

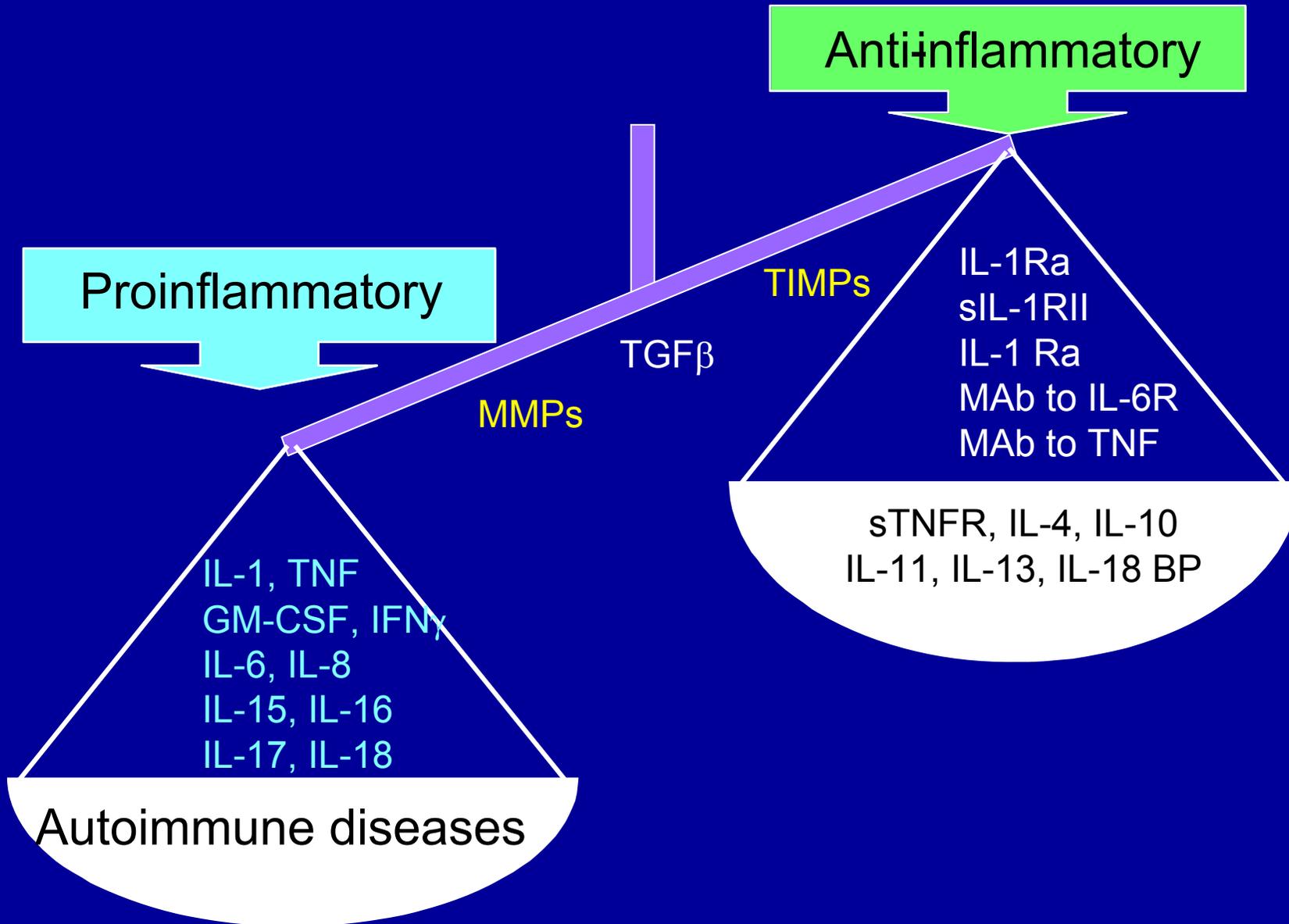
Workshop  
**I PROGETTI DI RICERCA DEI CENTRI ENCEPP**  
**11 gennaio 2011**

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ROMA)

