

# HUMIRA<sup>®</sup>

(Adalimumab)

---

## BEZPEČNOSTNÍ MONOGRAFIE

## Obsah

1.0	Úvod .....	5
2.0	<b>Klíčová bezpečnostní rizika léčby pomocí antagonistů TNF .....</b>	<b>6</b>
2.1	Infekce .....	6
2.1.1	Závažné infekce .....	6
2.1.1.1	Přehled epidemiologických údajů pro infekce u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab .....	6
2.1.1.2	Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem závažných infekcí u adalimumabu .....	7
2.1.2	Tuberkulóza .....	8
2.1.2.1	Přehled epidemiologických údajů pro infekce u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab .....	8
2.1.2.2	Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem tuberkulózy u adalimumabu ..	9
2.1.3	Oportunní infekce .....	11
2.1.3.1	Přehled epidemiologických údajů pro oportunní infekce u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab .....	11
2.1.3.2	Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem oportunních infekcí u adalimumabu .....	11
2.1.4	Mykotické infekce .....	12
2.1.5	Další oportunní infekce .....	12
2.1.6	Reaktivace hepatitidy B .....	13
2.1.6.1	Přehled epidemiologických údajů pro hepatitidu B u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab .....	13
2.1.6.2	Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem hepatitidy B u adalimumabu ..	14
2.1.7	Odkazy související s rizikem dalších závažných infekcí při léčbě adalimumabem .....	14
2.2	Malignity .....	19
2.2.1	Přehled epidemiologických údajů u onemocnění se schválenou indikací adalimumabu .....	19
2.2.1.1	Lymfom .....	19
2.2.1.2	Leukémie .....	20
2.2.1.3	Nemelanomový karcinom kůže .....	20
2.2.1.4	Další malignity .....	20
2.2.2	Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem malignit u adalimumabu .....	20
2.2.2.1	Malignity u dospělých populací .....	20
2.2.2.2	Malignity u pediatrické populace .....	21

2.2.3	Reference související s rizikem malignit u adalimumabu .....	22
2.3	Městnavé srdeční selhání .....	24
2.3.1	Přehled epidemiologických údajů u onemocnění se schválenou indikací adalimumabu .....	25
2.3.2	Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem městnavého srdečního selhání u adalimumabu .....	25
2.3.3	Reference související s rizikem městnavého srdečního selhání u adalimumabu .....	26
2.4	Demyelinizační onemocnění .....	26
2.4.1	Přehled epidemiologických údajů u schválených indikací adalimumabu .....	26
2.4.2	Souhrn významných informací souvisejících s rizikem demyelinizačních chorob u adalimumabu .....	27
2.4.3	Reference související s rizikem demyelinizačního onemocnění u adalimumabu .....	27
<b>3.0</b>	<b>Další důležitá rizika související s adalimumabem .....</b>	<b>28</b>
3.1	Imunitní reakce .....	28
3.1.1	Alergické reakce .....	28
3.1.2	Autoimunitní procesy .....	28
3.1.3	Imunosuprese .....	28
3.1.4	Vakcinace a imunizace .....	28
3.2	Zvýšení hladiny jaterních enzymů .....	29
3.3	Hematologické příhody .....	29
3.4	Lékové interakce .....	30
3.4.1	Použití s methotrexátem .....	30
3.4.2	Použití s anakinrou .....	30
3.4.3	Použití s abataceptem .....	30
3.5	Těhotenství a kojení .....	30
3.5.1	Porod .....	30
3.5.2	Kojící matky .....	31
3.6	Předávkování .....	31
3.7	Reakce v místě aplikace injekce .....	31
3.8	Nástup nebo zhoršení psoriázy .....	31
<b>4.0</b>	<b>Bezpečnost napříč indikacemi .....</b>	<b>31</b>
<b>5.0</b>	<b>Často kladené dotazy .....</b>	<b>32</b>
5.1	Reference uvedené v Často kladených dotazech .....	44
<b>6.0</b>	<b>Slovníček pojmů .....</b>	<b>47</b>
<b>7.0</b>	<b>Příloha .....</b>	<b>48</b>

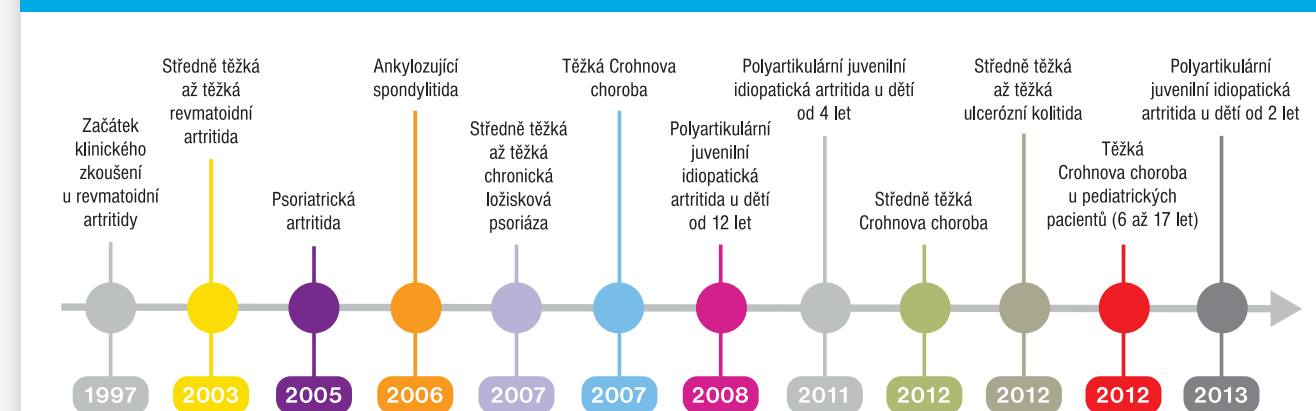
## 1.0 Úvod

Antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) nabízí významný přínos v léčbě mnoha pacientů. Existují však určitá rizika, která s tímto typem léčby souvisí, a proto je pro bezpečnost pacientů nezbytné, abyste byl(a) o těchto rizicích informován(a). Tato bezpečnostní monografie je součástí bezpečnostního výukového programu, zaměřeného na léčivou látku adalimumab, který společnost AbbVie vyhotovila pro odborné zdravotnické pracovníky. Účel této bezpečnostní monografie spočívá ve třech oblastech: 1) informovat lékaře a další odborné zdravotnické pracovníky o hlavních rizicích spojených s používáním antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), jako je adalimumab (Humira®), 2) pomoci odborným zdravotnickým pracovníkům při vhodném screeningu a monitorování pacientů, kteří užívají antagonisty TNF a 3) poskytnout nástroj pro odborné zdravotnické pracovníky ohledně rizik léčby pomocí antagonistů TNF a významu včasného hlášení všech příznaků infekce.

Další edukační materiály o antagonitech TNF, včetně adalimumabu, jsou uvedeny v příloze A této monografie. Další informace si můžete vyžádat telefonicky na čísle +420 233 098 111.

Adalimumab má dobře zavedený bezpečnostní profil ve více indikacích na základě 13leté zkušenosti z klinických studií a více než 7leté peregistrační zkušenosti (Obr. 1).

Obrázek 1. Časové body regulačních schválení (EU) adalimumabu pro každou z indikací



Adalimumab je rekombinantní humánní monoklonální protilátka IgG1 obsahující pouze humánní peptidové sekvence. Adalimumab byl vytvořen pomocí fágové zobrazovací technologie, čímž se vytvořily plně humánní variabilní oblastitěžkého a lehkého řetězce, které prokazují specifitu pro humánní TNF a sekvence těžkého řetězce a kappa lehkého řetězce IgG1. Adalimumab se váže s vysokou afinitou a specifitou na rozpustný tumor nekrotizující faktor (TNF- $\alpha$ ), ale ne na lymfotoxin (TNF- $\beta$ ). Adalimumab je vyráběn rekombinantní DNA technologií v savčím expresním systému. Skládá se z 1330 aminokyselin a má molekulární hmotnost asi 148 kD.

Adalimumab je indikovaný pro snížení známek a příznaků revmatoidní artritidy (RA), psoriatické artritidy (PsA), ankylozující spondylitidy (AS), Crohnovy choroby (CD), psoriázy (Ps), polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (JIA), ulcerózní kolitidy (UC) a axiální spondylartritidy (SpA).

## 2.0 Klíčová bezpečnostní rizika léčby pomocí antagonistů TNF

### 2.1 Infekce

Je známo, že použití antagonistů TNF zvyšuje pravděpodobnost oportunních a mykotických infekcí. Kromě toho mají pacienti s RA vrozeně zvýšené riziko závažných infekcí a tuberkulózy (TBC). V důsledku toho je nutné, aby byli lékaři pozorní během léčby a sledovali možnost výskytu závažných infekcí, včetně TBC, u svých pacientů léčených antagonisty TNF. Pacienti s rizikem hepatitidy B (např. přenašeči HBV) by měli být léčeni se zvláštní opatrností, protože inhibice TNF- $\alpha$  může umožnit reaktivaci hepatitidy B.

#### 2.1.1 Závažné infekce

##### 2.1.1.1 Přehled epidemiologických údajů pro infekce u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab

Epidemiologické údaje ukazují, že výskyt infekcí a hospitalizací v důsledku infekce je zvýšený u populace pacientů s RA ve srovnání s obecnou populací. Zvýšené riziko závažných infekcí bylo také pozorováno u pacientů s RA exponovaných glukokortikoidům a protirevmatickým lékům modifikujícím průběh choroby (DMARD), jako je cyklofosfamid a azathioprin. U pacientů s RA léčených methotrexátem (MTX) byl zaznamenán trend ke zvýšenému riziku všech infekcí (RR 1,10; 95% CI 0,98, 1,23). Údaje o riziku závažných infekcí byly získány v epidemiologických studiích, klinických studiích a registrech (viz Tabulka 3 v Příloze C).

Na rozdíl od RA nejsou žádné údaje, které ukazují na zvýšené riziko závažných infekcí souvisejících s PsA, AS, Ps nebo JIA. S ohledem na CD jsou údaje v literatuře smíšené, s jednou metaanalýzou, která neukazuje žádné riziko (Peyrin-Biroulet 2009) a dalšími zprávami indikujícími možné zvýšení rizika.

Kromě možných výchozích rizik v důsledku samotného onemocnění (RA) nebo konkomitantních imunosupresivních typů léčby mají pacienti léčení pro RA pomocí antagonistů TNF vyšší riziko infekcí podle několika kohortových studií (Tabulka 4 v Příloze C). Tyto nálezy však nebyly konzistentně pozorovány ve všech kohortových studiích u všech indikací. Tyto závažné infekce mohou být způsobeny bakteriemi, plísněmi nebo jinými patogeny, jako jsou:

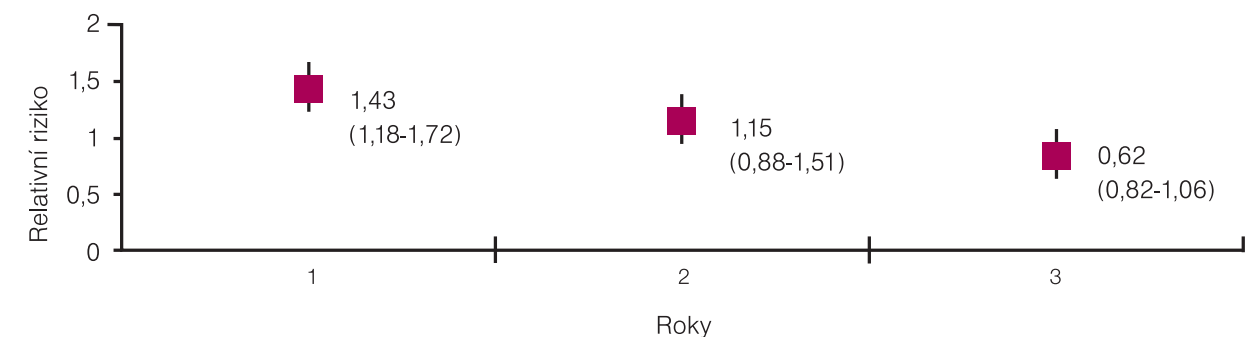
- Mykobakterie
- Invazivní houby
  - Diseminovaná nebo extrapulmonální histoplazmóza
  - Aspergilóza
  - Kokcidioidomykóza
- Viry
- Paraziti
- Další patogeny

Sepse, TBC, kandidóza, listerióza a pneumocystitida byly také hlášeny při užívání antagonistů TNF, včetně adalimumabu. TBC a další oportunní infekce jsou diskutovány podrobněji v částech 2.1.2 a 2.1.3 této monografie.

Publikované údaje identifikující rizikové faktory pro závažné infekce u pacientů s RA ukazují, že použití TNF antagonistů je pro rozvoj infekce rizikové. Další identifikované rizikové faktory jsou ženské pohlaví, aktivita onemocnění měřená podle skóre American College of Rheumatology (ACR), diabetes, porucha funkce plic a kouření (Tabulka 5 v Příloze C) (Greenberg 2010).

K dispozici jsou omezené údaje o načasování rizika závažné infekce související s expozicí antagonistům TNF. Observační studie naznačily, že riziko bylo vyšší v prvním roce léčby (relativní riziko 1,43, 95% CI 1,18 až 1,73) (Askling 2007) než v následujících letech (Obrázek 2) a bylo nejvyšší během prvních 90 dnů (Dixon 2007) a pak klesalo (Curtis 2007). Tyto výsledky studií však mohou být zkresleny skutečností, že existuje klesající výskyt závažných infekcí v dlouhodobém horizontu u kohort pacientů užívajících antagonisty TNF. Nicméně, je třeba si uvědomit, že výsledky výše uvedených studií mají své limity a je nadále důležité sledovat riziko infekce v průběhu a po léčbě adalimumabem.

Obrázek 2. Relativní riziko hospitalizace v důsledku infekce během první léčby antagonistou TNF v průběhu času



V roce 2010 publikovala společnost British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSRBR) výsledky, které ukazují, že léčba TNF antagonisty byla spojena s malým, ale významným celkovým rizikem významných infekcí (upravený poměr rizik [adjHR] 1,2 [95% CI 1,1-1,5]), ve srovnání s tradičními DMARD u pacientů s revmatoidní artritidou. Riziko se významně neměnilo mezi třemi látkami adalimumabem, etanerceptem a infliximabem, ale bylo nejvyšší během prvních 6 měsíců léčby (adjHR 1,8 [95% CI 1,3-2,6]). Zvyšující se věk byl nezávislým rizikovým faktorem pro závažné infekce v obou kohortách, ale nebyl zde žádný významný rozdíl v relativním riziku infekce u pacientů léčených pomocí antagonisty TNF u starší populace. Hospitalizace pro závažné infekce mezi kohortami byla podobná (Galloway 2010).

##### 2.1.1.2 Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem závažných infekcí u adalimumabu

V klíčových kontrolovaných klinických studiích u adalimumabu v rámci schválených indikací (tj. RA, JIA, AS, PsA, CD a Ps) zahrnovaly nejčastěji pozorované závažné infekce pneumonií, septickou artritidu, protetické a pooperační infekce, erysipel, celulitidu, divertikulitidu, pyelonfritidu a septikémii.

V některých případech vedly infekce k hospitalizacím nebo dokonce k úmrtí. Mnoho závažných infekcí se vyskytlo u pacientů na konkomitantní imunosupresivní léčbě, která by je kromě jejich základního onemocnění mohla predisponovat k infekcím.

Léčba adalimumabem by neměla být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi, včetně chronických nebo lokalizovaných infekcí, dokud není infekce pod kontrolou. Jako u jiných antagonistů TNF by měli být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na infekce během a po léčbě adalimumabem.

Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce během léčby adalimumabem, by měli být pečlivě sledováni a měli by podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Podávání adalimumabu by mělo být ukončeno, pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse a měla by být zahájena vhodná antimikrobiální léčba, dokud není infekce pod kontrolou.

Je potřeba, aby si lékaři při předepisování adalimumabu pacientům s anamnézou recidivujících infekcí nebo se základními chorobami uvědomili, že užívání této léčivé látky způsobuje větší náchylnost pacientů k infekcím. Závažné infekce jsou při užívání adalimumabu častější u pacientů ve věku 65 let a starších, než u pacientů mladších než 65 let. Ve vývojovém programu adalimumabu bylo 12 % účastníků studií ve věku 65 let a starších, včetně 2,5 % pacientů ve věku 75 let a starších. Tento vyšší výskyt závažných infekcí u pacientů ve věku  $\geq 65$  let může být důsledkem toho, že existuje obecně vyšší výskyt infekcí u populace starších pacientů. V důsledku toho by měla být věnována pozornost léčbě pacientů ve věku  $\geq 65$  let nebo starších pomocí antagonistů TNF.

Pro ošetření rizika infekcí u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Vyhodnotit u pacientů rizikové faktory, svědčící pro závažné infekce.
- Vysvětlit všem pacientům možná rizika a pacientům se známky nebo příznaky, svědčícími pro rozvoj infekce, doporučit, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.
- Trvale sledovat pacienty s ohledem na infekce v průběhu a po léčbě adalimumabem.

## 2.1.2 Tuberkulóza

### 2.1.2.1 Přehled epidemiologických údajů pro infekce

#### u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab

Jako obecně u infekcí byl výskyt TBC vyšší u pacientů s RA (Tabulka 6 v Příloze C). Neexistují žádné důkazy, že riziko TBC je zvýšeno u pacientů s CD, (Aberra 2007) PsA, AS, Ps nebo JIA.

Tradiční DMARD, kortikosteroidy a antagonisté TNF prokázaly souvislost se zvýšeným rizikem rozvoje aktivní TBC u pacientů s RA (Tabulka 7 v Příloze C) (Brassard 2006).

Zvýšené riziko TBC bylo pozorováno u pacientů s RA léčených pomocí antagonistů TNF (viz Tabulka 8 v Příloze C). Existuje obecný konsenzus, že neúčinnější opatření pro snížení rizika TBC bez ohledu na typ použitého antagonisty TNF je správný screening na latentní TBC a pokud je diagnostikována latentní TBC, rychlé zahájení profylaxe TBC (Bieber 2004, Long 2003, Carmona 2005).

### 2.1.2.2 Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem tuberkulózy u adalimumabu

Tuberkulóza představuje známé riziko související s léčbou pomocí antagonistů TNF. Ačkoli je méně častá, byl hlášen výskyt TBC od 0,1 do 1 příhody/100 let v dokončených a probíhajících globálních klinických studiích s adalimumabem, které zahrnovaly celkem 19 041 pacientů. Kumulativní výskyt TBC u adalimumabu napříč všemi schválenými indikacemi byl 0,22-0,28 příhod/100 paciento-roků a byl v průběhu doby stabilní (Burmester 2009). Hlášení TBC zahrnovala plicní, miliární, lymfatickou, peritoneální a rovněž další extrapulmonální lokalizace. Většina případů tuberkulózy se objevila během prvních 8 měsíců od zahájení léčby. Zatímco takové případy mohou pravděpodobně odrážet opětovné propuknutí latentní TBC, nedávnou infekci nelze vyloučit jako příčinu.

