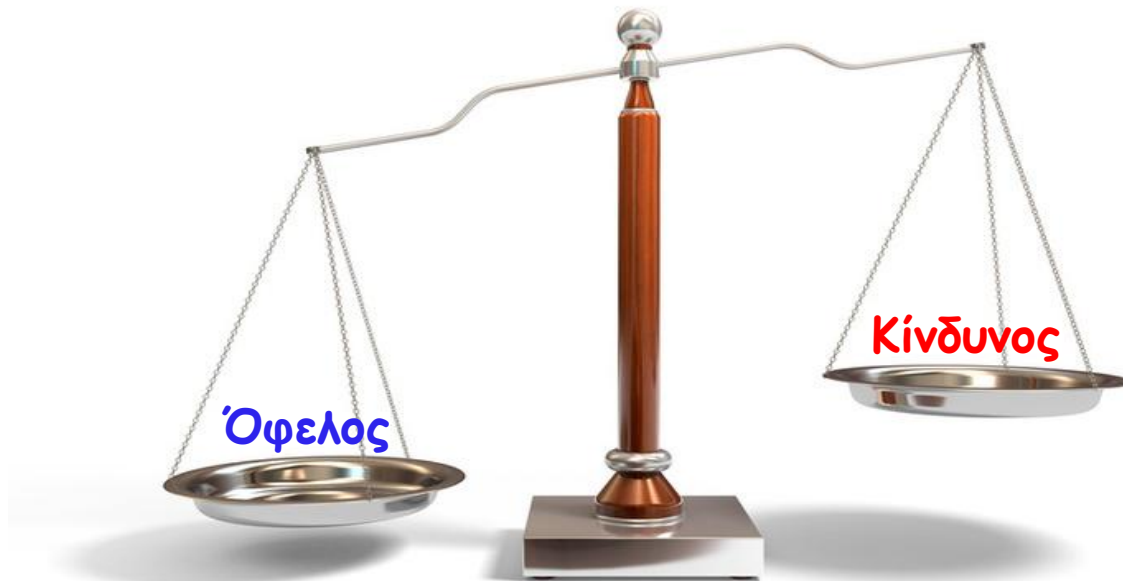
Ρευματολόγοι

Both groups more willing to accept greater risks mild to moderate for improved treatment outcome
 Rheumatologists more willing to accept 'mortality' risks compared to patients
 Lower number indicates greater "acceptable" risk

Συμπεράσματα

- ΡΑ συστηματική νόσος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Οι ασθενείς «δεν μας καταλαβαίνουν»
- Κοινή απόφαση ιατρού-ασθενούς η θεραπεία
- Ενημέρωση-εκπαίδευση ασθενούς
- Ακούμε την «άποψή του»
- Όφελος/Κίνδυνος?

Όφελος-Κίνδυνος



Rheumatoid-the long term!