**Progetto RATIL**  
**(Research on Anti-TNF-alpha Induced Lymphoma)**

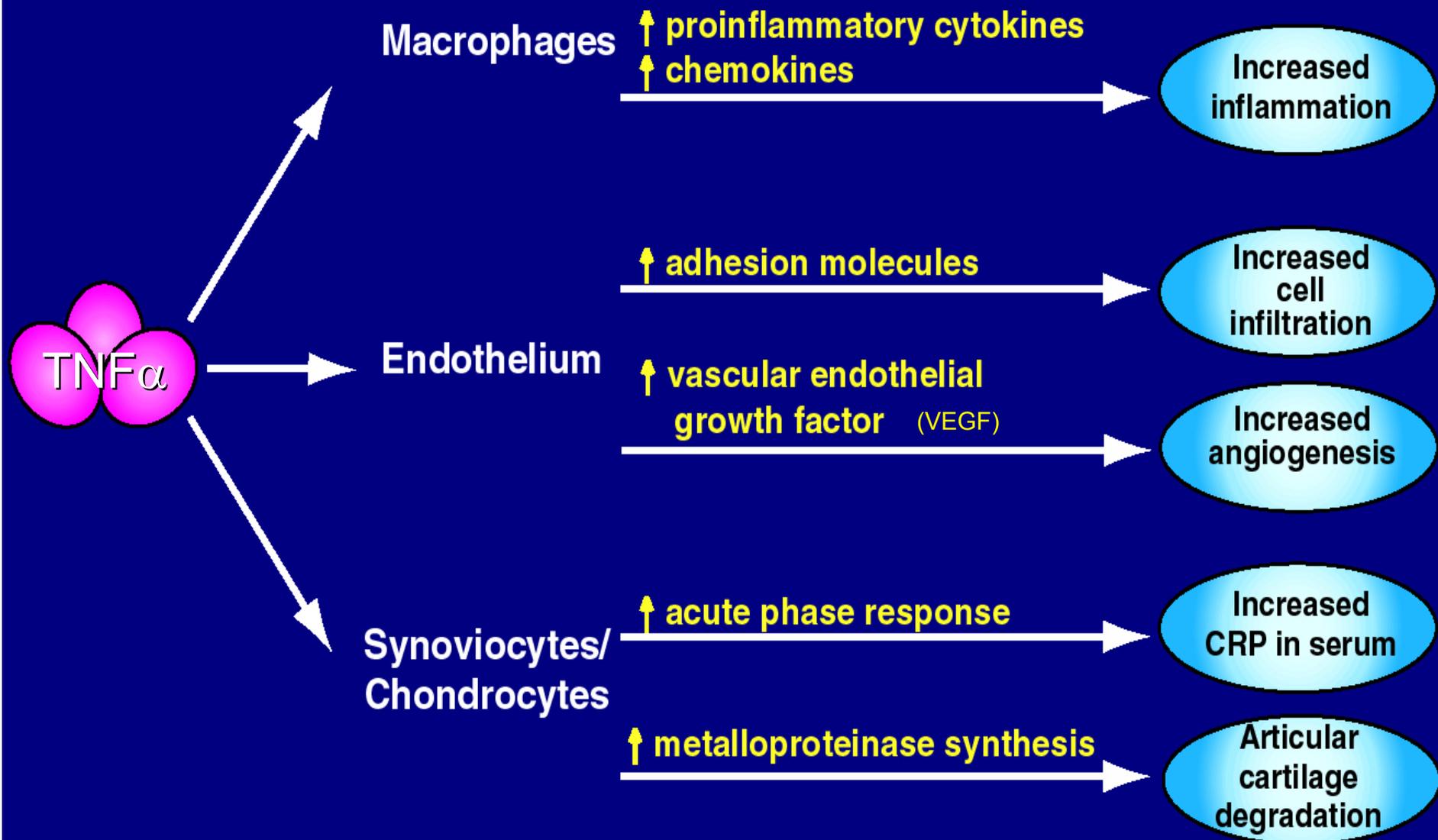
**A. Capuano, E. Parretta, F. Rossi**  
**Centro Regionale di Farmacovigilanza (Regione Campania)**  
**Seconda Università degli Studi di Napoli**

I farmaci inibitori del TNF-alpha sono indicati per il trattamento di patologie a carattere autoimmune.



Adapted from Arend WP. *Arthritis Rheum.* 2001;45:101-106.

# Key Actions Attributed to TNF $\alpha$



In Italia, i farmaci attualmente disponibili diretti contro il TNF- $\alpha$  includono:

- Adalimumab (Humira<sup>®</sup>): anticorpo monoclonale anti-TNF- $\alpha$ ;
- Infliximab (Remicade<sup>®</sup>): anticorpo monoclonale anti-TNF- $\alpha$ ;
- Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>): proteina di fusione del recettore p75 del TNF- $\alpha$  con la porzione Fc dell'immunoglobulina IgG<sub>1</sub>.