Pro aktivní TBC by toto hodnocení mělo zahrnovat podrobnou anamnézu a hledání známek a příznaků naznačujících aktivní TBC, možnou předchozí expozici osobám s aktivní TBC a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní léčbu.

Vhodné testy pro vyšetření aktivní TBC jsou RTG hrudníku a vyšetření sputa na acidorezistentní tyčky a mykobakterie. Pokud je suspektní lokalizace aktivní TBC mimo plíce, je doporučeno vyšetření suspektní lokalizace. Může být nutná biopsie pro správnou diagnózu a v takovém případě by měl být konzultován lékař se zkušeností s léčbou TBC.

U latentní TBC se očekává, že vyšetření na známky a příznaky TBC bude negativní, ale pacient se může přistěhovat nebo přicestovat ze země s vysokou prevalencí TBC nebo může být v kontaktu s osobou s aktivní TBC. Vhodné screeningové testy (např. RTG hrudníku a tuberkulinový kožní test) by měly být provedeny v souladu s lokálními doporučeními.

U osob s latentní TBC se normálně provádí RTG hrudníku, ačkoli může prokázat abnormality naznačující předchozí TBC, jak je uvedeno v Tabulce 1. Noduly a fibrotické jizvy mohou obsahovat pomalu se množící tuberkulózní bakterie s podstatným potenciálem pro budoucí progresi do aktivní TBC při potlačení imunity.

Tabulka 1. Radiologické nálezy ukazující na latentní TBC

Zjištění	Lokalizace
Husté pulmonální noduly (s nebo bez viditelné kalcifikace)	Hilární oblast nebo horní laloky
Menší noduly (s nebo bez fibrotických či kalcifikovaných jizev)	Horní nebo dolní laloky
Bronchiektázie	Horní laloky
Pleurální zjizvení	Apikální nebo bazální pleura

Při provádění tuberkulinového kožního testu na latentní TBC by měla být velikost indurace 5 mm nebo větší považována za pozitivní bez ohledu na obchodní značku purifikovaného proteinového derivátu (PPD) a i když byl pacient očkován pomocí BCG vakcíny (jak povolují lokální regulační opatření).



V nedávných letech byly vyvinuty nové diagnostické testy založené na vyšetření krve. Jedná se o vyšetření pro stanovení uvolňování interferonu gama, – tzv. IGRA testy – interferon-gamma release assays (QuantiFERON- TB Gold a T-Spot TB), které mají zjevně větší specifitu pro latentní TBC než PPD (bez zkřížené reaktivity s BCG). Výkonnost testů závisí na několika faktorech, jako je epidemiologie TBC, úroveň imunosuprese a zda se používají jako konfirmační nebo diagnostické. Je třeba zmínit, že při vyšetření interferonu gama se také vyskytují negativní a nejasné výsledky. Přesná role těchto testů v diagnostice latentní TBC u pacientů s imunosupresí je stále hodnocena. Je proto potřeba postupovat v souladu lokálními publikovanými směrnicemi nebo mezinárodními směrnicemi (viz referenční seznam směrnic v části 2.1.7).

U pacientů s diagnózou latentní TBC by měla být zahájena vhodná profylaxe (v souladu s lokálními doporučeními) před zahájením léčby adalimumabem. Nejvíce doporučovanou léčbou první linie je isoniazid v dávce 5 mg/kg/den s maximální dávkou 300 mg/den po dobu 6 až 9 měsíců. V zemích, kde je vysoká rezistence TBC, existují další možnosti léčby. Pro podrobnější informace si přečtěte lokální směrnice dané země nebo specifické mezinárodní směrnice (American Thoracic Society 2000). Správný screening a profylaxe TBC u pacientů s latentní TBC snižují riziko reaktivace u pacientů léčených adalimumabem o 84 %, jak uvádí Perez et al (Perez 2005). Aktivní TBC se však rozvinula i u pacientů léčených adalimumabem, jejichž screening na latentní TBC byl negativní. Kromě toho u některých pacientů, kteří byli dříve léčeni pro latentní nebo aktivní TBC, se rozvinula aktivní TBC při léčbě antagonisty TNF.

Vždy existuje možnost nedetekované latentní TBC, a to zejména u pacientů, kteří imigrovali nebo přicestovali ze zemí s vysokou prevalencí TBC, nebo kteří měli kdykoli kontakt s osobou s aktivní TBC. Léčba TBC před zahájením léčby adalimumabem by proto také měla být zvážena u pacientů, kteří mají negativní test na latentní TBC, ale mají rizikové faktory TBC. Při rozhodování, zda zahájit profylaxi TBC u těchto pacientů, je třeba zvážit riziko možné latentní TBC a rizika anti-TBC léčby. V případě potřeby konzultujte daný případ s lékařem se zkušenostmi s léčbou TBC.

Pacienti, kteří mají riziko rozvoje TBC, by měli být pečlivě sledováni. Lékaři by měli být ostražití ohledně známek a příznaků aktivní TBC u pacientů léčených adalimumabem, zejména proto, že testy na latentní TBC mohou být falešně negativní. V oblastech s vyšší incidencí TBC může dojít k recentní infekci. Riziko falešně negativního tuberkulinového kožního testu by mělo být zváženo zvláště u pacientů, kteří jsou závažně nemocní nebo mají poruchu imunity. Pacienti léčení adalimumabem, u kterých byla stanovena diagnóza TBC, by měli ihned léčbu adalimumabem přerušit.

Lékaři by měli informovat pacienty, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky/příznaky naznačující aktivní TBC (např. trvalý kašel, vyčerpanost/ubývání tělesné hmotnosti, subfebrilie). Je třeba uvést, že extrapulmonální TBC představuje 50-60 % všech případů TBC u pacientů léčených pomocí antagonistů TNF, a proto by měli být lékaři pozorní s ohledem na extrapulmonální známky a příznaky, které se mohou u pacientů vyskytovat.

Pro ošetření rizika TBC u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Odebrat kompletní anamnézu, včetně rizikových faktorů TBC, jako je nedávné vycestování do oblastí, kde je TBC endemická (pro odkazy na endemický výskyt TBC mezi etnickými skupinami a lokalitami viz internetové stránky WHO: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html>).
- Provádět screeningové testy, včetně RTG hrudníku a tuberkulinového kožního testu a/nebo vyšetření pro stanovení uvolňování interferonu gama před zahájením léčby adalimumabem.
- Zahájit profylaxi TBC, pokud je diagnostikována latentní TBC.
- Odeslat pacienta na odborné vyšetření v případě pochybností nebo u obtížných případech.
- Dále aktivně sledovat pacienta s ohledem na TBC při léčbě adalimumabem se zvláštní pozorností u pacientů ohrožených rozvojem TBC.

### 2.1.3 Oportunní infekce

#### 2.1.3.1 Přehled epidemiologických údajů pro oportunní infekce u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab

Kromě TBC byly pozorovány u pacientů léčených antagonisty TNF další oportunní infekce, včetně mykobakteriálních, histoplazmózy, aspergilózy, kandidózy, kokcidiomykózy, listeriózy, pneumocystové pneumonie, herpes zoster, cytomegaloviru, varicelly a dalších. Výskyt těchto oportunních infekcí je vzácný, avšak přesný odhad výskytu je obtížný, protože hlášení těchto infekcí často není vyžadováno a v klinické praxi je na ně málokdy podezření.

V registru RATIO (Nicolas 2009) bylo pozorováno zvýšené riziko oportunních infekcí u pacientů s RA, CD, spondylartropatiemi a Ps, kteří dostávali současně dávku kortikosteroidu vyšší než 10 mg/den (6,8 [95%CI 2,1-21,7]). Podobná zjištění byla hlášena u adalimumabu a infliximabu (OR 10,8 [95% CI 2,8-41,4]), kdy jako referenční přípravek byl použit etanercept.

Některé úvahy, které byly diskutovány v části, týkající se infekce TBC, mají své místo i v diagnostice některých z těchto oportunních patogenů, například je třeba věnovat pozornost výskytu endemických infekcí v místě bydliště pacienta a myslet na ně při léčbě pacientů antagonisty TNF.

#### 2.1.3.2 Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem oportunních infekcí u adalimumabu

Oportunní infekce byly pozorovány u pacientů léčených adalimumabem, ačkoli výskyt je vzácný. Hlášené výskyty v globálních klinických studiích byly 0,08 a 0,09/100 paciento-roků a zahrnovaly invazivní infekce, jako je diseminovaná histoplazmóza, kokcidioidomykóza, kandidová sepse, pneumocystová pneumonie, aspergilóza, listerióza, toxoplazmóza, cytomegalovirová infekce, některé z nich byly fatální.

Stejně jako u ostatních závažných infekcí by léčba adalimumabem neměla být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi, včetně chronických nebo lokalizovaných infekcí, dokud není infekce pod kontrolou. Důležité je, že oportunní infekce, včetně histoplazmózy, kokcidioidomykózy a blastomykó-

zy, nejsou vždy jednoznačně rozpoznány u pacientů užívajících antagonisty TNF a v důsledku toho je vhodná léčba někdy zpožděna. Takové zpoždění může vést k fatálním následkům. Lékaři by měli zvážit empirickou léčbu suspektních infekcí až do identifikace patogenu/ů.

#### 2.1.4 Mykotické infekce

Pacienti užívající antagonisty TNF, včetně adalimumabu, u kterých se objeví horečka, únava, úbytek tělesné hmotnosti, pocení, kašel, dušnost a/nebo plicní infiltráty nebo jiné závažné systémové onemocnění (s nebo bez současného šoku), by měli ihned vyhledat lékaře, aby byli řádně vyšetřeni. U pacientů, kteří bydlí nebo cestují do oblastí, kde jsou endemické mykózy, by měla být věnována pozornost invazivním mykotickým infekcím, pokud se vyvinou známky a příznaky odpovídající systémové mykotické infekci.

Vyšetření protilátek na histoplasmózu může být negativní u některých pacientů s aktivní infekcí. Diseminované onemocnění je spolehlivě diagnostikováno pomocí antigenního testu z moči, ačkoli tento test je méně citlivý u pacientů, kteří mají pouze plicní formu onemocnění. Pacienti s diseminovanou histoplasmózou vyžadují dlouhodobou (někdy celoživotní) supresivní léčbu itraconazolem nebo jinými antimykotiky.

*Coccidioides immitis* je endemická a vyskytuje se na jihozápadě USA a v centrální a jižní Americe. Jako histoplasmóza a TBC může kokcidioidomykóza existovat v latentní nebo subklinické formě po expozici a může později progredovat v aktivní onemocnění, zvláště během imunosuprese. Při tomto stavu se onemocnění obecně šíří z plic a postihuje kůži, kosti, lymfatický nebo centrální nervový systém. Diseminace onemocnění souvisela s vyšším výskytem mortality.

Mnoho případů kokcidioidomykózy hlášených v souvislosti s blokádou TNF bylo zřejmě akutní infekcí a nikoli reaktivací, takže sérologický screening pravděpodobně nesníží potenciální riziko (Bergstrom 2004).

*Aspergillóza* se může vyskytovat s příznaky podobnými histoplasmóze a může být diagnostikována barvením sputa a kulturací na *Aspergillus* nebo tkáňovou biopsií.

U mykotických infekcí by měla být provedena konzultace s infektologem a měla by být zvážena léčba pomocí intravenózně aplikovaného amfotericinu B u hospitalizovaného pacienta. Rozhodnutí podat antimykotickou léčbu u těchto pacientů by mělo být konzultováno s lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou infazivních mykotických infekcí. Je potřeba vždy zvážit jak riziko závažné mykotické infekce, tak riziko antimykotické léčby. Pacienti, u kterých se vyvine závažná mykotická infekce, by měli ukončit léčbu adalimumabem až do kontroly onemocnění.

#### 2.1.5 Další oportunní infekce

*Listeria monocytogenes*, kterou se lze nakazit zejména požitím nepasterizovaných mléčných výrobků nebo syrového masa, způsobuje závažné infekce a fatální případy u pacientů léčených antagonisty TNF. Podobně jako u těhotných žen, které mají riziko listeriózy, by měli být pacienti léčení blokádou TNF opatrní při konzumaci nedovařeného a lahůdkového masa a nepasterizovaných mléčných výrobků.

Příznaky listeriózy se výrazně překrývají s příznaky dalších infekčních chorob. Listeriόza se vyskytuje ve formě několika klinických syndromů, z nichž nejčastější jsou gastroenteritida, meningitida a septikémie. Zvýšené riziko infekce *L. monocytogenes* je u starších osob, osob s poruchou imunity v důsledku léčby antagonisty TNF nebo glukokortikoidy a u pacientů s různými chronickými onemocněními. Diagnόza se typicky stanoví z kultivace krve nebo z mozkomíšního moku (CSF). Sérologické testy a polymerázová řetězová reakce nejsou nezbytně nutné diagnostické nástroje v běžné klinické praxi. Adekvátní antibiotická léčba by měla být zahájena s intravenózní léčbou u závažných stavů.

Dvě velké populační studie zjistily, že riziko reaktivace Herpes (varicella) zoster se zvyšuje u pacientů s RA téměř dvojnásobně ve srovnání s jedinci bez RA. Mezi pacienty s RA se zdá být vyšší riziko u těch, kteří jsou léčeni DMARD a/nebo perorálními kortikosteroidy (OR 1,37, 95% CI 1,18-1,59) a rovněž u těch, které užívají biologickou léčbu v monoterapii (OR 1,54, 95% CI 1,04-2,29) (Smitten 2008). Bylo hlášeno několik případů v klinických studiích s adalimumabem. Herpes zoster se obvykle léčí perorálně antivirotiky (tj. acyklovirem, famciklovirem, valaciklovirem). Pozornost musí být věnována extrakutánním manifestacím. Oční postižení u herpes zoster může vést k vzácným, ale závažným komplikacím a obecně vyžaduje léčbu oftalmologem.

Existují zprávy o souvislosti mezi užíváním antagonistů TNF a progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML) (Jarand 2006, Van Assche 2005). V klinických studiích s adalimumabem však nebyly hlášeny žádné případy PML.

Pro nejlepší ošetření rizika oportunních infekcí u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Odebrat kompletní anamnézu, včetně cestovní anamnézy.
- Věnovat vysokou pozornost podezření na možnou oportunní infekci.
- V případě nové infekce dočasně vysadit léčbu adalimumabem až do vyřešení infekce.

#### 2.1.6 Reaktivace hepatitidy B

##### 2.1.6.1 Přehled epidemiologických údajů pro hepatitidu B u onemocnění se schválenými indikacemi pro adalimumab

Inhibice TNF- $\alpha$  může umožnit viru hepatitidy B (HBV) obejít hostitelský obranný mechanismus, což vede ke zvýšení virové replikace. Chroničtí nosiči HBV měli reaktivaci HBV při použití antagonistů TNF. Ve vzácných případech byla reaktivace HBV ve spojení s antagonistou TNF fatální. Většina těchto hlášení se vyskytla u pacientů, kteří současně užívali další léky, které potlačují imunitní systém a které mohou také přispívat k reaktivaci HBV. Existují hlášení případů reaktivace HBV při léčbě antagonisty TNF u RA, PsA, AS a JIA (Wendling 2009, Chung 2009, Roux 2006).

Pacienti s rizikem infekce HBV by měli být hodnoceni s ohledem na průkaz infekce HBV před zahájením léčby antagonistou TNF. V zemích, kde je prevalence HBV vysoká, by měla být použita lokální doporučení pro screening a monitorování HBV.

### 2.1.6.2 Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem hepatitidy B u adalimumabu

Byly pozorovány vzácné případy reaktivity HBV při léčbě adalimumabem. V konsenzu The Updated Consensus Statement on Biological Agents for the Treatment of Rheumatic Diseases (Furst 2010) se doporučuje, že stav HBV by měl být vyhodnocen před zahájením léčby antagonistou TNF, protože dlouhodobá bezpečnost antagonistů TNF u pacientů s chronickou virovou hepatitidou (hepatitida B a C) není známa. Antagonisté TNF by neměli být používáni u pacientů se známou aktivní HBV infekcí; v případě detekce HBV během použití antagonistů TNF může být použita profylaktická antivirová léčba.

Lékaři předepisující léčbu by měli dbát opatrnosti při předepisování antagonistů TNF u pacientů, kteří byli identifikováni jako přenašeči HBV. Pacienti, kteří jsou přenašeči HBV a vyžadují léčbu antagonisty TNF, by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na klinické známky aktivní HBV infekce a rovněž by měli podstoupit jaterní testy během léčby a po dobu několika měsíců po ukončení léčby. Existují nedostatečné údaje o bezpečnosti nebo účinnosti léčby pacientů pomocí antagonistů TNF, kteří jsou přenašeči HBV. Pacienti, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by měli ukončit užívání adalimumabu a zahájit účinnou antivirovou léčbu s příslušnou podpůrnou léčbou.

Nejsou žádné důkazy podporující znovuzahájení léčby antagonistou TNF po reaktivaci HBV.

Pro nejlepší ošetření rizika reaktivity HBV u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Odebrat kompletní anamnézu s ohledem na expozici HBV.
- Provádět screening na infekci HBV.
- V případě akutní infekce přerušit podávání adalimumabu a konzultovat hepatologa pro vyhodnocení protivirové léčby.
- Pokračovat v monitorování pacientů s chronickou HBV a přenašečů během léčby a několik měsíců po léčbě s běžně prováděným vyšetřením krve.

### 2.1.7 Odkazy související s rizikem dalších závažných infekcí při léčbě adalimumabem

#### Závažné infekce

Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339-44.

Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2007;46:1157-60.

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2006;295:2275-2285.

Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125-33.

Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2896-904.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287-2293.

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 2010 doi:10.1093/rheumatology/keq242.

Greenberg J D, Reed G, Kremer J M, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:380-386.

Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1136-45. Epub 2008 Aug 27.

Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403-12.

Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;6(6):644-53.

Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1754-64.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:387-93.

#### Tuberkulóza

Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1070-5.

American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47.

Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1986-92.



Bieber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:257–270.

Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:717–22.

Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, Perez J, Pangan AL. Adalimumab Safety and Mortality Rates from Global Clinical Trials of Six Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1863-9.

Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1766-72.

Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:1436-1439.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):522-8.

Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57(5):756–761.

Perez J, Kupper H, Spencer-Green G. Impact of screening for latent TB before initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. 3):265.

Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ*. • APR. 29, 2003;168(9).

Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2007;34:706-711.

Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884-94.

### **Tuberkulóza: směrnice pro národní programy**

Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP Tuberkulóza dospělých - standard léčebného plánu <http://www.pneumologie.cz/odborne/doporucene-postupy.php>

Beglinger C, Duder J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:621-2.

Brazilian Thoracic Association. 111 Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis [article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48.

British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax*. 2005;60:800-5.

Canadian Tuberculosis Committee. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. *Can Commun Dis Rep*. 2007;33(ACS 10):1-18.

Centers for Disease Control. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha—California, 2002-2003. *MMWR*. 2004;53(30):683-6.

Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases [article in German]. *Z Rheumatol*. 2009;68:411-6.

