

¹Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

ZAŠTO SU NAM POTREBNI REGISTRI BOLESNIKA LIJEČENIH BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA?

WHY DO WE NEED REGISTRIES OF PATIENTS ON BIOLOGICS DRUGS?

Srđan Novak¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles²

Sažetak

Važni podaci o primjenjenim biološkim lijekovima potiču i iz nacionalnih registara liječenih bolesnika. Osnovni cilj osnutka registara je praćenje učinkovitosti i neškodljivosti (sigurnosnog profila) bioloških lijekova

pri dugoročnoj primjeni. Osim toga, iz registara možemo dobiti informacije o ishodu bolesti, kvaliteti života, ravnoteži djelotvornosti i rizika uključujući i cijelokupne troškove društvene zajednice.

Ključne riječi

biološki lijek, sigurnost, registar, učinkovitost

Summary

Significant data on applied biologic drugs can be found in national registries of treated patients. The main reason of establishing registries is monitoring the efficacy

and safety of biologic drugs in long-term treatment. Registries provide information on outcome of the disease, life quality, and risk-benefit ratio including society costs.

Keywords

biologic drugs, efficacy, registry, safety

Uvod

Podaci o učinkovitosti, neškodljivosti i sigurnosnom profilu bioloških lijekova koji se primjenjuju u liječenju upalnih reumatskih bolesti potiču iz randomiziranih kliničkih ispitivanja. Izuzetno važni podaci za kliničku praksu o primjenjenim biološkim lijekovima potiču i iz nacionalnih registara liječenih bolesnika. Nakon registracije prvog TNF- α inhibitora za liječenje reumatoidnog artritisa, na poticaj nacionalnih reumatoloških društava u nekoliko europskih zemalja uspostavljeni su neovisni registri bolesnika liječenih ovim novim, biološkim lijekovima.

Osnovni cilj osnutka registara bio je praćenje učinkovitosti i neškodljivosti (sigurnosnog profila) bioloških lijekova pri dugoročnoj primjeni (1). Registri bioloških lijekova uspostavljeni su u nekoliko europskih zemalja uključujući Veliku Britaniju, Švedsku, Španjol-

sku, Njemačku, Norvešku, Dansku, Nizozemsku i Švicarsku, a u nekim zemljama su u osnutku. Europski registri bioloških lijekova predstavljaju novu generaciju farmako-epidemioloških kohortnih studija.

Svi registri su pod nadzorom nacionalnih reumatoloških društava. Iako različiti u nekim aspektima, registri imaju brojne zajedničke značajke: svi uključuju bolesnike koji primaju sve registrirane biološke lijekove, kontrolni pregledi bolesnika su u određenom, definiranom vremenskom razdoblju, a za usporedbu rabe kontrolnu skupinu (upotrebljavaju kontrolne kohorte). Tri registra; Britanski, Njemački i Švedski usaglasila su standardizirano izvješćivanje nuspojava čime su osigurali jedinstvene i visoko kvalitetne podatke s kojima upoznaju farmaceutsku industriju i nacionalna regulatorna tijela.

doc.dr.sc. Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

Zbog čega su nam potrebni registri bolesnika liječenih biološkim lijekovima?

Što možemo iz njih saznati?

Kratkotrajna učinkovitost i neškodljivost (sigurnosni profil) bioloških lijekova dokazana je kliničkim ispitivanjima, ali nam njihova dugoročna učinkovitost i neškodljivost nije poznata. S obzirom da su citokini (prvenstveno TNF- α) u ljudi važni čimbenici u imunskom odgovoru na infekciju, primjena inhibitora citokina mogla bi oslabiti obrambeni sustav i voditi povećanom broju infekcija, malignoma i autoimunih poremećaja. Odgovor na pitanje je li povećan broj infekcija, malignoma i drugih bolesti u bolesnika koji su dugoročno na biološkim lijekovima saznat ćemo upravo iz registara. Naime, pojedinačno prijavljivanje nuspojava od strane liječnika (koje je, uglavnom, neredovito i nedovoljno) ne može dati adekvatne podatke jer nam nedostaje podatak o ukupnom broju liječenih bolesnika tim lijekom. Nadalje, nedostaje i mogućnost usporedbe tj. ne možemo usporediti broj komorbidnih stanja/nuspojava u bolesnika s RA liječenih biološkim lijekom u odnosu na one s istom dijagnozom

koji ne primaju lijek. Niti tzv. otvoreni proizvođači kliničkih ispitivanja (*open-label extension*), ne mogu dati odgovor na gore postavljeni upit i to prvenstveno zato što se prate samo bolesnici koji su prethodno bili uključeni u randomizirano kliničko ispitivanje, a oni se u mnogočemu razlikuju od bolesnika liječenih u rutinskoj praksi. Stoga jedino registri daju informaciju o bolesniku iz stvarnog života. Iz registara možemo dobiti dugoročne podatke o komorbidnim stanjima, uporabi drugih lijekova i o svim čimbenicima koji mogu utjecati na dugoročnu učinkovitost i neškodljivost/sigurnosni profil primjenjenog biološkog lijeka. Obzirom na sve veći broj bioloških lijekova, uskoro će većina bolesnika primiti više od jednog biološkog lijeka. Analiza podataka u registrima zahtjevat će interdisciplinarni istraživački tim i međunarodnu suradnju. Međunarodna suradnja važna je i zbog sticanja saznanja o rijetkim nuspojavama kao i ishodima trudnoća u bolesnicima liječenih biološkim lijekovima.