# TERAPIA anti-TNF- $\alpha$

## INDICAZIONI

- Artrite reumatoide non controllata da MTX
- Artrite poliarticolare giovanile idiopatica
- M. di Crohn
- Artrite psoriasica
- Spondilite anchilosante
- Psoriasi a placche
- Colite Ulcerosa

# Efficacia e sicurezza

L'efficacia di tali agenti biologici è stata dimostrata in numerosi trial clinici, così come è ormai consolidato che tali farmaci sono caratterizzati da un discreto profilo di sicurezza.

Tuttavia, durante la fase pre e post-marketing, sono emersi specifici rischi, relativi alla loro tollerabilità, ancora dibattuti e non ancora pienamente descritti.

In particolare, argomento fortemente dibattuto e controverso è rappresentato dall'eventuale correlazione **tra terapia anti-TNF-alpha e insorgenza di cancro**, in particolare di **linfomi**.

## FDA Concerns Over Incidence of Lymphoproliferative Disorders

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Treated/exposure			
patient numbers	3389	1298	8729
patient years	8336	2458	7885
Total number of lymphomas	9	4	13
Hodgkin's	3	1	1
non-Hodgkin's	6	3	12
mean time to onset	21 months	10-19 months	21 months
Standardized incidence ratio compared with general population	3.47	6.4	4.35

**Table II**

*Lymphoma clinical trial experience<sup>5</sup>*

Briefing document, FDA Arthritis Advisory Committee meeting: Bethesda, MD; 4 March 2003

## Meta-analisi di Trial Clinici

### Meta-analyses of Clinical Trials for TNF- $\alpha$ Inhibitors

Author	Study years	Biologic therapies	Study type	Disease	Median Duration of Exposure (Wks)	TNF- $\alpha$ Treatment Group			Placebo Group			Comparison Type	Comparison Value: Treatment to Placebo (95% CI)
						No. of Malig.	No. of Lymph.	No. of patients	No. of Malig.	No. of Lymph.	No. of patients		
Peyrin-Biroulet et al <sup>85</sup>	1997-2007	Inf, ada, etan, oncept, cert, and CDP57 <sup>a</sup>	Meta-analysis of 21 RCTs <sup>b</sup>	CD	24	8	----	3,341	8	----	2,015	Risk difference for malignancy <sup>c</sup>	-0.14% (-0.4, 0.2) p = 0.309
Bongartz et al <sup>80</sup>	1998-2005	Inf, ada	Meta-analysis of 9 RCTs	RA	26	24	10	3,494	2	0	1,512	Odds Ratio for malignancy <sup>f</sup>	3.3 (1.2,9.1)
Bongartz et al <sup>83</sup>	1997-2006	Etan	Meta-analysis of 9 RCTs	RA	24	26	1	2,244	7	0	1,072	Hazard Ratio for malignancy <sup>f</sup>	1.84 (0.79,4.28)
Leombruno et al <sup>84</sup>	1999-2007	Inf, ada, etan	Meta-analysis of 17 RCTs	RA	38.4	50	5	----	15	1	----	Odds Ratio for Lymphoma	1.26 (0.52,3.06)