Elkayam O, Balbir-Gurman A, Lidgi M, Rahav G, Weiler-Ravel D. Guidelines of the Israeli association of rheumatology for the prevention of tuberculosis in patients treated with TNF-alpha blockers. *Harefuah*. 2007;146(3):235-7,244.

Fonseca JE, Lucas H, Canhao H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases proposed for treatment with tumour necrosis factor alpha antagonists drugs. *Acta Rheumatol Port*. 2006;31(3):237-45.

Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 1):i2-29.

Jacobs JW, Creemers MC, van Agtmael MA, van de Laar MA, van der Poll T, Tak PP, et al. TNF-blocking drugs and infection; recommendations for daily practice [article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151(10):588-93.

Madic D, Curcic R, Radosavljevic G, Damjanov N, Stefanovic D, Mitic I, et al. Recommendations for tuberculosis screening before and during treatment with tumour necrosis factor inhibitors [article in Serbian]. *Srp Arh Celok Lek*. 2009;137(3-4):211-6.

Munsiff S, Nilsen D, Dworkin F. Guidelines for Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. 2005. New York: NYC Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Tuberculosis Control.

Popovic-Grle S, Babic-Naglic D. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy [article in Croatian]. *Reumatizam*. 2008;55(1):31-34.

Taiwan Guidelines on TB Diagnosis and Treatment, 2008.

World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. Fourth edition. Available online at: [http://www.who.int/tb/publications/tb\\_treatmentguidelines/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html). Accessed 01 December 2010.

## Oportunní infekce

Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1959–66.

Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, Voll C. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol.* 2006;33:1018-20. Epub 2006 Mar 1.

Nicolas N, Tubach F, Mariette X, et al. Risk of Opportunistic Infections on Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Blockers: A Case-Control Analysis from the French 3-year Prospective RATIO Registry. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2009;49:333.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:387-93.

Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:362-8.

## Hepatitida B

Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36(11):2416-20. Epub 2009 Oct 1. Erratum in: *J Rheumatol.* 2009 Jan;37(1):216.

Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, Kalden JR, Braun J, Bresnihan B, Burmester GR, De Benedetti F, Dörner T, Emery P, Gibofsky A, Kavanaugh A, Kirkham B, Schiff MH, Sieper J, Singer N, Van Riel PL, Weinblatt ME, Weisman MH, Winthrop K. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69 Suppl 1:i2-29.

Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45(10):1294-7. Epub 2006 Apr 7.

Wendling D, Di Martino V, Prati C, Toussirot E, Herbein G. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine.* 2009 May;76(3):308-11. Epub 2009 Apr 5.

## Bezpečnostní klinické studie u adalimumabu

Bissonnette R, Ho V, Langley RG. Safety of Conventional Systemic Agents and Biologic Agents in the Treatment of Psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(Suppl 2):S67-S76.

Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, Perez J, Pangan AL. Adalimumab Safety and Mortality Rates from Global Clinical Trials of Six Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1863-9.

Colombel J-F, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, Cardoso AT. Adalimumab Safety in Global Clinical Trials of Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1308-19.

Dombrecht EJ, Schuerwegh AJ, Hagendorens MM, Ebo DG, Van Offel JF, Bridts CH, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:31-37.

Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol.* 2007;34:272-9.

Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Spencer-Green GT, et al. Safety Analyses of Adalimumab (HUMIRA®) in Global Clinical Trials and US Postmarketing Surveillance of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:889-94.

## 2.2 Malignity

Epidemiologické studie ukazují, že riziko malignit včetně lymfomu, leukémie a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC) je u pacientů s autoimunitním onemocněním zvýšené. V kontrolovaných fázích klinických studií s antagonisty TNF bylo pozorováno více případů malignit, včetně lymfomu mezi pacienty užívajícími antagonistu TNF ve srovnání s pacienty na kontrolní léčbě. Avšak omezená velikost kontrolních skupin a délka trvání kontrolovaných částí studií zabraňuje možnosti dospět k pevným závěrům. U neléčených pacientů s dlouhodobými, vysoce aktivními zánětlivými chorobami, jako je RA, se riziko lymfomu dále zvyšuje až dvojnásobně ve srovnání s obecnou populací, což narušuje přesný odhad rizika. Lékaři, kteří předepisují léčbu, by měli být opatrní s ohledem na známky nových nebo recidivujících malignit u pacientů léčených adalimumabem.

### 2.2.1 Přehled epidemiologických údajů u onemocnění se schválenou indikací adalimumabu

#### 2.2.1.1 Lymfom

Epidemiologické údaje o výskytu lymfomu [jak non-Hodgkinova (NHL), tak Hodgkinova typu (HL)] u pacientů s RA, CD a Ps jsou shrnuty v Příloze D (Tabulka 9, Tabulka 10 a Tabulka 11). V populační studii ve Velké Británii se riziko lymfomu zvyšovalo se závažností psoriázy. (Tab. 11 v příloze D) (Gelfand 2006).

Data o riziku lymfomu u jiných indikací jsou nedostatečná. Na rozdíl od klinických studií švédská populační studie případů a kontrol u hospitalizovaných pacientů s AS nezjistila žádné zvýšené riziko lymfomu (Askling 2006). Populační kohorta starších (>65 let) pacientů ve Velké Británii s Ps měla zvýšené riziko lymfomu (18,3/10 000 pacientů-roků; HR 2,94 [95% CI: 1,82 až 4,74]) (Gelfand 2003).

Pohlaví bylo dalším rizikovým faktorem pro lymfom. Ve studii u skotských hospitalizovaných pacientů byl hlášený standardizovaný poměr výskytu (Standardized Incidence Ratio, SIR) pro NHL 2,39 u mužů a 2,04 u žen, zatímco hlášený SIR pro HL byl 5,49 pro muže a 3,04 pro ženy (Thomas 2000). Ve studii využívající záznamy od hospitalizovaných pacientů z Kalifornie propojených na registr California Cancer Registry byl hlášený SIR pro NHL 2,07 pro muže a 1,37 pro ženy a hlášený SIR pro HL byl 2,76 pro muže a 1,62 pro ženy (Parikh-Patel 2009).

### 2.2.1.2 Leukémie

Epidemiologické údaje o výskytu leukémie u pacientů s RA, CD a Ps jsou uvedeny v Tabulce 12 v Příloze D.

Průměrný SIR pro leukémii je u obecné evropské populace 2,1 (95% CI: 0,2 až 22,6).

SIR pro leukémii u skotských pacientů s RA, hospitalizovaných po dobu 5,3 let bylo 2,01 pro muže (95% CI: 1,26 až 3,05) a 1,07 u žen (95% CI: 0,69 až 1,59) (Thomas, 2000).

### 2.2.1.3 Nemelanomový karcinom kůže

Epidemiologické údaje o výskytu nemelanomového karcinomu kůže u pacientů s RA, CD a Ps jsou uvedeny v Tabulce 13 v Příloze D.

SIR pro NMSC bylo 0,97 (95% CI: 0,77 až 1,20) pro muže a 1,06 (95% CI: 0,92 až 1,21) pro ženy u 26 623 skotských pacientů s RA hospitalizovaných v letech 1981 až 1996, kromě příhod vyskytujících se  $\geq 3$  měsíce po úvodní hospitalizaci (Roux 2006).

### 2.2.1.4 Další malignity

Existuje mnoho epidemiologických populačních studií, které naznačují výchozí zvýšené riziko dalších malignit, jako je astrocytom, karcinom prsu, prostaty, karcinom trávicího traktu u RA (Španělsko), karcinom ledvin u RA (Švédsko) a karcinom trávicího traktu u CD (Kanada), jak je uvedeno v Tabulce 14 v Příloze D.

Analýza literatury nenašla žádné studie uvádějící výskyt malignity u populace pacientů s JIA. V kohortní analýze 665 kanadských pacientů s PsA sledovaných od roku 1978 do roku 2004 se výskyt malignity nelišil od obecné populace (Rohekar 2008).

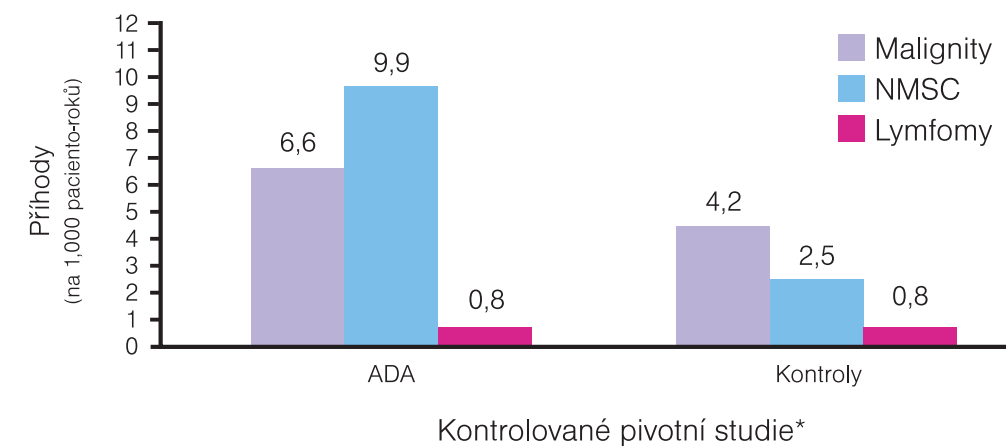
Sedm otevřených kohortových studií publikovalo výskyt malignit u antagonistů TNF u pacientů s RA (Tabulka 5 v Příloze D). U dospělých pacientů s CD souviselo použití antagonistů TNF s imunomodulátory se zvýšeným rizikem NHL podle metaanalýzy 8905 pacientů a 21178 patiento-roků sledování. Ve srovnání s očekávaným výskytem NHL v databázi Surveillance Epidemiology & End Results (1,9 na 10 000 patiento-roků) měly subjekty léčené antagonistou TNF významně zvýšené riziko (SIR, 3,23; 95% CI 1,5–6,9). Při srovnání s výskytem NHL u pacientů s CD léčených imunomodulátory v monoterapii byl SIR 1,7 (95% CI 0,5–7,1) (Siegel 2009). Nebyly zjištěny žádné informace z literatury o riziku malignit u pacientů s PsA, AS, Ps a JIA vystaveným antagonistům TNF.

## 2.2.2 Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem malignit u adalimumabu

### 2.2.2.1 Malignity u dospělých populací

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo pozorováno více případů malignit, včetně lymfomu mezi pacienty užívajícími antagonistu TNF ve srovnání s pacienty na kontrolní léčbě (Obrázek 3). Avšak omezená velikost kontrolních skupin a délka trvání kontrolovaných částí studií zabraňuje možnosti dospět k pevným závěrům. U neléčených pacientů s dlouhodobou, vysoce aktivní zánětlivou RA, se riziko lymfomu dále zvyšuje až dvojnásobně ve srovnání s obecnou populací, což narušuje přesný odhad rizika.

Obrázek 3. Výskyt příhod NMSC, lymfomu a dalších malignit v klinických studiích s adalimumabem



\* Studie u středně závažné až závažné RA, PsA, AS, CD a Ps. Kontrolované pilotní studie: 3 917 ADA pacientů a 2 247 kontrol.

Během dlouhodobých otevřených studií s adalimumabem byl celkový výskyt malignit podobný, jaký by byl očekáván u obecné populace odpovídající věkem, pohlavím a rasou. Tyto údaje dohromady naznačují, že pacienti léčení antagonistou TNF, včetně adalimumabu, mají riziko rozvoje lymfomu nebo dalších malignit. Byly hlášeny případy akutní a chronické leukémie v souvislosti s antagonistou TNF v peregistračním použití u RA a v dalších indikacích.

Malý počet peregistračních hlášení hepatosplenického lymfomu z T buněk (HSTCL), což je vzácný, často fatální, agresivní lymfom, byl identifikován u pacientů léčených adalimumabem. Příčinná souvislost HSTCL s adalimumabem není jasná, protože většina těchto pacientů měla CD a dostávala předchozí léčbu zahrnující infliximab a rovněž konkomitantní léčbu azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.

Nebyly provedeny žádné studie, které zahrnují pacienty s anamnézou malignity nebo které pokračovaly v léčbě u pacientů, u kterých se vyvinula malignita při léčbě adalimumabem. Je tudíž třeba věnovat další pozornost zvážení léčby adalimumabem u těchto pacientů.

### 2.2.2.2 Malignity u pediatrické populace

Dosud nebyly hlášeny žádné případy malignit v programu klinického vývoje adalimumabu u dětí. Tento program zahrnuje 171 pacientů ve věku 6-18 let s kombinovanou expozicí 192,5 patiento-roků.

Malignity, některé z nich fatální, však byly hlášeny u dětí a dospívajících léčených jinými antagonisty TNF. Přibližně polovina těchto případů zahrnovala lymfomy, včetně Hodgkinova a non-Hodgkinova typu, zatímco jiné případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle související s imunosupresí (většina pacientů dostávala současně imunosupresiva). Malignity se vyskytovaly po střední době 30 měsíců trvání léčby. Tyto případy byly hlášeny po registraci a jsou odvozeny z různých zdrojů, včetně registrů a spontánních peregistračních hlášení.



Pro minimalizaci rizika malignit u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Odebrat kompletní anamnézu, včetně rizikových faktorů souvisejících s malignitami.
- Provést důkladná celková tělesná vyšetření.
- Vyšetřit všechny pacienty na přítomnost nemelanomového karcinomu kůže před a během léčby adalimumabem.

### 2.2.3 Odkazy související s rizikem malignit u adalimumabu

Abasolo L, Judez E, Descalzo MA, Gonzalez-Alvaro I, Jover JA, Carmona L. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum*. Jun 2008;37(6):388-397.

Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1421-6.

Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forede M, Backlin C, Bertilsson L, Cöster L, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven R, Klareskog L, Feltelius N. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):648-53.

Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Forede M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1184-7. Epub 2006 Jan 13.

Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, Dackhammar C, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3180-9.

Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Mar 2006;54(3):692-701

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. Feb 15 2001;91(4):854-862.

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2006;295:2275-2285.

Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1177-83.

Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and Risk of Incident Cancer: An Inception Cohort Study with a Nested Case-Control Analysis. *J Invest Dermatol*. May 14 2009.

Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2130-5.

Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP; British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):755-63.

Feltelius N, Ekbom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. Dec 2003;62(12):1185-1188.

Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*. Feb 1999;140(2):237-242.

Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. Oct 2006;126(10):2194-2201.

Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. Nov 2003;139(11):1425-1429.

Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Jewell D. Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Apr 2008;20(4):297-304.

Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. Feb 17 1993;85(4):307-311.

Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol*. Mar 2000;114(3):587-590.

Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. May 2008;47(5):698-701.

Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol*. Mar 2009;20(3):574-580.

Ji J, Shu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a follow-up study in Sweden. *Br J Cancer*. Apr 7 2009.

Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol*. Sep 2008;35(9):1704-1708.

Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1136-45.

Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer*. 1996 Sep;32A(10):1753-7.



Mellemkjaer L, Johansen C, Gridley G, Linet MS, Kjaer SK, Olsen JH. Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control*. Feb 2000;11(2):145-150.

Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Bazzani C, Gorla R, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):175-80. Epub 2009 Jul 30.

Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control*. Aug 2009;20(6):1001-1010.

Persson PG, Karlen P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: a population based cohort study. *Gastroenterology*. Dec 1994;107(6):1675-1679.

Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. Jan 2008;58(1):82-87.

Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):117-22. Epub 2006 Nov 15.

Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;7(8):874-81.

Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer*. Nov 1 2000;88(3):497-502.

von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. Jun 2007;50(6):839-855.

Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:1433-1439.

#### Standardní praktické směrnice pro malignity

WHO at <http://www.who.int/topics/cancer/en/index.html>  
<http://www.cancer.gov/>

### 2.3 Městnavé srdeční selhání

Epidemiologické údaje ukazují, že riziko srdečního selhání je u pacientů s RA zvýšeno ve srovnání s obecnou populací. Výskyt závažných nežádoucích příhod městnavého srdečního selhání (CHF) hlášených v klinických studiích s adalimumabem u pacientů s RA a AS je 0,23 a 0,16 příhod/100 paciento-roků, v uvedeném pořadí; žádné příhody CHF nebyly zaznamenány ve studiích u jiných schválených indikací. Lékaři by měli věnovat pozornost při používání adalimumabu pacientům se srdečním selháním a měli by je pečlivě sledovat.

#### 2.3.1 Přehled epidemiologických údajů u onemocnění se schválenou indikací adalimumabu

Epidemiologická studie provedená v Olmsted County, MN, USA ukázala, že kumulativní incidence srdečního selhání u pacientů s RA po 30 letech sledování byla vyšší než incidence pozorovaná u pacientů bez RA (poměr rizik [HR] = 1,87). Sekundární analýza těchto údajů zjistila, že toto zvýšení bylo většinou mezi séropozitivními pacienty s RA (HR = 2,59) a ne u séronegativních pacientů s RA (HR = 1,28) (Gabriel 2008). Incidence městnavého srdečního selhání u pacientů s RA v Olmsted County odpovídala 19,0/10 000 paciento-roků (Nicola 2006).

Zjištění z registru biologické léčby v Německu u pacientů s RA prokázala zvýšené riziko nově vzniklých srdečních selhání při léčbě antagonisty TNF ve srovnání s konvenčními protirevmatickými léky modifikujícími průběh choroby (DMARD) (Listing 2008).

Analýza dostupné literatury nenašla žádné studie udávající výskyt srdečního selhání u populací pacientů s Ps, JIA, PsA, AS a CD.

#### 2.3.2 Souhrn relevantních informací souvisejících s rizikem městnavého srdečního selhání u adalimumabu

Závažné nežádoucí příhody městnavého srdečního selhání byly hlášeny v klinických studiích s adalimumabem u pacientů s RA a AS a výskyt byl 0,23 a 0,16 příhod na 100 paciento-roků, v uvedeném pořadí, do 15. dubna 2007 (Burmester 2009). Jak je uvedeno výše, výskyt městnavého srdečního selhání u neléčené populace s RA se odhaduje na 0,19 příhod na 100 paciento-roků. V klinických studiích s adalimumabem se nevyskytly žádné závažné příhody městnavého srdečního selhání u pacientů s PsA, Ps, JIA nebo CD.

Adalimumab nebyl formálně hodnocen u pacientů s chronickým srdečním selháním. V klinických studiích s jinými antagonisty TNF však byly hlášeny závažné nežádoucí příhody související s městnavým srdečním selháním, včetně zhoršení CHF a nového výskytu CHF. Případy zhoršení CHF byly také hlášeny u pacientů léčených adalimumabem. Lékaři by měli věnovat pozornost při používání adalimumabu u pacientů se srdečním selháním a měli by je pečlivě sledovat.

Doporučení American College of Rheumatology (ACR) z roku 2008 pro použití nebiologických a biologických DMARD u pacientů s RA uvádí, že použití antagonistů TNF je kontraindikováno u pacientů s CHF třídy NYHA (New York Heart Association) III nebo IV a ejekční frakcí <50 % (Saag 2008). Směrnice American Academy of Dermatology (AAD) z roku 2008 pro léčbu Ps a PsA doporučují, aby pacienti s CHF třídy NYHA III nebo IV nepoužívali antagonisty TNF a aby pacienti s mírnější formou CHF vysadili léčbu pomocí antagonisty TNF při nástupu nových příznaků nebo při zhoršení již existujícího CHF (Menter 2008).