Što danas znamo o sigurnosnom profilu bioloških lijekova iz registara?

Infekcije

Tri registra objavila su podatke o riziku za infekcije u bolesnika koji primaju inhibitore TNF- α (2-4). Apsolutna stopa na 100 bolesnik-godina je podjednaka. Međutim, relativni rizik (RR) uspoređivan s kontrolnom skupinom varira od 1,0 do 2,1.

Ovi podaci upućuju na potrebu intenzivne rasprave o metodološkom pristupu a upozoravaju da ne postoji "samo jedna istina" budući rezultati ovise o duljini praćenja bolesnika, primjenjenoj metodologiji i strukturi kontrolne skupine.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika liječenih biološkim lijekovima smanjena je smrtnost od kardiovaskularnih događaja u usporedbi s bolesnicima s RA liječenih konvencionalnim

DMARDsovima, dok je smrtnost jednaka kao i u općoj populaciji (5).

Limfomi i solidni tumori

Dostupni podaci ne upućuju da bi liječenje biološkim lijekovima doprinjelo povećanju do sada znanog rizika za limfome koji postoji u bolesnika s RA (1) te je potrebno daljnje brižljivo praćenje. Nema razlike u riziku od solidnih tumora između RA bolesnika liječenih i neliječenih biološkim lijekovima (6).

Autoimune bolesti

Pojedinačna izvješća o antifosfolipidnom sindromu, lupusu izazvanom lijekovima, upalnim bolestima CNS-a i vaskulitisima u bolesnika koji primaju TNF- α blokatore potječu iz kliničkih ispitivanja, dok registri bilježe pojavu psorijaze i lupusa (7).

Što danas znamo o učinkovitosti bioloških lijekova iz registara?

Obzirom da ne postoje randomizirana klinička ispitivanja koja bi uspoređivala anti-TNF lijekove, podaci iz registara su od velike koristi i nadopunjuju one dobivene randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Neke od mjera učinkovitosti koje se procjenjuju registrima uključuju analizu prediktora odgovora, usporedbu terapijskog odgovora na anti-TNF monoterapiju s istovremenom terapijom DMARD lijekovima, usporedbu učinkovitosti jednog biološkog lijeka s drugim, ostanak na terapiji (tzv. *drug survival*), lundex indeks (8). Ostanak na terapiji je vrijeme kroz koje bolesnik kontinuirano uzima lijek a često se koristi kao zamjenski marker za učinkovitost. On je obično odraz veće učinkovitosti nekog lijeka i niže učestalosti značajnih nuspojava (8). Lundex indeks objedinjuje ostanak na terapiji i učinkovitost u jednu mjeru (8). Na teme-

lju registara je uočena i razlika u ostajanju bolesnika na terapiji u odnosu na dijagnozu. Bolesnici s ankilozantnim spodilitisom ostaju duže na terapiji biološkim lijekovima u odnosu na bolesnike s reumatoidnim artritisom (9). Rezultati učinkovitosti variraju od registra do registra, kao i parametri praćenja. Tako je primjerice u Švicarskom registru pokazano da je istovremena upotreba DMARD lijekova uz anti TNF najčešća u bolesnika liječenih infliksimabom u kojih je vidljiv i manji terapijski učinak nakon prvih 6 mjeseci liječenja što se povezuje s tolerancijom na lijek (10). U Danskom registru DANBIO uspoređivan je odgovor na liječenje, stopa remisije te ostajanje na terapiji za tri anti-TNF lijeka (etanercept, infliksimab, adalimumab). Uočeno je da su starija dob, niski funkcionalni status te istovremeno uzimanje prednizolona negativ-

ni prediktori kliničkog odgovora i remisije. Iako razlike nisu statistički značajne infliksimab je pokazao najslabiji odgovor na liječenje, stopu remisije i ostajanje na lijeku dok je adalimumab pokazao bolji terapijski odgovor. Etanercept je pak pokazao najduže ostajanje na lijeku (11). Postoje ključne razlike između randomiziranih kliničkih ispitivanja i registara ali i jedno i drugo pokazuje da primjena anti-TNF lijekova u RA povećava šansu postiza-

nja kliničke remisije. Podaci iz registara daju više informacija o komparativnoj učinkovitosti anti-TNF lijekova no za sada nema statistički značajne razlike u učinkovitosti između pojedinih lijekova.

Zaključno, registri bioloških lijekova znatno nadopunjuju informacije o njihovoj učinkovitosti i neškodljivosti kao i o ravnoteži djelotvornosti i rizika uključujući i cijelokupne troškove društvene zajednice.

Literatura

1. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DPM. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1240-46.
2. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinuber U, Stoyanova-Scholz M. i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
3. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infections, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
4. Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N. i sur. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA-patients treated with TNF- α antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.
5. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T. i sur. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.
6. Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N. i sur. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
7. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich K. i sur. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
8. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. i sur. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden *Arthritis Rheum* 2006 Feb;54(2):600-6.
9. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008 Feb 15;59(2):234-40.
10. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA; SCQM physicians. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Jun;65(6):746-52.
11. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U. i sur. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010 Jan;62(1):22-32.