Dommasch and Gelfand

## Observational Study

Author	Study years	Biologic therapies	Disease	Anti-TNF- $\alpha$ Treatment Group				Reference Group				Reference Pop.	Method of Comparison	Comparison of Anti-TNF- $\alpha$ and Reference Groups (95% CI)
				No. of Lymph.	No. of pts	Person-years of follow-up	SIR (95% CI) <sup>d</sup>	No. of Lymph.	No. of pts	Person-years of follow-up	SIR (95% CI) <sup>e</sup>			
Wolfe et al <sup>64</sup>	1998-2002	Inf, etan	RA	14	8,614	10,012	2.9 (1.7,4.9)	29	18,574	29,314	1.9 (1.3,2.7)	All RA patients / all treatments		
Wolfe et al <sup>65</sup>	1998-2006	Inf, etan, ada	RA	43	10,815	---	---	50	8,747	Overall: 89,710 <sup>b</sup>	Overall: 1.8 (1.5,2.2)	Anti-TNF- $\alpha$ naïve RA patients	Adjusted Odds Ratio <sup>c</sup>	1.0 (0.6,1.8) p = 0.71
Wolfe et al <sup>66</sup>	1998-2005	Inf, etan, ada, anakinra	RA	23	2,221	---	---	22	3,680	---	---	Anti-TNF- $\alpha$ naïve RA patients	Adjusted Odds Ratio <sup>d</sup>	1.0 (0.5,2.0)
Geborek et al <sup>67</sup>	1999-2002	Inf, etan	RA	5	757	1,603	11.5 (3.7, 26.9) <sup>e</sup>	2	800	3,948	1.3(0.2,4.5) <sup>i</sup>	Anti-TNF- $\alpha$ naïve RA patients	Adjusted Hazard ratio <sup>f</sup>	5.0 (0.9, 27.9) p = 0.06
Askling et al <sup>69</sup>	1990-2003	Inf, etan, ada	RA	9	4,160	9,715	2.9 (1.3, 5.5) <sup>g</sup>	319	53,067	297,102	1.9 (1.7, 2.1) <sup>k</sup>	All RA patients / all treatments	Adjusted Relative Risk <sup>h</sup>	1.1 (0.6,2.1)
Setoguchi et al <sup>72</sup>	1994-2004	Inf, etan, anakinra	RA	4	1,152	2,940	---	54	7,306	30,300	2.2 (1.71,2.87) <sup>j</sup>	RA patients with MTX use and no biologic use	Adjusted Hazard Ratio <sup>j</sup>	1.11 (0.51,2.37)
Askling et al <sup>73</sup>	1998-2006	Inf, etan, ada	RA	26	6,604	26,981	---	336	67,743	365,026	---	Anti-TNF- $\alpha$ naïve RA patients	Adjusted Relative Risk <sup>k</sup>	1.35 (0.82,2.11)

Dommasch and Gelfand

Pur non essendo del tutto definita con ragionevole certezza l'associazione tra l'aumentata incidenza di linfomi ed il trattamento con farmaci anti-TNF, vi è, al riguardo, particolare attenzione

# Preoccupazioni derivano dal fatto che:

- a) diverse malattie autoimmuni (tra le quali l'artrite reumatoide) si associano di per se ad una più elevata incidenza di neoplasie (in particolare di linfomi);
  - b) i pazienti che ricevono farmaci anti-TNF, spesso, sono stati, in precedenza, trattati con altri farmaci potenzialmente induttori di neoplasie (azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina);
  - c) il trattamento con farmaci anti-TNF è spesso di lunga durata;
  - d) il TNF è una molecola chiave nelle sorveglianza immunitaria contro i tumori, ed in definitiva non sono del tutto noti gli effetti della sua soppressione a lungo termine;
  - e) il blocco del TNF, alterando le difese immunitarie, può condurre alla riattivazione di infezioni virali latenti.
- Alcuni virus (EBV, HLTV, HPV) possono essere responsabili anche dell'insorgenza di linfomi e di altre neoplasie.

Va, peraltro, sottolineato che l'aumentato rischio di sviluppare linfomi potrebbe essere legato alla durata ed alla persistente fase di attività della malattia di per sé .

# The Paradoxical role of TNF and Cancer Progression

- TNF controls Tumor Immune Surveillance
  - > TNF inhibition may promote cancer
- TNF is an important cytokine required for tumor progression
  - > TNF inhibition may treat tumor progression or paraneoplastic symptoms

## Anti-TNF Therapy and Cancer: The clinical experience to date

La maggior parte dei dati attualmente disponibili, relativamente ai farmaci anti-TNF-alpha ed insorgenza di neoplasie, derivano da studi osservazionali basati sull'analisi di dati raccolti in registri clinici nazionali

### **In Italia:**

- Progetto Antares (Anti TNFalfa nell'Artrite Reumatoide Severa): 2001-2004;
- Progetto “The risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology and dermatolgy practice” (estensione Antares e Psocare) 2006;
- Progetto MonitorNet: nel 2007 la Società Italiana di Reumatologia ha costituito un database con l'obiettivo di monitorare a lungo termine l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci biologici nei pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

## L'esperienza Francese

The RATIO Registry (a pharmacovigilance network): French Registry on Opportunistic and Severe Bacterial Infections and Lymphoma in Patients Treated With TNF- $\alpha$  Antagonists

Istituito in Francia, attraverso un network tra AFSSAPS, Società Francese di Reumatologia, gastroenterologia, medicina Interna, dermatologia, malattie infettive e i 31 centri regionali di farmacovigilanza e finalizzato alla raccolta a livello nazionale di tutti i casi di linfoma, di infezioni opportunistiche e di infezioni batteriche gravi che insorgono in pazienti con precedente o concomitante trattamento con terapia anti-TNF- $\alpha$ .