Pro nejlepší ošetření rizika CHF u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Pečlivě zvažovat rizika zahájení léčby adalimumabem u pacientů s CHF, zvláště u pacientů s třídou III a IV a ejekční frakcí nižší než 50 %.
- Pečlivě sledovat srdeční stav u pacientů se srdečním selháním, kteří užívají adalimumab
- Vysadit adalimumab u pacientů při zhoršení CHF

### 2.3.3 Odkazy související s rizikem městnavého srdečního selhání u adalimumabu

Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. Am J Med. Oct 2008;121 (10 Suppl 1):S9-14.

Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2008;58(3):667-677.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):826-850.

Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(1):60-7.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(6):762-784.

WHO at [http://www.who.int/topics/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/)

European Society of cardiology at <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx>

<http://my.americanheart.org/professional/guidelines.jsp>

## 2.4 Demyelinizační onemocnění

Výskyt centrálních a periferních demyelinizačních onemocnění při léčbě pomocí antagonisty TNF byl vzácný s různými hlášenými typy příhod (např. syndrom Guillain-Barré, optická neuritida, parestézie). V klinických studiích s adalimumabem u RA, AS a CD (u ostatních indikací nebyly hlášeny žádné příhody) byl výskyt demyelinizačních onemocnění 0,05 příhod/100 paciento-roků a výskyt se nezvyšoval při zvyšující se expozici adalimumabu. Lékaři, kteří předepisují léčbu, by měli zvážit podání adalimumabu u pacientů se stávajícími nebo nedávno propuklými poruchami centrálního nervového systému (CNS) nebo periferními demyelinizačními poruchami.

### 2.4.1 Přehled epidemiologických údajů u schválených indikací adalimumabu

Vzácné případy nového nástupu nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiologický průkaz demyelinizačního onemocnění byly hlášeny v souvislosti s použitím antagonistů TNF v léčbě RA, JIA, AS, PsA a CD.

Tyto nežádoucí příhody by mohly být rozděleny do obecných skupin:

1. Exacerbace/zhoršení stávající roztroušené sklerózy (RS).
2. Nově vzniklá RS.
3. Akutní změny mentálního stavu (encefalopatie), při kterých došlo k určitému reziduálnímu deficitu a/nebo průkazu demyelinizace na biopsii.
4. Případy, u kterých nálezy odpovídaly neurologickému onemocnění, ale nebyly dostačující pro diagnózu RS.

Klinické manifestace případů se široce lišily a zahrnovaly změnu duševního stavu, dysestézie, parestézie, optickou neuritidu, syndrom Guillain-Barré nebo motorické deficity.

Cílem hodnocení kohorty dánských pacientů léčených antagonisty TNF pro IBD byla identifikace a popis případů demyelinizačního onemocnění ve snaze srovnat výskyt RS v kohortě užívající antagonisty TNF v porovnání s obecnou dánskou populací. Výskyt RS byl vypočten jako standardizovaný poměr morbidity (SMR) definovaný jako pozorovaný počet případů RS v dánské kohortě IBD léčené antagonisty TNF dělený očekávaným počtem v obecné dánské populaci. Čtyři z 651 pacientů v dánské kohortě IBD léčené antagonisty TNF měli demyelinizační onemocnění a z nich pouze jeden měl potvrzenou diagnózu RS. Kompletní vyřešení demyelinizačních příhod u dalších 3 pacientů po vysazení antagonisty TNF však naznačilo příčinnou souvislost mezi léčbou a rozvojem neurologické komplikace. SMR byl 4,2 (95% CI, 0,1-23,0) v dánské kohortě, ale výsledek nedosáhl statistické významnosti. Riziko rozvoje RS u pacientů léčených antagonisty TNF nepřekročilo riziko demyelinizačního onemocnění, zvláště RS, u pacientů s IBD neléčených antagonisty TNF identifikovaných v průzkumu literatury (Anderson 2008).

### 2.4.2 Souhrn významných informací souvisejících s rizikem demyelinizačních chorob u adalimumabu

Závažné nežádoucí příhody demyelinizačního onemocnění byly hlášeny v klinických studiích s adalimumabem u pacientů s RA, AS a CD. Kumulativní výskyt závažných demyelinizačních příhod v klinických studiích hodnotících adalimumab u pacientů s RA do 15. dubna 2007 (0,05 příhod/100 paciento-roků) je srovnán s výskytem pozorovaným v předchozích analýzách od roku 2002, 2004, 2005 a 2006 (rozmezí: 0,05 až 0,08 E/100 paciento-roků). V klinických studiích u JIA, PsA nebo Ps nebyly hlášeny žádné závažné příhody demyelinizačního onemocnění.

Publikované kazuistiky demyelinizačních příhod popisují vymizení příznaku nebo zlepšení u většiny pacientů po vysazení adalimumabu. Většina pacientů dostávala další léčbu.

Lékaři, kteří předepisují léčbu, by měli pečlivě zvážit podání adalimumabu u pacientů se stávajícím nebo nedávno propuklým demyelinizačním onemocněním.

Pro nejlepší ošetření rizika demyelinizačního onemocnění u pacientů užívajících adalimumab by měli lékaři:

- Lékaři, kteří předepisují léčbu, by měli pečlivě zvážit podání adalimumabu u pacientů se stávající nebo nedávno propuklou CNS nebo periferní demyelinizační poruchou.

### 2.4.3 Odkazy související s rizikem demyelinizačního onemocnění u adalimumabu

Andersen NN, Caspersen S, Jess T, Munkholm P. Occurrence of demyelinating diseases after anti TNF $\alpha$  treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis Database study. J Crohns Colitis. 2008;2(4):304-309.

## 3.0 Další důležitá rizika související s adalimumabem

### 3.1 Imunitní reakce

Nejsou k dispozici žádné epidemiologické údaje o incidenci, prevalenci nebo mortalitě u populací s neléčenou RA, PsA, AS, CD, Ps nebo JIA s ohledem na imunitní reakce (včetně lupus-likea alergických reakcí).

#### 3.1.1 Alergické reakce

V klinických studiích byly hlášeny případy závažných alergických reakcí souvisejících s adalimumabem. V peregistračním sledování byly hlášeny závažné alergické reakce, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. U pacientů, u kterých se vyvine anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, by měla být léčba adalimumabem ihned ukončena a měla by se zahájit vhodná terapie.

#### 3.1.2 Autoimunitní procesy

U pacientů užívajících antagonisty TNF, včetně adalimumabu, etanerceptu, infliximabu a certolizumab pegolu byl hlášen vývoj autoprotilátek, včetně antinukleárních protilátek (ANA) a protilátek proti DNA (anti-dsDNA) a vzácně Lupus-like syndrom.

Léčba adalimumabem může vést k tvorbě autoimunitních protilátek. V klinických studiích s adalimumabem u pacientů s RA, časnou RA, JIA a CD byl laboratorně zjištěn vývoj autoprotilátek, včetně ANA a anti-dsDNA a nekoreloval s rozvojem Lupus-like onemocnění.

Běžný odběr na stanovení titru ANA a anti-dsDNA nebyl prováděn u pacientů s AS, PsA a Ps účastnících se pivotních klinických studií. Analýza zaměřená na změny těchto parametrů u jednotlivých skupin pacientů není z těchto studií k dispozici.

Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na vývoj autoimunitního onemocnění není znám. Pacienti, u kterých se vyvinou příznaky svědčící pro Lupus-like syndrom, by měli vysadit léčbu adalimumabem.

#### 3.1.3 Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s RA léčených adalimumabem nebyl zjištěn žádný důkaz snížení hypersenzitivity pozdního typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových T a B buněk a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

#### 3.1.4 Vakcinace a imunizace

Protilátkové odpovědi na pneumokokové a chřipkové vakcíny podávané pacientům léčeným adalimumabem byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 226 dospělých pacientů s RA.

Nálezy byly srovnatelné mezi skupinami adalimumabu a placeba v dosažení protektivní hladiny protilátek proti pneumokokovým antigenům (86 % versus 82 %, v uvedeném pořadí), 2násobném nebo vyšším zvýšení v minimálně 3 z 5 pneumokokových antigenů (37 % versus 40 %, v uvedeném pořadí),

hladinách protektivních protilátek proti chřipkovým antigenům (98 % versus 95 %, v uvedeném pořadí) a 4násobném nebo vyšším zvýšením u minimálně 2 ze 3 chřipkových antigenů (52 % versus 63 %, v uvedeném pořadí).

Lékaři by měli zajistit, aby pacienti s polyartikulární JIA měli dokončena všechna potřebná očkování ještě před zahájením léčby adalimumabem, pokud je to možné, v souladu se současnými směrnicemi pro očkování.

Pacienti na adalimumabu mohou dostávat současně vakcíny, kromě živých vakcín (např. BCG, kombinovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vakcína proti planým neštovicím). Nejsou k dispozici žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených adalimumabem.

### 3.2 Zvýšení hladiny jaterních enzymů

U pacientů užívajících adalimumab se může objevit zvýšení hladiny transamináz (ALT). U pacientů s časnou RA bylo zvýšení ALT častější v kombinovaném rameni (adalimumab/methotrexát) ve srovnání s ramenem s monoterapií methotrexátem nebo adalimumabem. V klinické studii u pacientů s JIA bylo zvýšení transamináz malé a podobné mezi ramenem placebo a adalimumabu a většinou k němu docházelo při kombinaci s methotrexátem. U pacientů s PsA bylo zvýšení ALT častější ve srovnání s pacienty s RA. U všech indikací byli pacienti se zvýšením ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo zvýšení přechodné a po vysazení léčby došlo k úpravě. Nebyly publikovány žádné studie o výskytu zvýšení ALT u populací pacientů s Ps a CD.

### 3.3 Hematologické příhody

V žádných studiích nebyly hlášeny případy hematologických poruch u populací s JIA, PsA, AS, CD nebo Ps. Studie u extraartikulárních a systémových manifestací u 16 752 pacientů s RA využívající zdravotní služby v USA však zjistila výskyt krevních poruch u 35,98 případů na 1 000 osob-roků (u 32,75 na 1 000 osob-roků anémii a u 5,7 na 1 000 osob-roků neutropenii) (Hochberg 2008).

U pacientů užívajících antagonisty TNF byly hlášeny případy pancytopenie, včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny zprávy o nežádoucích příhodách týkajících se hematologického systému, včetně lékařsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Příčinná souvislost těchto hlášení s adalimumabem zůstává nejasná. Lékaři by měli poradit všem pacientům užívajícím adalimumab, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich vyvinou známky a příznaky naznačující krevní dyskrasie (např. trvalá horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Vysazení léčby adalimumabem by mělo být zváženo u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

#### Odkazy související s rizikem hematologických příhod u adalimumabu

Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* Feb 2008;24(2):469-480.



### 3.4 Lékové interakce

#### 3.4.1 Použití s methotrexátem

Interakce mezi adalimumabem a methotrexátem (MTX) byla hodnocena u 21 pacientů s RA na stabilní léčbě MTX. Nebyly pozorovány žádné statisticky významné změny profilů koncentrace MTX v séru. Na rozdíl od toho léčba MTX snížila zjevnou clearance adalimumabu o 29 % v jednodávkových studiích a o 44 % ve vícedávkových studiích. Tyto údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky buď u adalimumabu nebo u MTX.

Interakce mezi adalimumabem a jinými léky, než je MTX, nebyly hodnoceny ve formálních studiích farmakokinetiky. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné interakce, když byl adalimumab podáván s běžně používanými DMARD (sulfasalazin, hydrochlorochin, leflunomid a parenterální zlato), glukokortikoidy, salicyláty, nesteroidními protizánětlivými léky nebo analgetiky.

#### 3.4.2 Použití s anakinrou

Byly pozorovány závažné infekce v klinických studiích, kde byl používán jiný antagonistka TNF, etanercept, v kombinaci s anakinrou bez žádného přidaného klinického přínosu ve srovnání s etanerceptem v monoterapii.

Vzhledem k povaze nežádoucích příhod pozorovaných u kombinace etanercept a anakinra mohou být podobné toxicity také výsledkem kombinace anakinra a dalších antagonistů TNF. Proto není kombinace adalimumabu a anakinry doporučována.

#### 3.4.3 Použití s abataceptem

Současné podání antagonistů TNF a abataceptu souviselo se zvýšeným rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, ve srovnání s monoterapií antagonisty TNF. Tato kombinace neprokázala zvýšený klinický přínos. Proto není kombinace adalimumabu a abataceptu doporučena.

### 3.5 Těhotenství a kojení

Neexistují žádné odpovídající dobře kontrolované studie, které by hodnotily vztah mezi adalimumabem podávaným během těhotenství a kojením a následnými výsledky u pacientky a plodu. Ve studii na zvířatech provedené na opicích rodu *Cynomolgus* nebyly zjištěny žádné důkazy o poškození plodu po podání adalimumabu v dávkách až 100 mg/kg (odpovídá 266násobku humánní plochy pod křivkou (AUC) při podkožním podávání adalimumabu v dávce 40 mg každý druhý týden spolu s MTX nebo 373násobku humánní AUC při podkožním podávání adalimumabu v dávce 40 mg každý druhý týden bez MTX). Protože však studie reprodukce a vývoje u zvířat nejsou vždy prediktivní pro humánní odpověď, měl by být adalimumab používán během těhotenství pouze pokud přínosy převáží rizika pro daného pacienta.

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF $\alpha$  ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců.

Ženám ve fertilním věku je doporučeno používat účinnou metodu antikoncepce pro zabránění těhotenství během léčby adalimumabem.

#### 3.5.1 Porod

Nejsou známy žádné známé účinky adalimumabu na porod. Lékaři by si měli s těhotnou pacientkou promluvit o rizicích a přínosech pokračování léčby adalimumabem během těhotenství.

#### 3.5.2 Kojící matky

Není známo, zda se adalimumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po požití.

Protože mnoho léků a imunoglobulinů je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích reakcí u kojených novorozenců v důsledku užívání adalimumabu, měli by lékaři prodiskutovat tuto záležitost s pacientkou, aby stanovili, zda by matka měla přerušit kojení nebo užívání adalimumabu.

#### 3.6 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka adalimumabu nebyla u člověka stanovena. Během klinických studií s adalimumabem nebyly pozorovány žádné toxicity limitované dávkou. V klinických studiích byly pacientům podávány vícečetné dávky až do 10 mg/kg bez průkazu toxicity limitovaných dávkou.

Pacienti, kteří byli předávkováni adalimumabem, by měli být sledováni s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích reakcí nebo účinků a měla by být ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

#### 3.7 Reakce v místě aplikace injekce

V pivotních kontrolovaných studiích u adalimumabu se u 15 % pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě aplikace injekce (erytém a/nebo svědění, hemorhagie, bolest nebo otok) ve srovnání s 9 % u pacientů na kontrolní léčbě. Většina reakcí v místě aplikace injekce byla popsána jako mírné a obecně nevyžadovala vysazení léku.

#### 3.8 Nástup nebo zhoršení psoriázy

Nejsou žádné publikované studie o výskytu nově vzniklé psoriázy nebo zhoršení psoriázy u populací s JIA, PsA, AS, CD a Ps.

Byly hlášeny případy nového výskytu psoriázy, včetně pustulózní psoriázy a palmoplantární psoriázy a případy zhoršení stávající psoriázy při použití antagonistů TNF, včetně adalimumabu. Mnoho z těchto pacientů užívalo současně imunosupresiva (např. MTX, kortikosteroidy). Někteří z těchto pacientů vyžadovali hospitalizaci. U většiny pacientů došlo ke zlepšení psoriázy po vysazení antagonisty TNF. U některých pacientů došlo k recidivám psoriázy, pokud zahájili znovu užívání jiného antagonisty TNF. Lékaři by měli zvážit vysazení adalimumabu u závažných případů a u případů, které se nelepší nebo se zhoršují i přes lokální léčbu.

### 4.0 Bezpečnost napříč indikacemi

Kumulativní výskyt závažných nežádoucích příhod byl vypočten v metaanalýze 36 globálních klinických studií u adalimumabu v rámci 6 indikací, které zahrnovaly 19 041 pacientů (Burmester 2009). Výskyt závažných příhod zájmu na 100 paciento-roků je uveden v Tabulce 2. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími příhodami byly infekce. Výskyt závažných infekcí ve studiích s adalimumabem u pacientů s RA byl 4,65 příhod/100 paciento-roků. Výskyt závažné infekce ve studiích u CD (6,6 příhod/100 paciento-roků) byl vyšší než u jiných indikací. Mnoho z těchto příhod bylo intraabdominálních nebo se jednalo o jiné abscesy v trávicím traktu, které jsou časté u populace pacientů s CD.



**Tabulka 2. Závažné nežádoucí příhody zájmu u adalimumabu u schválených indikací**

Zjištění	Burmester 2009					Colombel 2009
	RA	PsA	AS	JIA	Ps	CD
N	12 345	837	1 641	171	1 819	3 160
Expozice (paciento-roky)	18 284,3	997,5	1 255,2	398,4	2 424,7	3 401,9
Příhody/100 paciento-roků						
Závažné infekce	4,65	2,81	1,11	2,76	1,32	6,6
TB	0,29	0,30	0	0	0,12	<0,1
Oportunní infekce	0,09	0	0	0	0	2,0
Histoplazmóza	0,03	0	0	0	0	0
Malignity (kromě lymfomu a NMSC)	0,76	0,30	0,08	0	0,49	1,3
Lymfom	0,12	0,20	0,08	0	0	<0,1
NMSC	0,17	0	0,08	0	0,12	0,5
Demyelinizační choroby	0,05	0	0,08	0	0	0,2
Syndrom podobný lupusu	0,07	0	0	0	0	0,2
CHF	0,23	0	0,16	0	0	< 0,1

Výskyt do současnosti od 15. dubna 2007 (RA, PsA, AS, JIA, and Ps) nebo od 15. dubna 2008 (CD).  
 CHF = městnavé srdeční selhání; NMSC = nemelanomový karcinom kůže; PYS = paciento-roky; TB = tuberkulóza  
 Zdroj: Burmester, 2009; and Colombel, 2009

## 5.0 Často kladené dotazy

Často kladené otázky týkající se rizik léčby antagonisty TNF diskutované v bezpečnostní monografii jsou rozděleny do kategorií uvedených níže.

### Závažné infekce

1. Jaká jsou rizika rozvoje závažné infekce v důsledku biologické léčby?
2. Co dělat, pokud se u pacienta užívajícího antagonistu TNF vyvine závažná infekce?
3. Snižuje se riziko infekcí u pacientů léčených antagonisty TNF v průběhu času?
4. Jak dlouho před chirurgickým zákrokem by měl pacient vysadit léčbu pomocí antagonistů TNF?
5. Existuje zvýšení rizika infekcí v operační ráně při perioperačním použití biologických léků?

### Tuberkulóza

6. Jak léčit pacienta, u kterého se vyvine aktivní TBC při probíhající biologické léčbě?
7. Jak léčit pacienta, u kterého je stanovena diagnóza latentní TBC při probíhající biologické léčbě?
8. Je bezpečné zahájit léčbu antagonistou TNF u pacienta, která má negativní RTG hrudníku, ale pozitivní tuberkulinový kožní test?
9. Může pacient s anamnézou TBC dostávat biologickou léčbu?

### Malignity

10. Jak léčit pacienty s anamnézou malignity?
11. Co dělat s pacientkou, která potřebuje biologickou léčbou a v posledních 5 letech měla karcinom prsu?
12. Je možné začít léčbu antagonistou TNF u pacienta, který je v současné době léčen pro malignitu (karcinom prsu/plic/jiný typ)?
13. Zvyšuje léčba antagonistou TNF riziko nové malignity u pacientů s anamnézou malignity?
14. Zvyšuje použití antagonisty TNF riziko karcinomu kůže?
15. Zvyšuje použití biologické léčby riziko recidivy lymfomu u pacientů s anamnézou lymfomu?
16. Co dělat, pokud se u pacienta vyvine lymfom během léčby pomocí antagonisty TNF?

### Kardiovaskulární riziko

17. Zvyšuje použití biologické léčby riziko rozvoje městnavého srdečního selhání?

### Dopad na lidskou reprodukci a reprodukční schopnost

18. Je bezpečné používat biologickou léčbu během těhotenství?
19. Která biologická léčba je nejbezpečnější u těhotných žen?
20. Jsou známy vrozené vady v důsledku použití antagonisty TNF?
21. Pokud dostává muž biologickou léčbu, může dojít k ovlivnění plodnosti?

### Jiné

22. Jaké jsou přínosy a omezení různých registrů biologické léčby?
23. Jak ovlivňuje délka biologického poločasu biologických přípravků jejich bezpečnostní profil, zvláště pokud se u pacienta vyvine závažná infekce?
24. Jaké jsou rozdíly v bezpečnosti mezi různými typy biologické léčby?

## Závažné infekce

### 1. Jaká jsou rizika rozvoje závažné infekce v důsledku biologické léčby?

Závažná infekce je definována jako infekce vyžadující intravenózní aplikaci antibiotik nebo hospitalizaci nebo taková, jejímž důsledkem je úmrtí.

Existuje možnost, že antagonisté TNF, včetně adalimumabu, ovlivňují obranný systém hostitele proti infekcím, protože TNF zprostředkuje zánět a moduluje buněčnou imunitní odpověď (Cohen 2008). Pacienti léčení adalimumabem mají zvýšené riziko rozvoje závažných infekcí. Frekvence závažné infekce mezi subjekty staršími než 65 let léčenými adalimumabem byla vyšší než u subjektů mladších než 65 let. Většina pacientů, kteří dostávají adalimumab a u kterých se vyvinuly tyto infekce, užívalo současně imunosupresiva, jako je methotrexát nebo kortikosteroidy, které mohou také souviset se zvýšeným rizikem infekce. Závažné a někdy fatální infekce v důsledku bakteriálních, mykobakteriálních, invazivních mykotických, virových nebo jiných oportunních infekcí byly hlášeny u pacientů léčených antagonisty TNF, včetně adalimumabu.

Riziko infekce může souviset také se základním onemocněním, pro které je pacient adalimumabem léčen. Specificky protože incidence závažných infekcí u pacientů s RA se zvyšuje v porovnání s pacienty bez RA. Kromě toho incidence závažné infekce u pacientů s RA a CD byla v klinických studiích vyšší než u pacientů s JIA, AS, PsA a Ps léčených adalimumabem.

Do 15. dubna 2007 byl výskyt závažných infekcí u adalimumabu v klinických studiích u pacientů s RA 4,65 /100 paciento-roků (Burmester 2009). Infekce respiračního traktu byly hlášeny nejčastěji.

Do 15. dubna 2008 byl výskyt závažných infekcí u adalimumabu v klinických studiích u pacientů s CD 6,6 /100 paciento-roků. Absces byl nejčastější závažnou infekcí následovaný gastrointestinálními infekcemi (kromě abscesu) a plicními infekcemi (Colombel 2009).

### 2. Co dělat, pokud se u pacienta užívajícího antagonistu TNF vyvine závažná infekce?

Závažné infekce jsou uvedeny v části 2.1 tohoto dokumentu.

Pacienti s horečkou, kašlem, systémovými příznaky nebo dalším nevysvětlitelným onemocněním by měli být vyhodnoceni s ohledem na oportunní infekci, včetně TBC nebo mykotické infekce, a měl by být konzultován odborník na infekční choroby, je-li to možné. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce během léčby adalimumabem, by měli být pečlivě monitorováni, měli by podstoupit rychlou a kompletní diagnostiku vhodnou pro pacienta s poruchou imunity a měli by dostat příslušnou antimikrobiální léčbu (Greenberg 2010).

Adalimumab by měl být vysazen, pokud se u pacienta vyvine závažná infekce nebo sepse. Společnost AbbVie nemá doporučení týkající se vhodné doby pro přerušení léčby adalimumabem po rozvoji infekce. To je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře na základě klinického průběhu a prognózy pacienta.

### 3. Snižuje se riziko infekcí u pacientů léčených antagonisty TNF v průběhu času?

Informace o dlouhodobé bezpečnosti antagonistů TNF jsou omezené. Existují však údaje, které naznačují, že riziko infekcí u pacientů léčených pomocí antagonistů TNF se může lišit v závislosti na stadiu léčby. Zvláště 4 studie zvýrazňují vysoké riziko infekce u časných expozic antagonistům TNF:

- V jedné studii bylo riziko infekce po expozici antagonistovi TNF 1,4 (95% CI 1,2, 1,7) v prvním roce, 1,2 (95% CI 0,9, 1,5) v druhém roce a 0,8 (95% CI 0,6–1,1) následně (Askling 2007).

- V subanalýze druhé studie bylo relativní riziko závažných infekcí 4,6 (95% CI 1,8, 11,9) během prvních 90 dnů léčby, zatímco kdykoli během léčby to bylo 1,22 (95% CI 0,88,1,69) (Dixon 2007)
- Ve třetí studii bylo zvýšené riziko závažných infekcí u antagonistů TNF nejvyšší v prvních 6 měsících léčby a pak vymizelo (Curtis 2007).
- V registru British Society for Rheumatology Biologics (BSRBR) se riziko závažných infekcí významně neměnilo mezi třemi látkami adalimumabem, etanerceptem a infliximabem, ale bylo nejvyšší během prvních 6 měsíců léčby (adjHR 1,8 [95% CI 1,3-2,6]) (Galloway 2010).

Omezení těchto registrů jsou uvedena v odpovědi na otázku č. 22.

### 4. Jak dlouho před chirurgickým zákrokem by měl pacient vysadit léčbu pomocí antagonistů TNF?

Společnost AbbVie nemá doporučení, zda vysadit léčbu adalimumabem před chirurgickým zákrokem nebo doporučení ohledně optimální doby přerušení léčby. Existuje však několik publikovaných směrnic, které navrhuje doporučení pro přerušení léčby antagonistou TNF z důvodu chirurgického výkonu.

Podle doporučení American College of Rheumatology (ACR) pro použití nebiologických a biologických protirevmatických léků modifikujících průběh choroby u RA, by biologické DMARD neměly být používány po dobu nejméně jednoho týdne před a jeden týden po operaci a pozornost má být věnována farmakokinetickým vlastnostem každé biologické látky a riziku infekce v důsledku operace (Long 2003).

Podle směrnic European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (Dignass 2010), „Mezi odborníky není konsensus ohledně optimální doby mezi léčbou pomocí anti-TNF látkami a abdominální operací, stejný počet odborníků se kloní k období jednoho měsíce, k delšímu období, nebo že na délce období nezáleží. V tomto ohledu nejsou v literatuře žádné odkazy.“

Podle pokynů ACG (American College of Gastroenterology) (Aberra 2003) „Perioperační použití azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a/nebo infliximabu neprokázalo, že je rizikovým faktorem pro pooperačních infekčních komplikací na rozdíl od kortikosteroidů, které zvyšují riziko pooperačních infekčních komplikací.“

Podle směrnic British Society of Rheumatology (BSR) (Ledingham 2005), „Léčba infliximabem, etanerceptem a adalimumabem by měla být vysazena 2 až 4 týdny před většími operačními zákroky. Léčba by měla být znovu zahájena po operaci, pokud není žádný průkaz infekce a jakmile je hojení rány uspokojivé (informace poskytnuté farmaceutickými společnostmi).“

### 5. Existuje zvýšení rizika infekcí v operační ráně při perioperačním použití biologických léků?

Údaje jsou velmi omezené ohledně toho, zda zvýšení infekcí v operační ráně souvisí s perioperativním použitím biologické léčby. Retrospektivní studie a retrospektivní tabulkový přehled vyhodnotil perioperační použití antagonistů TNF, včetně adalimumabu, u pacientů s RA a u pacienta s psoriatickou artritidou (Greenberg 2010, Nicolas 2009, Bergstrom 2004, Smitten 2008). Údaje o výsledcích pacientů (včetně výskytu pooperační infekce a hojení rány) nejsou v rámci studií konzistentní. Ohledně této otázky nejsou k dispozici specifické údaje pro adalimumab.

## Tuberkulóza

### 6. Jak léčit pacienta, u kterého se vyvine aktivní TBC při probíhající biologické léčbě?

Riziko TBC při léčbě antagonistou TNF je diskutováno v části 2.1.2 tohoto dokumentu. Adalimumab by měl být vysazen, pokud se u pacienta vyvine aktivní TBC. Antituberkulózní léčba (podle lokálních směrnic) by měla být zahájena ihned po diagnóze TBC a pacient by měl být pečlivě sledován s pravidelnými kontrolami.

Viz lokální/regionální směrnice pro léčbu TBC nebo mezinárodní směrnice uvedené v části 2.1.7 tohoto dokumentu.

### 7. Jak léčit pacienta, u kterého je stanovena diagnóza latentní TBC při probíhající biologické léčbě?

Pacienti užívající antagonisty TNF, kteří mají latentní TBC, mají riziko rozvoje aktivní TBC v důsledku imunosuprese způsobené lékem. Je doporučeno tyto pacienty předat odborníkovi na TBC k zahájení profylaxe TBC. Léčba adalimumabem může pokračovat po dvou měsících od zahájení profylaxe TBC – viz Doporučený postup při biologické léčbě anti-TNF $\alpha$  (Sekce pro tuberkulózu – Česká pneumologická a ftizeologická společnost, 2005).

### 8. Je bezpečné zahájit léčbu antagonistou TNF u pacienta, který má negativní RTG hrudníku, ale pozitivní tuberkulinový kožní test?

Společnost AbbVie doporučuje konzultaci s lékařem se zkušenostmi v léčbě tuberkulózy, která pomůže v rozhodnutí, zda je u konkrétního pacienta vhodné zahájit profylaxi latentní TBC (Cohen 2008, Long 2003).

Když je prováděn tuberkulinový kožní test u latentní TBC, měla by být velikost indurace 5 mm nebo větší považována za pozitivní, i když byl pacient dříve očkovan vakcínou Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Pokud je diagnostikována aktivní TBC, nesmí být léčba přípravkem Humira zahájena. Pokud je diagnostikována latentní TBC, měla by být zahájena příslušná profylaxe TBC v souladu s lokálními doporučeními před zahájením léčby adalimumabem.

### 9. Může pacient s anamnézou TBC dostávat biologickou léčbu?

Aktivní TBC se vyvinula u pacientů léčených přípravkem Humira, jejichž screening na latentní TBC byl negativní, a u některých pacientů, kteří byli dříve léčeni pro latentní nebo aktivní TBC, se vyvinula aktivní TBC při léčbě pomocí antagonistů TNF. Pacienti, kteří jsou léčeni přípravkem Humira, by měli být monitorováni s ohledem na známky a příznaky aktivní TBC, zvláště protože testy na latentní TBC mohou být falešně negativní.

Pokud pacient dokončil léčbu TBC někdy v minulosti, je riziko reaktivace TBC nízké. Pokud nebyla léčba dokončena, je doporučena konzultace s odborníkem na léčbu TBC s cílem vyhodnotit stav pacienta a zjistit, zda znovuzahájit léčbu TBC nebo zahájit profylaxi TBC (podle lokálních směrnic) před zahájením léčby adalimumabem (Perez 2005). Pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky TBC a další infekce během a po léčbě adalimumabem (Saag 2008, Doherty 2008).

## Malignity

### 10. Jak léčit pacienty s anamnézou malignity?

Riziko malignit při léčbě antagonistou TNF je diskutováno v části 2.2 tohoto dokumentu.

Žádné odpovídající a dobře kontrolované studie nehodnotily použití antagonistů TNF u pacientů s anamnézou jakéhokoli typu malignity.

Analýza údajů asi u 10 000 pacientů s RA v registru, kteří užívali biologickou léčbu, ukázala, že pacienti s anamnézou malignity měli zvýšené riziko rozvoje nové malignity ve srovnání s pacienty bez výskytu malignity v anamnéze (poměr incidence = 2,5 (95% CI 1,2–5,8) (Watson 2006).

Rozhodnutí použít adalimumab u pacienta s anamnézou malignity by mělo být na lékaři na základě pečlivého vyhodnocení poměru rizika a přínosu pro specifického pacienta. Zvýšená pozornost a probíhající monitorování s ohledem na možný výskyt malignit během a po léčbě antagonisty TNF jsou důrazně doporučovány u pacientů léčených adalimumabem. Lékaři by měli edukovat pacienty, jejich rodiny a pečovatele ohledně známek a příznaků malignit a informovat je, aby ihned informovali svého lékaře, pokud se objeví neobvyklé známky a příznaky malignity.

**Diskuze o karcinomu plic je podrobněji uvedena níže.**

### 11. Co dělat s pacientkou, která potřebuje biologickou léčbou a v posledních 5 letech měla karcinom prsu?

Žádné odpovídající a dobře kontrolované studie nehodnotily použití antagonistů TNF u pacientů s anamnézou jakéhokoli typu malignity.

Společnost AbbVie nehodnotila riziko recidivy malignity během léčby adalimumabem u pacientů s nedávnou (méně než 5 let) anamnézou karcinomu prsu nebo jiných malignit.

Obecně nebylo potenciální riziko recidivy malignit u pacientů užívajících antagonisty TNF, včetně adalimumabu, hodnoceno. Hlášení o použití adalimumabu u pacienta s anamnézou karcinomu prsu bylo popsáno z 20týdenní studie. Tato studie hodnotila účinnost a bezpečnost adalimumabu v dávce 40 mg podávaného každý druhý týden v monoterapii u 9 pacientů s Ps a PsA, kteří byli rezistentní na předchozí typy léčby, včetně antagonistů TNF (Pitarch 2007). Po dokončení 20 týdnů léčby byli pacienti schopni pokračovat v léčbě pomocí antagonisty TNF. Do této studie byla zařazena 46letá žena s anamnézou infiltrujiícího intraduktálního karcinomu prsu, která byla v kompletní remisi na začátku studie po léčbě trvající 20 měsíců před zahájením podávání adalimumabu. Předtím byla léčena různými systémovými typy léčby, včetně cyklosporinu, etretinátu, MTX, psoralenu a UVA, alefaceptu a infliximabu. Po léčbě adalimumabem trvající 1 rok neměla po pečlivém sledování žádný průkaz recidivy nádoru.

Údaje o dlouhodobé historii karcinomu prsu jsou omezené; toto je však jedna publikovaná zpráva, která ukazuje, že není žádný důkaz naznačující, že léčba antagonistou TNF nemůže být zahájena u pacientů s anamnézou předchozí malignity, kteří byli bez recidivy po dobu 10 let nebo déle (Ledingham 2005).

Rozhodnutí použít adalimumab u pacienta s anamnézou malignity by měl provést lékař na základě pečlivého vyhodnocení poměru rizika a přínosu pro specifického pacienta. Je třeba věnovat další pozornost zvážení léčby přípravkem Humira u těchto pacientů. Zvýšená pozornost a probíhající monitorování s ohledem na možný výskyt malignit během a po léčbě antagonisty TNF jsou důrazně doporučovány u pacientů léčených adalimumabem.



**12. Je možné zahájit léčbu antagonistou TNF u pacienta, který je v současné době léčen pro malignitu (karcinom prsu/plic/jiný typ)?**

Co se týká této otázky, nebyly provedeny žádné studie.

**13. Zvyšuje léčba antagonistou TNF riziko nové malignity u pacientů s anamnézou malignity?**

Co se týká této otázky, nebyly dosud provedeny žádné studie.

Analýza z registru British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSRBR) naznačuje, že pacienti s RA s anamnézou malignity před zahájením léčby pomocí antagonisty TNF mají zvýšené riziko vývoje další malignity po léčbě antagonistou TNF ve srovnání s pacienty bez předchozí anamnézy malignity (Watson 2006). Tato studie však nebyla specificky navržena pro stanovení, zda existuje příčinná souvislost mezi použitím antagonistů TNF a vývojem nové malignity u pacientů s předchozí anamnézou malignity.

ECCO směrnice (European Crohn's and Colitis Organisation) doporučují, aby pacientům s anamnézou nehematologické malignity byla věnována zvýšená pozornost při zahájení léčby pomocí antagonistů TNF. V případě pochybností by měl být konzultován onkolog nebo infektolog.

Směrnice British Society of Rheumatology uvádí, že účinky léčby pomocí antagonistů TNF nejsou dosud u pacientů se stávající malignitou nebo lymfoproliferativním onemocněním známy.

Účinek léčby pomocí antagonistů TNF na prekancerózní stavy, jako je Barretův jícn, cervikální dysplazie a polypy v tlustém střevě není také znám.

Obecně by měla být věnována pozornost při používání antagonisty TNF u pacientů s předchozí malignitou nebo prekancerózním stavem. Možné přínosy léčby je nutné zvážit proti rizikům souvisejícím s možností recidivy/nástupu specifické malignity. Avšak u pacientů s anamnézou předchozí malignity, kteří ale neměli recidivu po dobu 10 let či více, není žádný důkaz pro kontraindikaci léčby pomocí antagonisty TNF.

Rozhodnutí použít adalimumab u pacienta s anamnézou malignity by mělo být na lékaři na základě pečlivého vyhodnocení poměru rizika a přínosu pro specifického pacienta. Je třeba věnovat další pozornost zvážení léčby přípravkem Humira u těchto pacientů. Zvýšená pozornost a probíhající monitorování s ohledem na možný výskyt malignit během a po léčbě antagonisty TNF jsou důrazně doporučovány u pacientů léčených adalimumabem.