La sostanziale differenza rappresentata dal registro RATIO rispetto agli altri registri clinici, è, quindi, rappresentata dall'arruolamento dei pazienti in base all'insorgenza dell'evento clinico.

## PROGETTO RATIL (Research on Anti-TNF-alpha Induced Lymphoma)

Sulla base delle suddette evidenze ci sembra interessante proporre l'istituzione di un registro inter-regionale coordinato dai CRF simile a quello francese che permetta di “catturare” casi di linfoma in pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF-alpha relativi alla reale pratica clinica.

Il registro richiede l'instaurarsi di un network tra l'Agenzia Italiana del Farmaco, le strutture ospedaliere specialistiche all'interno delle quali la terapia anti-TNF-alpha viene prescritta (centri di reumatologia, gastroenterologia, medicina interna, etc.) o all'interno delle quali sono ricoverati/curati i pazienti con linfoma (centri di oncologia, ematologia, etc.) e i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRF).

# Obiettivi

- **Istituzione Registro RATIL**

I dati raccolti da RATIL con un follow-up di tre anni, saranno analizzati al fine di:

- descrivere i casi di linfoma in pazienti esposti alla terapia con anti-TNF-alpha;
- stimare il tasso d'incidenza dell'insorgenza di linfoma per ogni singolo inibitore del TNF-alpha (aggiustato per età e sesso) e confrontarlo con il tasso di incidenza di linfomi nella popolazione generale italiana utilizzata come reference;
- identificare attraverso un nested case-control study i fattori di rischio per l'insorgenza di linfoma nei pazienti esposti alla terapia con anti-TNF-alpha.

## Metodi

### Identificazione, validazione e raccolta dei casi di linfoma in pazienti esposti alla terapia con anti-TNF-alpha.

- Nello specifico, ogni **caso di linfoma**, in un **paziente con precedente o concomitante trattamento con anti-TNF-alpha**, verrà segnalato dalle strutture specialistiche incluse nel registro al Centro Regionale di Farmacovigilanza della propria regione di appartenenza mediante la compilazione di una scheda standard.
- Successivamente, il Centro Regionale di Farmacovigilanza invierà le informazioni relative al caso individuato ad una Commissione di esperti in ambito onco-ematologico al fine di validare la diagnosi di linfoma. Una volta confermato il caso, esso entrerà nel registro.

## Arruolamento dei controlli

---

**Per ogni caso**, ovvero per ogni paziente che entra nel registro, saranno arruolati **2 controlli** (provenienti dallo stesso centro ospedaliero da cui è emerso il caso) rappresentati da pazienti che non hanno sviluppato linfoma ma che sono stati esposti a terapia anti-TNF- $\alpha$ .

Il match dei controlli avverrà per patologia (artrite reumatoide, morbo di Chron, etc.), sesso ed età.

A tal fine per ogni centro incluso nel registro sarà parallelamente costruito un pool di controlli dai quali reperire i controlli stessi una volta reclutati i casi.

## Scheda raccolta dati

Per ciascun caso reclutato saranno raccolte le seguenti informazioni:

- dati sociodemografici;
- diagnosi clinica che ha portato alla somministrazione di terapia anti-TNF-alpha;
- durata del trattamento e dosaggio totale di altri farmaci immunosoppressori;
- terapia con anti-TNF-alpha;
- diagnosi di linfoma (corredata da esame istologico)

## Ruolo dei Centri Regionali di Farmacovigilanza

I Centri Regionali di Farmacovigilanza depositari del registro provvederanno a:

- costituire Database
- reclutamento delle strutture ospedaliere nelle aree di competenza corrispondenti;
- raccolta delle schede relative ad ogni caso di linfoma per la validazione da parte della Commissione;
- inserimento nel registro dei casi validati;
- formazione di un pool di controlli in ogni struttura ospedaliera inclusa nel registro;
- continuo contatto con i centri ospedalieri coinvolti al fine di minimizzare eventuali bias di selezione.