**14. Zvyšuje použití antagonisty TNF riziko karcinomu kůže?**

Pacienti s RA mají zvýšené riziko rozvoje NMSC v souvislosti se svým základním onemocněním. Od 15. dubna 2007 bylo v bezpečnostní analýze klinických studií s adalimumabem u pacientů s RA pozorováno zvýšené riziko NMSC (odds ratio, OR 1,5; 95% CI 1,2 až 1,8) a melanomu (OR 2,3; 95% CI 0,9 až 5,4) u pacientů léčených biologickou léčbou (infliximab, etanercept, adalimumab nebo anakinra) ve srovnání s pacienty bez biologické léčby. Pro adalimumab se standardizovaný poměr výskytu (SIR) u NMSC změnil podle databáze komparátoru a National Cancer Institute (NCI) prokázal větší SIR než v datových souborech Arizony a Minnesoty. Rozdíl v odhadech mezi NCI versus databáze z Arizony a Minnesoty je pravděpodobně důsledkem toho, že později uvedené databáze pokrývají pozdější dobu než u NCI.

Od 15. dubna 2008 byl v bezpečnostní analýze klinických studií s adalimumabem u pacientů s CD SIR u NMSC 2,09 (95% CI, 1,22–3,35) SIR pro skvamocelulární karcinom (SCC) u pacientů léčených

adalimumabem 5,26 (95% CI, 1,92–11,5) a SIR pro BCC u pacientů léčených adalimumabem byl 1,43 (95% CI, 0,69–2,63) (Colombel 2009). Tyto výsledky naznačují malé zvýšení výskytu NMSC způsobené významným zvýšením pro SCC u pacientů léčených adalimumabem u CD ve srovnání s obecnou populací v databázi NCI.

Během kontrolovaných fází pivotních studií u přípravku Humira trvajících minimálně 12 týdnů u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní revmatoidní artritidou, psoritickou artritidou, ankylozující spondylitidou, Crohnovou chorobou a psoriázou byl výskyt (95% CI) nemalonomového karcinomu kůže 9,9 (6,6, 14,8) na 1000 paciento-roků mezi pacienty užívajícími přípravek Humira a 2,5 (0,8, 7,9) na 1000 paciento-roků mezi kontrolními pacienty. Z těchto kožních karcinomů byl výskyt skvamocelulárního karcinomu (95% CI) 2,5 (1,1, 5,5) na 1000 paciento-roků mezi pacienty léčenými přípravkem Humira a 0,8 (0,1, 6,0) na 1000 paciento-roků mezi kontrolními pacienty. Pozorovaný výskyt nemalonomových karcinomů kůže v kontrolovaných fázích klinických studií a u probíhajících a dokončených otevřených prodloužení studií je asi 10,1 na 1000 paciento-roků. Střední doba těchto studií je asi 3,4 roku a 4 954 zařazených pacientů, kteří byli buď na přípravku Humira po dobu minimálně 1 roku nebo u kterých se vyvinula malignita během roku od zahájení léčby, představuje více než 21 021 paciento-roků léčby.

**15. Zvyšuje použití biologické léčby riziko recidivy lymfomu u pacientů s anamnézou lymfomu?**

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou lymfomu nebo jiných malignit. Je však známo, že existuje zvýšené riziko lymfomu u pacientů s RA s dlouhodobým, vysoce aktivním zánětlivým onemocněním, které komplikuje odhad rizika (Souhrn údajů o přípravku Humira).

Podle směrnic British Society of Rheumatology platí, že: „Účinky anti-TNF léčby nejsou dosud u pacientů se stávající malignitou nebo lymfoproliferativním onemocněním známy. Je třeba zvážit možná rizika při použití anti-TNF léčby u pacientů s malignitou v anamnéze. Možné přínosy léčby je nutné zvážit proti rizikům souvisejícím s možností recidivy specifické malignity. Pokud byli pacienti bez recidivy malignity po dobu 10 let, nejsou žádné důkazy pro kontraindikaci anti-TNF léčby (Ledingham 2005).”

Při chybění příslušných údajů je třeba zvážit rizika léčby adalimumabem u těchto pacientů (Hudson 2010). Použití adalimumabu u pacienta s anamnézou malignity je na rozhodnutí lékaře na základě pečlivého vyhodnocení rizik oproti přínosům u každého pacienta (Colombel 2009).

**16. Co dělat, pokud se u pacienta vyvine lymfom během léčby pomocí antagonisty TNF?**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící léčbu pacientů, u kterých se vyvine lymfom nebo jiné malignity při léčbě adalimumabem.

Podle British Society of Rheumatology platí, že: „Pacienti by měli být vyšetřeni na možné přítomné malignity, pokud pro ně existuje klinické podezření. Pokud je malignita potvrzena, je potřeba zvážit ukončení anti-TNF léčby (Ledingham 2005).”

## Kardiovaskulární riziko

**17. Zvyšuje použití biologické léčby riziko rozvoje městnavého srdečního selhání (CHF)?**

Případy zhoršení městnavého srdečního selhání a nový nástup CHF byly hlášeny u pacientů léčených antagonisty TNF (SPC přípravku HUMIRA). Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly také



pozorovány u adalimumabu. V důsledku toho by měl být adalimumab používán s opatrností u pacientů se srdečním selháním (NYHA I/II).

Léčba adalimumabem by měla být vysazena u pacientů, u kterých se objeví nové nebo u kterých dojde ke zhoršení městnavého srdečního selhání. Pacienti se středně těžkým až těžkým srdečním selháním (NYHA třída III/IV) jsou pro léčbu adalimumabem kontraindikováni.

Zjištění z registru biologické léčby v Německu u pacientů s RA prokázalo zvýšené riziko nově vzniklých srdečních selhání při léčbě antagonisty TNF ve srovnání s konvenčními protirevmatickými léky modifikujícími průběh choroby (DMARD) (Jarand 2006).

## Dopad na lidskou reprodukci a reprodukční schopnost

### 18. Je bezpečné používat biologickou léčbu během těhotenství?

V důsledku inhibice TNF- $\alpha$ , adalimumab může, pokud je podáván během těhotenství, ovlivnit normální imunitní odpověď u novorozence. Studie embryo-fetální perinatální vývojové toxicity byla provedena u opic rodu *Cynomolgus* v dávkách do 100 mg/kg (266krát vyšší než AUC u člověka při podávání 40 mg s.c. s MTX každý týden nebo 373krát vyšší při podávání dávky 40 mg s.c. s MTX) a nezjistila žádný průkaz poškození plodů. Studie reprodukce a vývoje u zvířat však nejsou vždy prediktivní pro lidskou odpověď, zvláště studie zahrnující biologické přípravky.

Nebyly provedeny žádné odpovídající a dobře kontrolované studie hodnotící účinek adalimumabu na těhotenství a fetální výsledky u lidí. Předběžné údaje z prospektivní kohortové studie u pacientů s RA a z těhotenského registru, které zahrnují prospektivní a retrospektivní údaje týkající se těhotenství u žen, které byly léčeny adalimumabem pro jakékoli autoimunitní onemocnění nenaznačují zvýšené riziko nežádoucích účinků u pacientek, které byly dříve vystaveny adalimumabu (Johnson 2009). Avšak tato studie nebyla navržena pro stanovení toho, zda existuje příčinná souvislost mezi adalimumabem a účinky na plod. Kromě toho nebyly v malém počtu případových studií popisujících užívání adalimumabu během těhotenství zjištěny žádné bezpečnostní obavy ohledně účinků na těhotenství (Vesga 2005, Mishkin 2006, Coburn 2006, Bosworth 2007, Roux 2007, Berthelot 2009).

Asociace American Gastroenterological Association (AGA) identifikovala biologickou léčbu infliximabem a adalimumabem jako nízkorizikovou u těhotenství. Směrnice a/nebo doporučení týkající se použití antirevmatických léků modifikujících průběh choroby během těhotenství u pacientů s RA, JIA, AS, PsA a Ps nejsou v současné době k dispozici.

Ženám ve fertilním věku je důrazně doporučováno používat odpovídající antikoncepci pro zabránění těhotenství a pokračovat v antikoncepci minimálně pět měsíců po poslední dávce adalimumabu. Při chybění údajů z dobře kontrolovaných, randomizovaných studií by měly být ženy ve fertilním věku informovány, aby neotěhotněly během léčby adalimumabem.

### 19. Která biologická léčba je nejbezpečnější u těhotných žen?

Na toto téma nejsou k dispozici žádné informace.

### 20. Jsou známy vrozené vady v důsledku použití antagonisty TNF?

Ženy ve fertilním věku by měly být upozorněny, aby během léčby přípravkem Humira neotěhotněly. Přípravek Humira by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

V in vivo provedeném mikronukleárním testu u myši nebo v Amesově testu (*Salmonella-Escherichia coli*) nebyl pozorován klastogenní nebo mutagenní efekt adalimumabu.

Od října 2010 byly obdrženy 3 hlášení týkající se úspěšné léčby CD během těhotenství pomocí adalimumabu. Tyto zprávy ukazují příznivé výsledky pro matku a dítě. Dvě ze 3 pacientek dostaly úvodní dávku 80 mg a udržovací dávku 40 mg jednou za dva týdny. Dvě ze 3 pacientek byly rezistentní na infliximab. Dvě ze 3 pacientek zahájily léčbu adalimumabem před početím; 1 pacientka zahájila léčbu v 17. týdnu gestace pro léčbu Crohnovy choroby, která nereagovala na vysokou dávku prednisonu (60 mg/den). Všechny 3 ženy porodily v normálním termínu a byly sledovány až 6 měsíců s normálním růstem a vývojem dítěte.

Jeden další případ neprokázal žádnou neonatální abnormalitu a normální vývoj dítěte (nyní 25 měsíců), jehož matka byla léčena pro RA jednou dávkou adalimumabu během prvních 5 týdnů od početí.

Těhotenský registr pro adalimumab byl zahájen v USA a Kanadě s cílem pojmout všechny studie pro všechny indikace a byl koordinován organizací OTIS (Organization of Teratology and Information Services). K dispozici jsou předběžné údaje z kohortové studie. Od ledna 2003 do 22. října 2009 byly výsledky těhotenství k dispozici u 239 žen v prospektivní kohortové studii a 94 z těchto pacientek dostávalo během těhotenství adalimumab.

Na základě předběžných údajů z této probíhající studie nevznikly žádné obavy ohledně zvýšeného rizika nežádoucích účinků na těhotenství souvisejících s časnou expozicí adalimumabu během těhotenství.

- Podíl těhotenství u žen užívajících adalimumab, která byla ukončena spontánním potratem, je v rámci očekávaného rozmezí 10-15 % klinicky rozpoznávaných těhotenství v obecné populaci.
- Podíl předčasných porodů u pacientek užívajících adalimumab je podobný jako u srovnávací skupiny s odpovídajícím onemocněním, ale bez léčby adalimumabem.
- Podíl malformací/deformací mezi živě narozenými u žen užívajících adalimumab je podobný jako u obecné populace; tento rozdíl je však významně vyšší, porovnáme-li kontrolní skupinu žen s odpovídajícím onemocněním adalimumabem neléčených oproti kontrolní skupině zdravých žen.

Tyto údaje jsou však pouze předběžné. Dá se předpokládat, že pozdější závěry vyhodnotí dostatečně velký vzorek populace v prospektivní kohortové studii.

U léčby antagonisty TNF existují také zprávy o abnormalitách plodu (Fallotova tetralogie, malrotace střev, trisomie 18), z nichž většina se objevila u pacientů užívajících současně DMARD (např. MTX, leflunomid), což jsou známé teratogeny. Od října 2010 byly hlášeny případy VACTERL syndromu (vertebrální abnormality, anální atrézie, srdeční vada, tracheoesofageální, renální a lymfatické abnormality) u léčby antagonisty TNF, z nichž jeden byl u etanerceptu (Carter 2006) a dva u infliximabu (Carter 2009).

**Tabulka 3. Výsledky těhotenství v registru těhotných léčených adalimumabem**

Výsledek	Adalimumab N = 94	Komparátor – odpovídající onemocnění bez adalimumabu N = 58	Komparátor – zdravé kontroly N = 87
Živě narození n (%)	80 (85,1)	53 (91,4)	78 (89,7)
Předčasně narození <37 týdnů mezi živě narozenými (%)	12 (15,0)	9 (17,0)	3 (3,8)
Malformace/deformace mezi živě narozenými n (%)	7 (8,8)	2 (3,8)	4 (5,1)
Spontánní potrat n (%)	13(13,8)	3 (5,2)	1 (1,1)
Ztráta kontaktu s pacientem n (%)	0	2 (3,4)	7 (8,0)
Malformace u všech těhotenství n (%)	9 (9,6)*	3 (5,4)**	4 (5,0)***

\* 7 případů malformací mezi živě narozenými: 1 nesestouplá testes, 1 mikrocefalie, 1 ventrikulární septální defekt, 1 kongenitální hypotyreóza, 1 kongenitální dysplazie kyčle a tříslivá hernie, 1kongenitální hydronefróza (jedno z dvojčat bylo spontánně potraceno), 1 dvojčata chlopeč aorty a geneze corpus callosum (jedno z dvojčat mělo otevřený ductus arteriosus). Navíc k těmto 7 případům malformací mezi živě narozenými byly ještě další 2: spina bifida a hydrocefalus u těhotenství, jehož výsledkem bylo elektivní ukončení a spontánním potratem skončilo těhotenství s dvojčaty kvůli ectopia cordis a kaudální regresí

\*\* Jeden defekt komorového septa a jeden bilaterální metatarsus abductus mezi živě narozenými; jedno hlášení nespecifických „chromosomálních problémů“ u těhotenství, jehož výsledkem byl spontánní potrat; jedno postnatální úmrtí dítěte v důsledku cévní mozkové příhody in utero (není počítána jako malformace),

\*\*\* Jeden defekt komorového septa, jeden postaxiální dodatečný prst, jeden defekt komorového septa u pacienta s foramen ovale a otevřený ductus arteriosus a jedna pulmonální stenóza u živě narozených.

## 21. Může mít užívání biologické léčby vliv na mužskou plodnost?

Společnost AbbVie neprováděla klinické studie hodnotící vliv léčby adalimumabem na kvalitu mužských spermií. Dosud nebyl objeven důkaz, který by naznačoval možnost poškození mužské plodnosti při léčbě adalimumabem.

V současné době není proto vyžadováno, aby bylo na údajích o léku uvedeno varování týkající se poškození mužské plodnosti. Doporučení pro muže užívající adalimumab je podobné jako pro ženy (tj. používat antikoncepci, zabránit početí během léčby a dalších 5 měsíců po ukončení léčby a pokud dojde i přesto k otěhotnění, je třeba jej nahlásit lékaři).

Hladiny TNF- $\alpha$  v seminální plazmě se zvyšují u mužů se zánětlivými a infekčními chorobami. Ke ztrátě funkčnosti spermií a genomické integrity může dojít, pokud jsou spermie vystaveny patologickým koncentracím TNF- $\alpha$  (Said 2005). Dlouhodobé studie zaměřené na hodnocení vlivu adalimumabu na fertilitu nebyly provedeny u zvířat ani u lidí (viz Souhrn údajů o přípravku Humira). Existují kazuistiky u mužů léčených antagonisty TNF, kteří zplodili zdravé potomky (Rezvani 2008, Paschou 2009).

## Jiné

### 22. Jaké jsou přínosy a omezení různých registrů biologické léčby?

U neintervenčních registrů se hodnotí dlouhodobá bezpečnost produktu používaného v běžné klinické praxi podle lokálního souhrnu údajů o přípravku. Tyto registry jsou v typickém případě peregistrační závazek vůči určitým regulačním úřadům (např. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA)). Registry pro antagonisty TNF zahrnují jak prospektivní, tak retrospektivní studie a jsou obvykle observační a nabírají pacienty z různých výzkumných center. Hlavním cílem registru je sběr dat o bezpečnosti.

Existuje několik různých typů registrů pro antagonisty TNF. Dva hlavní typy zahrnují: 1) registry onemocnění; a 2) registry specifické pro produkty. Existují také registry pro určité podskupiny pacientů (např. těhotné ženy, děti ve věku 4-17 let). Registry podle onemocnění typicky zahrnují kontrolní skupinu. Pacienti užívají buď hodnocený léčivý přípravek nebo jinou, nebiologickou, léčbu ve stejné indikaci. Mezi příklady registrů patří TREAT u infliximabu, SECURE u certolizumabu a STRIVE u adalimumabu.

Ačkoli registry umožňují sledovat velký počet pacientů prospektivně v reálných podmínkách, nejsou tak důsledně monitorovány jako randomizované klinické studie. Systematické chyby (bias) mohou vznikat také důsledkem toho, že zde nedochází k zaslepení léčby pacienta. Dalším omezením je možnost chybějícího hodnocení během dalšího sledování. Doba trvání těchto registrů se pohybuje od 5 do 10 let a pacient může být vyrazen z registru před jeho dokončením z různých důvodů, jako je změna ošetřujícího lékaře, atd. V důsledku toho nemusí být zachyceny příhody, které se objeví po vyrazení z registru.

Observační studie, zvláště registry specifické pro lék nebo chorobu, představují rostoucí zdroj údajů o rizicích použití antagonistů TNF. Tyto údaje nabízí dodatečný pohled na dlouhodobou bezpečnost antagonistů TNF u větších populací pacientů, zvláště týkající se výskytu vzácných nežádoucích příhod, které nemusí být detekovány během srovnatelně kratší doby randomizovaných kontrolovaných studií. Je však důležité si uvědomit, že výsledky těchto observačních studií mohou být zkresleny (bias) designem studie a prováděnými analýzami. Hlavní 3 typy chyb (bias) v observačních studiích zahrnují chybu výběru, chybu informace a chybu nerovného srovnání (Hudson 2010). Důležité je, že rozdíly ve výskytu, zdroji a stupni chyby v různých observačních studiích pomohou vysvětlit, proč se výsledky z těchto studií mohou lišit.

Specifické příklady těchto chyb (bias) z observačních studií/registrů hodnotících bezpečnost různých léků u RA jsou uvedeny v odkazech citovaných níže. Průzkum autorů ohledně potenciálních chyb vysvětluje rozdíly v nálezech ohledně bezpečnosti v observačních studiích a proč populace v těchto studiích nemohou být přímo srovnávány.

### 23. Jak ovlivňuje délka biologického poločasu biologických přípravků jejich bezpečnostní profil, zvláště pokud se u pacienta vyvine závažná infekce?

S ohledem na biologický poločas - doba nutná pro snížení koncentrace v séru o 50 % – farmakokinetické (PK) studie ukazují, že biologické poločasy etanerceptu, infliximabu a adalimumabu jsou asi 4,5, 7-9 a 12-14 dnů, v uvedeném pořadí, a že trvá 3-5 biologických poločasů, než se lék kompletně vyloučí z těla. Neexistují žádné důkazy, že doba biologického poločasu přípravku je prediktivní pro jeho bezpečnostní profil, zvláště pro riziko rozvoje závažné infekce.

Pokud se vyskytne závažná infekce současně s používáním biologické léčby, je nejdůležitější vždy pacientovi poskytnout vhodnou léčbu ke zvládnutí infekce a po dobu této léčby vysadit léčbu biologickou. Vzhledem k faktu, že většina bakteriálních agens reaguje na vhodná antibiotika během 1-3 dnů, není biologický poločas biologika faktorem, který by nasazení potřebné léčby bakteriální infekce bránil.

Níže jsou uvedeny některé klíčové skutečnosti ohledně závažných infekcí v kontextu použití biologické léčby:

- Jakmile je diagnostikována závažná infekce, je kritická doba pro vhodnou antibiotickou léčbu 24 hodin (Kollef 2008).
- Na základě léčebného okna pro většinu bakteriálních infekcí jsou biologické poločasy adalimumabu a etanerceptu takové, že u obou látek se neočekává eliminace z těla před vyřešením infekce buď přirozenou cestou, nebo prostřednictvím antibiotik.
- Lze očekávat, že rozdíly v biologických poločasech budou významné pouze ve smyslu doby nutné pro eliminaci po vysazení léku.
- Etanercept a adalimumab - během normálního nepřerušovaného užívání zůstávají koncentrace v plasmě v ustáleném stavu
- Biologický poločas všech 5 antagonistů TNF překračuje časovou lhůtu většiny urgentních infekčních stavů
- Většina bakteriálních infekcí reaguje na odpovídající antibiotika za 1-3 dny, tj. dříve než je biologický poločas jakéhokoli antagonisty TNF.
- Podání adalimumabu by mělo být ukončeno, pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse a měla by být zahájena vhodná antimikrobiální léčba, dokud není infekce pod kontrolou.

#### 24. Jaké jsou rozdíly v bezpečnosti mezi různými typy biologické léčby?

Nebyly provedeny žádné přímé srovnávací studie porovnávající bezpečnostní profily různých biologických léků uváděných na trh.

### 5.1 Odkazy uvedené v Často kladených dotazech

Aberra FN, Lewis JD, Hass D et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in IBD patients. *Gastroenterology*. 2003;125:320-7.

Askling J, Forde CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1339-44.

Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1959-66.

Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al; on behalf of CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009;76:28-34.

Bosworth BP, Inra J, Eswaran S, Scherl EJ. Failed use of adalimumab in maintaining remission in Crohn's disease during pregnancy [abstract]. *AM J Gastroenterol*. 2007;102(suppl 2):S322. Abstract 558.

Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, Perez J, Pangan AL. Adalimumab Safety and Mortality Rates from Global Clinical Trials of Six Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1863-9.

Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol*. 2006;33(5):1014-7.

Carter JD, Ladhani A, Ricca L, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the FDA database. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):635-41.

Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2045-2047.

Colombel J-F, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, Cardoso AT. Adalimumab Safety in Global Clinical Trials of Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1308-19.

Curtis J, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4226-7.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn Colitis*. 2010;4:28-62.

Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2896-904.

Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologics agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):2009-217.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-2293.

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2010 doi:10.1093/rheumatology/keq242.

Greenberg J D, Reed G, Kremer J M, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:380-386.

Hudson M, Suissa S. Avoiding common pitfalls in the analysis of observational studies of new treatments for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):805-810.

Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, Voll C. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol*. 2006;33:1018-20. Epub 2006 Mar 1.

Johnson DL, Jones KL, Chambers CD, Salas E. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune disease in pregnancy project. Abstract presented at: Digestive Disease Week; May 30-June 4, 2009; Chicago. IL. Abstract 142.



Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. Clin Infect Dis. 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S3-13.

Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). Rheumatology (Oxford). 2005 Feb;44(2):157-63. Epub 2005 Jan 5.

Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. CMAJ. Apr 29 2003;168(9)

Mishkin DS, Van Deirse W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for crohn's disease in pregnancy [letter]. Inflamm bowel Dis. 2006;12(8):827-828.

Nicolas N, Tubach F, Mariette X, et al. Risk of Opportunistic Infections on Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Blockers: A Case-Control Analysis from the French 3-year Prospective RATIO Registry. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009;49:333.

Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drososj AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. J Rheumatol. 2009 Feb;36(2):351-4.

Perez J, Kupper H, Spencer-Green G. Impact of screening for latent TB before initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. Ann Rheum Dis. 2005; 64(Suppl. 3):265.

Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. Clin Exp Dermatol. 2007;32(1):18-22.

Rezvani A, Ozaras N. Infertility improved by etanercept in ankylosing spondylitis. Indian J Pharmacol. 2008;40(6):276-27.

Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. Rheumatology. 2007;46:695-698.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(6):762-784.

Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. Fertil Steril. 2005 Jun;83(6):1665-73.

Singh G, Ramey DR, TRausch PL, schettler JD. Serious infections in rheumatoid arthritis: relationship to immunosuppressive use [abstract]. Arthritis Rheum. 1999;42(suppl):S242. Abstract 1029.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35:387-93.

Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy [letter]. Gut. 2005;54(6):890.

Watson KD, Dixon WG, Hyrich KL, Lunt M, Symmons DP, Silman AJ. Influence of anti-TNF therapy and previous malignancy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis (RA): Results from the BSR biologics register. Ann Rheum Dis. 2006;65(suppl II):512.

Zápis z jednání Sekce pro tuberkulózu ČPFS dne 1. 12. 2005.

<http://www.pneumologie.cz/zapisy/2005/sekce-TBC-20051201.php>

## 6.0 Slovníček pojmů

95 % CI	95% interval spolehlivosti
ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylozující spondylitida
AUC	Plocha pod křivkou
BCG	Bacil Calmette-Guérin
BSR	British Society of Rheumatology
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Registry
CD	Crohnova choroba
CHF	Městnavé srdeční selhání
CNS	Centrální nervový systém
DMARD	Antirevmatické léky modifikující průběh choroby
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
GI	Gastrointestinální
HBV	Virus hepatitidy B
HCP	Zdravotnický pracovník
HL	Hodgkinův lymfom
HR	Poměr rizik
IBD	Zánětlivé střevní onemocnění
JIA	Juvenilní idiopatická artritida
MS	Roztroušená skleróza
MTX	Methotrexát
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkinův lymfom
NMSC	Nemelanomový karcinom kůže
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio, Poměr šancí
PPD	Purifikovaný proteinový derivát
Ps	Psoriáza
PsA	Psoriatická artritida
RA	Revmatoidní artritida
RR	Relativní riziko
SC	Podkožní
SCC	Skvamocelulární karcinom
SIR	Standardizovaný poměr výskytu
TB	Tuberkulóza
TNF	Tumor nekrotizující faktor
UC	Ulcerózní kolitida
WHO	Světová zdravotnická organizace



## 7.0 Příloha

### Seznam příloh

#### Příloha A. Doplnující edukační materiály

Brožura pro screening TBC

Kontrolní seznam pro screening TBC

#### Příloha B. Globální směrnice

American College of Rheumatology: <http://www.acr.org>

European League Against Rheumatism: <http://www.eular.org>

#### Příloha C. Doplnující epidemiologické údaje – závažné infekce

Tabulka v této části shrnuje údaje z epidemiologických studií hodnotících výskyt závažných infekcí u populací pacientů, u kterých byl schválen adalimumab. Prosím, přečtěte si seznam odkazů v části 2.1.7 pro úplné citace.

**Tabulka 3. Relativní riziko závažných infekcí u pacientů s RA v porovnání s komparátory u věkem a pohlavím srovnatelných pacientů**

Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	N (období follow-up)	Léčba RA	Adjustované relativní riziko (RR) (95% CI)
Doran, 2002	USA	Retrospektivní longitudinální kohortní	Hospitalizace z důvodu infekce	609 subjektů (12,7 let), vyvážených 1:1 k subjektům bez RA (15 let)	Bez léčby	1,88 (1,71-2,07)
Bernatsky, 2007	Kanada	Design studie případů vnořené do kohorty	Hospitalizace z důvodu infekce	23 733 subjektů (23 let)	Cyklofosfamid	3,26 (2,28-4,67)
					Systémové glukokortikoidy	2,56 (2,29-2,85)
					Azathioprin	1,52 (1,18-1,97)
					Metotrexát	1,10 (0,98-1,23)

**Tabulka 4. Riziko výskytu závažných infekcí u pacientů s RA léčených TNF antagonisty**

Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	N (období follow-up)	Komparátor	Adjustované relativní riziko (RR) (95% CI)
Leombruno, 2009	Různé země	RCT metaanalýza	Závažné infekce	8 808 subjektů (0,15-1,80 roku)	Placebo	1,07 (0,81-1,43)
Bongartz, 2006	Různé země	Systematické review & RCT metaanalýza	Závažné infekce	3 493 subjektů (0,25-1 rok)	Placebo	Poměr šancí (OR): 2,01 (1,31-3,09)
Smitten, 2008	Velká Británie	Vnořená studie případů a kontrol	Hospitalizace z důvodu infekce	24 530 subjektů (2,2 roku)	Bez biologik nebo DMARD	1,21 (1,02-1,43)
Schneeweiss, 2007	USA	Kohortní	Hospitalizace z důvodu bakteriální infekce	15 597 subjektů (0,4 roku)	MTX	1,0 (0,6-1,7)
Dixon, 2007	Velká Británie	Kohortní	Pacientem reportované hospitalizace, užívání IV antibiotik nebo úmrtí z důvodu infekce	10 829 subjektů (1,5 roku)	Jakékoliv DMARD	1,22 (0,88-1,69)
Curtis, 2007	USA	Kohortní	Hospitalizace z důvodu infekce	5 326 subjektů (1,7 roku)	MTX	Adjustovaný HR=1,94 (1,32-2,83)
Bernatsky, 2007	Kanada	Vnořená studie případů a kontrol	Hospitalizace z důvodu infekce	21 670 subjektů (6,3 roku)	Bez biologik nebo DMARD	1,9 (0,7-5,3)
Askling, 2007	Švédsko	Kohortní	Hospitalizace z důvodu infekce	44 946 subjektů (1,0 roku)	Jakékoliv DMARD	1,43 (1,18-1,73)
Listing, 2005	Německo	Prospektivní kohortní	Hospitalizace, disabilita nebo úmrtí z důvodu infekce	1 459 subjektů (3,3 roku)	Jakékoliv DMARD	Infliximab: 2,13 (0,8-5,5)
						Etanercept: 2,16

Tabulka 5. Rizikové faktory vzniku infekcí u pacientů s RA

Rizikový faktor	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)
TNF antagonistá	1,52 (1,30 až 1,78)
MTX	1,30 (1,12 až 1,50)
Prednison	1,05 (0,97 až 1,15)
Ženské pohlaví	1,43 (1,28 až 1,60)
Počet bolestivých kloubů (TJC)	1,01 (1,00 až 1,02)
Aktivita onemocnění (ACR)	1,23 (1,12 až 1,34)
Index tělesné hmotnosti (BMI)	1,01 (1,00 až 1,02)
Diabetes Mellitus	1,33 (1,15 až 1,52)
Chronické onemocnění plic	1,31 (1,15 až 1,50)
Kouření	1,52 (1,38 až 1,67)

Zdroj: Registr CORRONA (Greenberg, 2010)

Tabulka 6. Relativní riziko incidence TBC u pacientů s RA

Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	N (období follow-up)	Komparátor	Relativní riziko incidence (95% CI)
Carmona, 2003	Španělsko	Smíšená kohortní (prospektivní a retrospektivní)	Incidence aktivní TBC	788 subjektů (10,0 roku)	Obecná populace. Bez léčby.	4,13 (2,59-6,83)
Askling, 2005	Švédsko	Kohortní	Hospitalizace z důvodu TBC	31 185 subjektů (3,0 roku)	Obecná populace.	2,0 (1,2-3,4)
Seong, 2007	Korea	Kohortní	Incidence aktivní TBC	1 285 subjektů (4,0 roku)	Obecná populace. Bez léčby.	8,9 (4,6-17,2)

Tabulka 7. Celkové relativní riziko TBC u pacientů s RA s různými druhy léčby

Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	N (období follow-up)	Komparátor	Relativní riziko (RR) (95% CI)
Brassard, 2006	USA	Vnořená kohortní studie případů	Aktivní TBC	112 300 subjektů (5,0 roku)	DMARD	1,2 (1,0-1,5)
					Kortikosteroidy	1,7 (1,3-2,2)

Tabulka 8. Celkové relativní riziko TBC u pacientů s RA s léčbou TNF antagonisty

Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	Komparátor	TNF antagonistá	N (období follow-up)	Relativní riziko incidence (na 100 000 pacientů)	Výsledky
Dixon, 2010	Velká Británie	Kohortní	Riziko TBC u pacientů s RA	Etanercept	Jakýkoliv	10 712 subjektů (3,21 let)	95	-
					Adalimumab	4 857 subjektů	144	Relativní riziko incidence (IRR) = 4,2 (95% CI 1,8-9,9)
					Etanercept	5 521 subjektů	39	-
					Infliximab	3 718 subjektů	136	IRR=2,2 (95% CI 0,9-5,8)
Tubach, 2009	Francie	Vnořená kohortní studie případů a kontrol	Riziko TBC u IMID**	Obecná populace	Jakýkoliv	69 subjektů (3 roky)	8,7	Standardizovaný poměr incidence (SIR)=12,4 (95% CI 9,1-16,9)
					Etanercept	5 subjektů	9,3	SIR=1,8 (95% CI 0,7-4,3)
					Infliximab	36 subjektů	187,5	SIR=18,6 (95% CI 13,4-25,8)
					Adalimumab	8 subjektů	215,0	SIR=29,3 (95% CI 20,3-42,4)
Goméz-Reino, 2007	Španělsko	Kohortní	Riziko TBC	Obecná populace	Jakýkoliv	5 198 subjektů (4)	172	IRR=7 (95% CI 3-13)
				<b>Pacienti s RA bez biologické léčby</b>	Jakýkoliv	5 198 subjektů	172	IRR=2,4 (95% CI 0,8-7,2)
Askling, 2005	Švédsko	Kohortní	Hospitalizace pacientů s RA z důvodu TBC	Pacienti s RA bez biologické léčby	Všechny	2 500 subjektů (3 roky)	-	RR=4,0 (95% CI 1,3-12)
			Odhadovaná incidence TBC	Pacienti s RA léčení Etanerceptem podle registru ARTIS	Etanercept	- (6 let)	80	IR%80/100 000 pacientoroků (95% CI 16-232)
				Pacienti s RA léčení Etanerceptem podle registru ARTIS	Infliximab	- (6 let)	145	IR=145/100 000 pacientoroků (95% CI 58-299)
Brassard, 2006	USA	Kohortní	Aktivní TBC	Pacienti s RA	Jakýkoliv	112 300 subjektů (1 rok)	-	Adjustované RR=1,5 (95% CI 1,1-1,9)
					Infliximab	-	-	Adjustované RR=1,6 (95% CI 1,0-2,6)
					Etanercept	-	-	Adjustované RR=1,2 (95% CI 0,9-1,8)

\* Z důvodu absence případů v kohortě užívající komparátor nemohlo být provedeno přímé srovnání mezi kohortou užívající TNF antagonistu a kohortou užívající komparátor.

\*\* Zánětlivá imunitně zprostředkovaná onemocnění: RA, spondyloartritidy, zánětlivá kolitida, Ps a Behcetova nemoc.

#### Příloha D. Doplnující epidemiologická data – malignity

Tabulky uvedené v této části shrnují data z epidemiologických studií hodnotících incidenci závažných infekcí v populacích pacientů, u kterých byla schválena léčba adalimumabem. Informace o úplných citacích naleznete v seznamu zdrojů v kapitole 2.2.3.

Tabulka 9. Epidemiologická data o lymfomech u pacientů s RA

Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
Gridley, 1993	Švédsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Hospitalizovaní pacienti s RA	11 683 subjektů (8,6 roku)	lymfom	SIR=1,98 (95% CI 1,5-2,6)
					NHL	SIR 1,88 (95% CI 1,3-2,6)
Baecklund, 2006	Švédsko	Studie případů a kontrol, záznamy hospitalizovaných pacientů	Pacienti s RA	74 651 subjektů (21 let)	lymfom	Posuzováno podle aktivity zánětu: střední: OR=7,7 (95% CI 4,8-12,3) vysoká: OR=71,3 (95% CI 24,1-211,4)
Mellemkjaer, 1996	Dánsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Hospitalizovaní pacienti s RA	20 699 subjektů (7 let)	NHL	RR=2,4 (95% CI 1,9-2,9)
Hemminki, 2008	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez RA	42 262 subjektů (do 5 let)	NHL	SIR=2,34 (95% CI 2,07-2,63)
Abasolo, 2008	Španělsko	Kohortní, registr EMECAR	Obecná populace	789 subjektů (3,95 roku)	NHL	SIR=5,4 (95% CI 1,1-15,7)

CI = interval spolehlivosti; EMECAR = Estudio de la Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide (registr); NHL = non-hodgkinův lymfom; OR = poměr šancí; RA= revmatoidní artritida; RR= relativní riziko; SIR= standardizovaný poměr incidence

Tabulka 10. Epidemiologická data o lymfomech u pacientů s CD

Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
Von Roon, 2007	Různé	Metaanalýza	Obecná populace	36 576 subjektů (přibližně 9,6-25,7 roku)	Lymfom	RR=1,42 (95% CI 1,16-1,73)
Bernstein, 2001	Kanada	Kohortní, založená na populaci	Pacienti bez IBD	2 857 subjektů (7,5 roku)	Lymfom	IRR=2,40 (95% CI 1,17-4,97)
Hemminki, 2009	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez CD	21 788 subjektů (N/A)	NHL	SIR=2,54 (95% CI 2,03-3,15)
Goldacre, 2008	Anglie	Soustava záznamů, hospitalizovaní pacienti	Hospitalizovaní pacienti bez CD	5 127 subjektů (10,0 roku)	NHL	RR=1,01 (95% CI 0,37-2,20)
					Hodgkinova choroba	RR=0,69 (95% CI 0,02-3,91)
Mellemkjaer, 2000	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	2 645 subjektů (9,6 roku)	NHL	SIR=1,5 (95% CI 0,4-3,7)
Persson, 1994	Švédsko	Kohortní, založená na populaci	Obecná populace	1 251 subjektů (N/A)	Lymfom	SMR=1,35 (95% CI 0,37-3,45)

N/A = není k dispozici



Tabulka 11. Epidemiologická data o lymfomech při psoriáze

Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
Gelfand, 2006	Velká Británie	Kohortní, založená na populaci	Strukturálně vyvážené kontroly bez Ps	153 197 (celkem) 149 203 (mírná ps) 3 994 (těžká ps) (4,54 roku)	Lymfom	Celkem: Adj HR=1,35 (95% CI 1,17-1,55) Mírná Ps: Adj HR=1,34 (95% CI 1,16-1,54) Těžká Ps: Adj HR=1,59 (95% CI 0,88-2,89)
					NHL	Celkem: Adj HR=1,32 (95% CI 1,11-1,56) Mírná Ps: Adj HR=1,15 (95% CI 0,97-1,37) Těžká Ps: Adj HR=0,73 (95% CI 0,28-1,96)
					Hodgkinův lymfom	Celkem: Adj HR=1,48 (1,05-2,08) Mírná Ps: Adj HR=1,42 (95% CI 1,00-2,02) Těžká Ps: Adj HR=3,18 (95% CI 1,01-9,97)
					CTCL	Celkem: Adj HR=4,34 (95% CI 2,89-6,52) Mírná Ps: Adj HR=4,10 (95% CI 2,70-6,23) Těžká Ps: Adj HR=10,75 (95% CI 3,89-29,76)
Brauchli, 2009	Velká Británie	Vnořená studie případů a kontrol, založená na populaci	Strukturálně vyvážené kontroly bez Ps		Lymfom	IRR=1,76 (95% CI 1,19-2,58)
Frentz, 1999	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace		NHL	SIR=1,4 (95% CI 0,8-2,2)
Ji, 2009	Švédsko	Kohortní, soustava databází, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace bez Ps		NHL	SIR=1,31 (95% CI 1,00-1,69)

Adj=adjustovaný; HR=adjustovaný poměr rizik; CTCL= kožní lymfom T buněk; IRR=relativní riziko incidence; NHL= non-hodgkinův lymfom; PS=psoriáza; SIR=standardizovaný poměr incidence

Tabulka 12. Epidemiologická data o leukémii při RA, CD a PS

Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
<b>RA</b>						
Hemminki, 2008	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez RA	42 262 subjektů (do 5 let)	leukémie	SIR=1,44 (95% CI 1,21-1,70)
Abásolo, 2008	Španělsko	Kohortní, registr EME-CAR	Obecná populace	789 subjektů (6 let)	leukémie	SIR=8,8 (95% CI 2,4-22,6)
Gridley, 1993	Švédsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Hospitalizovaní pacienti s RA	11 683 subjektů (8,6 roku)	leukémie	SIR=1,23 (95% CI 0,8-1,8)
					CLL	SIR=1,43 (95% CI 0,7-2,6)
Mellemkjaer, 1996	Dánsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Hospitalizovaní pacienti s RA	20 699 subjektů (7 let)	leukémie	RR=1,3 (95% CI 0,9-1,7)
Thomas, 2000	Skotsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Hospitalizovaní pacienti s RA	26 623 subjektů (přibližně 5,3 roku)	leukémie	Muži: SIR=2,01 (95% CI 1,26-3,05) Ženy: SIR=1,07 (95% CI 0,69-1,59)
<b>CD</b>						
Von Roon, 2007	Různé	Metaanalýza	Obecná populace	27 272 subjektů (přibližně 9,6-25,7 roku)	leukémie	RR=1,5 (95% CI 0,69-1,92)
Hemminki, 2009	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez CD	21 788 subjektů N/A)	leukémie	SIR=1,57 (95% CI 1,13-2,13)
Goldacre, 2008	Anglie	Soustava záznamů, hospitalizovaní pacienti	Hospitalizovaní pacienti bez CD	5 127 subjektů (10,0 roku)	Lymfoidní leukémie	Adj RR=0,97 (95% CI 0,12-3,53)
					Myeloidní leukémie	Adj RR=2,0 (95% CI 0,73-4,41)
Mellemkjaer, 2000	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	2 645 subjektů (9,6 roku)	leukémie	SIR=1,2 (95% CI 0,2-3,4)
Persson, 1994	Švédsko	Kohortní, založená na populaci	Obecná populace	1 251 subjektů (N/A)	Leukémie	SMR=0,70 (95% CI 0,02-3,93)
Bernstein, 2001	Kanada	Kohortní, založená na populaci	Pacienti bez IBD	2 857 subjektů (7,5 roku)	Leukémie / vícečetný myelom	Adj IRR 0,79 (95% CI 0,24-2,54)
<b>PS</b>						
Ji, 2009	Švédsko	Kohortní, soustava databází, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace bez Ps	15 858 subjektů (10 let)	Leukémie	SIR=1,47 (95% CI 0,97 až 2,14)
Frentz, 1999	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	6 905 subjektů (9,3 roku)	Leukémie	SIR=0,9 (95% CI 0,5-1,6)
Brauchli, 2009	Velká Británie	Observační s vnořenými případy a kontrolami, založená na populaci	Strukturálně vyvážené kontroly bez Ps	33 760 subjektů (4,6 roku)	Leukémie / jiné myeloproliferační onemocnění	IRR=1,89 (95% CI 1,21-2,94)

Adj IRR=adjustované relativní riziko incidence; Adj RR=adjustované relativní riziko; CI=interval spolehlivosti; IRR=relativní riziko incidence; RR=relativní riziko; SIR=standardizovaný poměr incidence; SMR=standardizovaný poměr úmrtnosti

Tabulka 13. Epidemiologická data o NMSC při RA, AS, CD a PS						
Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Komentář
<b>RA</b>						
Gridley, 1993	Švédsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Pacienti s RA	11 683 subjektů (8,6 roku)	NMSC	SIR=1,17 (95% CI 0,8-1,7)
Hemminki, 2008	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez RA	42 262 subjektů (do 5 let)	Kožní SCC	SIR=1,89 (95% CI 1,68-2,12)
Mellemkjaer, 1996	Dánsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Pacienti s RA	20 699 subjektů (7 let)	NMSC	RR=1,3 (95% CI 1,1-1,4)
					Kožní SCC	RR=1,4 (95% CI 1,1-1,9)
					BCC	RR=1,3 (95% CI 1,1-1,4)
<b>AS</b>						
Feltelius, 2003	Švédsko	Kohortní studie založená na populaci, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace	6 621 subjektů	NMSC	SIR=0,76 (95% CI 0,33-1,50)
<b>CD</b>						
Hemminki, 2009	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez CD	21 788 subjektů (N/A)	Kožní SCC	SIR=1,95 (95% CI 1,50-2,50)
Mellemkjaer, 2000	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	2 645 subjektů (9,6 roku)	NMSC	SIR=1,2 (95% CI 0,7-1,8)
Persson, 1994	Švédsko	Kohortní, založená na populaci	Obecná populace	1 251 subjektů (N/A)	NMSC	SMR=1,53 (95% CI 0,19-5,52)
<b>Ps</b>						
Hannuksela-Svahn, 2000	Finsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	5 687 subjektů (14 let)	Kožní SCC	SIR=3,2 (95% CI 2,3-4,4)
					BCC	SIR=1,2 (95% CI 1,0-1,5)
Frentz, 1999	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	6 905 subjektů (9,3 roku)	NMSC	SIR=2,46 (95% CI 2,13-2,83)
Ji, 2009	Švédsko	Kohortní, soustava databází, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace bez Ps	15 858 subjektů (39 let)	Kožní SCC	SIR=2,08 (95% CI 1,67-2,55)

BCC=karcinom bazální buňky; NMSC=nemelanomové kožní nádory; SCC=karcinom dlaždicové buňky; SIR=standardizovaný poměr incidence; SMR=standardizovaný poměr úmrtnosti

Tabulka 14. Epidemiologická data o jiných malignitách při RA, AS, CD a PS						
Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
<b>RA</b>						
Abasolo, 2008	Španělsko	Kohortní, registr EMECAR	Obecná populace	789 subjektů (6 let)	Astrocytom	SIR=3,1 (95% CI 0,1-17,1)
					Karcinom prsu	SIR=0,9 (95% CI 0,1-3,2)
					Karcinom děložního čípku	SIR=4,1 (95% CI 0,1-22,7)
					Kolorektální karcinom	SIR=0,3 (95% CI 0,01-1,9)
					Endometriální karcinom	SIR=1,4 (95% CI 0,03-8,1)
					Hypernefrom	SIR=2,5 (95% CI 0,1-14,1)
					Nádorové onemocnění plic	SIR=3,5 (95% CI 1,4-7,1)
					Melanom	SIR=3,8 (95% CI 0,1-21,0)
					Ovariální karcinom	SIR=2,4 (95% CI 0,1-13,3)
					Karcinom prostaty	SIR=1,8 (95% CI 0,2-6,7)
Khurana, 2008	USA	Studie případů a kontrol, záznamy pacientů	Strukturálně vyvážené kontroly bez RA	8 768 subjektů (6 let)	Karcinom plic	Adj OR=1,43 (95% CI 1,23-1,65)
Gridley, 1993	Švédsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Hospitalizovaní pacienti s RA	11 683 subjektů (8,6 roku)	Karcinom plic	SIR=1,31 (95% CI 1,0-1,7)
Mellemkjaer, 1996	Dánsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Hospitalizovaní pacienti s RA	20 699 subjektů (7 let)	Karcinom plic	RR=1,5 (95% CI 1,3-1,7)
Thomas, 2000	Skotsko	Kohortní, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace	26 623 subjektů (přibližně 5,3 roku)	Karcinom plic, průdušek a pleury	Muži: SIR=1,32 (95% CI 1,15-1,51) Ženy: SIR=1,44 (95% CI 1,27-1,62)
Hemminki, 2008	Švédsko	Soustava databází, záznamy hospitalizovaných pacientů	Obecná populace bez RA	42 262 subjektů (do 5 let)	Karcinom plic	SIR=1,73 (95% CI 1,57-1,89)
<b>AS</b>						
Feltelius, 2003	Švédsko	Kohortní studie založená na populaci, záznamy o hospitalizovaných pacientech	Obecná populace	6 621 subjektů (30 let)	Nespecifikovaný karcinom ledvin	SIR=5,90 (95% CI 1,61-15,1)
					Laryngeální karcinom	SIR=2,49 (95% CI 1,00-5,12)

**Tabulka 14. Epidemiologická data o jiných malignitách při RA, AS, CD a PS (pokračování)**

Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
<b>CD</b>						
Von Roon, 2007	Různé	Metaanalýza	Obecná populace	16 848 subjektů (9,6-25,7 roku)	Kolorektální karcinom	RR=2,44 (95% CI 1,56-3,82)
				6 418 subjektů (9,6-25,7 roku)	Karcinom tlustého střeva	RR=2,59 (95% CI 1,54-4,36)
				2 723 subjektů (9,6-25,7 roku)	Anální SCC	RR=3,00 (95% CI 0-16,7)
				5 502 subjektů (9,6-25,7 roku)	Orofaryngeální karcinom	RR=0,59 (95% CI 0,16-2,14)
				5 502 subjektů (9,6-25,7 roku)	Ezofageální karcinom	RR=1,45 (95% CI 0,21-10,23)
				5 574 subjektů (9,6-25,7 roku)	Karcinom trávicího traktu	RR=2,59 (95% CI 1,79-3,76)
				6 418 subjektů (9,6-25,7 roku)	Karcinom rekta	RR=1,46 (95% CI 0,8-2,55)
				9 642 subjektů (9,6-25,7 roku)	Karcinom tenkého střeva	RR=28,37 (95% CI 14,46-55,66)
				6 753 subjektů (9,6-25,7 roku)	Karcinom žaludku	RR=1,77 (95% CI 0,94-3,33)
Bernstein, 2001	Kanada	Kohortní, založená na populaci	Pacienti bez IBD	2 857 subjektů (7,5 roku)	Karcinom močového měchýře	IRR=1,30 (95% CI 0,51-3,30)
					Karcinom kostí	IRR=11,0 (95% CI 0,69-177)
					Karcinom mozku	IRR=0,78 (95% CI 0,10-5,99)
					Karcinom děložního čípku	IRR=0,69 (95% CI 0,09-5,26)
					Karcinom ledvin	IRR=1,02 (95% CI 0,31-3,34)
					Karcinom plic / průdušnice a průdušek	IRR=1,40 (95% CI 0,89-2,21)
					Ovariální karcinom	IRR=0,63 (95% CI 0,15-2,64)
					Karcinom prostaty	IRR=0,65 (95% CI 0,30-1,40)
					Melanom	IRR=1,06 (95% CI 0,32-3,50)
					Karcinom štítné žlázy	IRR=2,85 (95% CI 0,59-13,7)
					Karcinom dělohy	IRR=0,50 (95% CI 0,12-2,09)

**Tabulka 14. Epidemiologická data o jiných malignitách při RA, AS, CD a PS (pokračování)**

Autor, rok	Země	Design studie, zdroj dat	Komparátor	N (období follow-up)	Onemocnění	Výsledky
<b>CD</b>						
Mellemkjaer, 2000	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	2 645 subjektů (9,6 roku)	Karcinom trávicího traktu	SIR=1,3 (95% CI 0,9-2,0)
Persson, 1994	Švédsko	Kohortní, založená na populaci	Obecná populace	1 251 subjektů (N/A)	Karcinomy horní části trávicího traktu	SIR=3,05 (95% CI 1,67-5,11)
Ji, 2009	Švédsko	Kohortní, soustava databází, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace bez Ps	15 858 subjektů (39 let)	Karcinomy aerodigestivní oblasti	SIR=1,97 (95% CI 1,46-2,62)
					Ezofageální karcinom	SIR=2,97 (95% CI 1,97-4,30)
					Karcinom jater	SIR=1,95 (95% CI 1,47-2,52)
					Karcinom plic	SIR=1,78 (95% CI 1,51-2,09)
					Karcinom žaludku	SIR=1,45 (95% CI 1,08-1,91)
Frentz, 1999	Dánsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	6 905 subjektů (9,3 roku)	Karcinom spojovací tkáně	SIR=3,2 (95% CI 1,0-7,4)
					Laryngeální karcinom	SIR=2,0 (95% CI 1,0-3,6)
					Karcinom plic	SIR=1,5 (95% CI 1,3-1,9)
					Karcinom žaludku	SIR=1,2 (95% CI 0,8-1,8)
Hannukse-la-Svahn, 2000	Finsko	Kohortní, hospitalizovaní pacienti	Obecná populace	5 687 subjektů (14 let)	Ezofageální karcinom	SIR=1,2 (95% CI 0,5-2,5)
					Laryngeální karcinom	SIR=2,9 (95% CI 1,5-5,0)
					Karcinom jater	SIR=1,9 (95% CI 0,9-3,3)
					Karcinom plic a průdušek	SIR=1,5 (95% CI 1,2-1,8)
					Karcinom pankreatu	SIR=1,5 (95% CI 1,0-2,2)
					Karcinom žaludku	SIR=1,1 (95% CI 0,8-1,5)
Brauchli, 2009	Velká Británie	Observační s vnořenými případy a kontrolami, založená na populaci	Strukturálně vyvážené kontroly bez Ps	33 760 subjektů (4,6 roku)	Karcinom pankreatu	IRR=2,20 (95% CI 1,18-4,09)

EMECAR = Estudio de la Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide (registr); GI =zažívací trakt; IRR = relativní riziko incidence; RR= relativní riziko; SIR= standardizovaný poměr incidence; SCC=karcinom dlaždicové buňky; SMR=standardizovaný poměr úmrtnosti



Tabulka 15. Epidemiologická data o jiných malignitách u pacientů s RA léčených TNF antagonisty								
Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	Komparátor	TNF antagonist	N (období follow-up)	Relativní incidence (na 100 000 pacientů)	Výsledky
Dixon, 2010	Velká Británie	Kohortní	Malignity	Biologicky naivní pacienti s RA	Jakýkoliv	10 735 subjektů (3,1 roku)	25,3/1000 pacientoroků	Adj IRR=0,58 (95% CI 0,23-1,43)
Askling, 2009b	Švédsko	Kohortní	Malignity	Obecná populace	Jakýkoliv	6 366 subjektů (přibližně 4 roky)	-	RR=1,14 (95% CI 1,00-1,30)
				Pacienti s RA začínající léčbu MTX	Jakýkoliv	6 366 subjektů (přibližně 4 roky)	-	RR=0,99 (95% CI 0,79-1,24)
				Pacienti s RA začínající kombinovanou nebiologickou léčbu DMARD	Jakýkoliv	6 366 subjektů (přibližně 4 roky)	-	RR=0,97 (95% CI 0,69-1,36)
Wolfe, 2007	USA	Kohortní	Lymfomy	Anti-TNF naivní pacienti s RA	Jakýkoliv	10 815 subjektů (3,7 roku)	105,9/100 000 pacientoroků	OR=1,0 (95% CI 0,6-1,8)
Askling, 2009	Švédsko	Kohortní	Lymfomy	Obecná populace	Jakýkoliv	6 604 subjektů (4,1 roku)	96/100 000 pacientoroků	RR=2,72 (95% CI 1,82-4,08)
				Anti-TNF naivní pacienti s RA	Jakýkoliv	6 604 subjektů (4,1 roku)	96/100 000 pacientoroků	RR=1,35 (95% CI 0,82 & 2,11)
Pallavicini, 2010	Itálie	Kohortní	Malignity	Obecná populace	Jakýkoliv	1 114 subjektů (1,9 roku)	8,7/1000 pacientoroků	SIR=0,94 (95% CI 0,55-1,48)
			Lymfomy	Obecná populace	Jakýkoliv	1 114 subjektů (1,9 roku)	3,38/1000 pacientoroků	SIR=5,99 (95% CI 1,61-15,35)
			Hematologické malignity	Obecná populace	Jakýkoliv	1 114 subjektů (1,9 roku)	2,4/1000 pacientoroků	SIR=4,08 (95% CI 1,32-9,53)
			Pevné nádory	Obecná populace	Jakýkoliv	1 114 subjektů (1,9 roku)	6,2/1000 pacientoroků	SIR=0,72 (95% CI 0,38-1,24)
Bongartz, 2009	Různé	Metaanalýza	Malignity	Kontrolní pacienti	Etanercept	2 244 subjektů (0,7 roku)	10,47/1000 pacientoroků	HR=1,82 (95% CI 0,78-4,22)
Leombruno, 2009	Různé	Metaanalýza	Lymfomy	Placebo	Jakýkoliv	8 808 subjektů (0,9 roku)	1,2/1000 pacientoroků	Adj RR=1,26 (95% CI 0,53-3,01)
			Jiné než kožní karcinomy a melanomy	Placebo	Jakýkoliv	8 808 subjektů (0,9 roku)	6,4/1000 pacientoroků	Adj RR=1,21 (95% CI 0,63-2,32)
			NMSC	Placebo	Jakýkoliv	8 808 subjektů (0,9 roku)	1,9/1000 pacientoroků	Adj RR=1,01 (95% CI 0,43-2,38)

Tabulka 15. Epidemiologická data o jiných malignitách u pacientů s RA léčených TNF antagonisty (pokračování)								
Studie, rok	Země	Design studie	Závěr	Komparátor	TNF antagonist	N (období follow-up)	Relativní incidence (na 100 000 pacientů)	Výsledky
Bongartz, 2006	Různé	Metaanalýza	Malignity	Placebo	Jakýkoliv	3 493 subjektů (0,25-1 rok)	-	OR=3,29 (95% CI 1,19-9,08)
Chakravarty, 2005	USA	Kohortní	NMSC	Pacienti s osteoartritidou	Jakýkoliv	15 784 subjektů (4 roky)	15,2/1000 pacientoroků	TNF antagonisté bez MTX: HR=1,24 (95% CI 0,97-1,58) TNF antagonisté s MTX: HR=1,97 (95% CI 1,51-2,58)
Askling, 2005	Švédsko	Kohortní	Pevné nádory	Obecná populace	Jakýkoliv	4 160 subjektů (4 roky)	-	SIR=0,9 (95% CI 0,7-1,2)
			NMSC	Obecná populace	Jakýkoliv	4 160 subjektů (4 roky)	-	SIR=3,6 (95% CI 1,8-6,5)

Adj=Adjustovaný; HR=poměr rizik; MTX=metotrexát; NMSC=nemelanomové kožní nádory; OR=poměr šancí; PY=pacientoroky; RA=revmatoidní artritida; RR=relativní riziko; SIR=standardizovaný poměr incidence



