

Θεραπευτικές επιλογές στην ΑΣ και την ΨΑ: που βρισκόμαστε;

Ντάλη Στέλλα

Ρευματολόγος

Επιστημονική συνεργάτης Δ' Παθ.
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσ/νικη

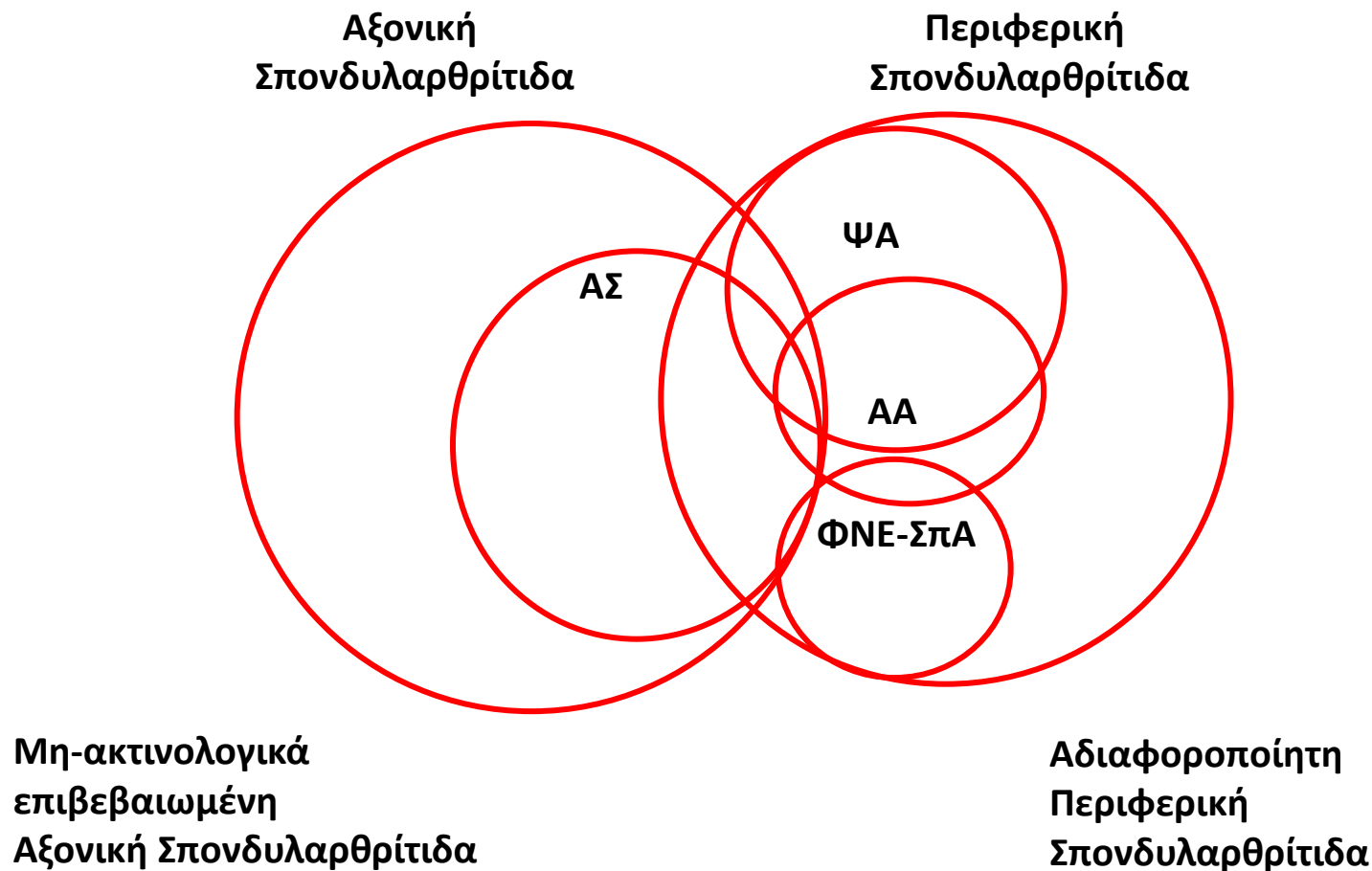
ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

- Τιμητική αμοιβή για την ομιλία από την Pfizer
- Τιμητικές αμοιβές Bristol,UCB

Η ΑΣ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή της σπονδυλικής στήλης που προκαλεί αναπηρία



Το φάσμα των Σπονδυλαρθρίτιδων



Θεραπευτικές συστάσεις

ASAS/EULAR 2010¹

- Αναθεωρημένα από το 2005
- Αφορούν ασθενείς με ΑΣ και όλων των ηλικιών

ASAS 2010⁵

- χρήση των αντι-TNF στην axSpA

ACR/SSA/SPARTAN 2015²

- Αφορούν ασθενείς με ΑΣ/nr-AxSpA

Treat to target therapy^{3,4}:

- Low BASDAI+ normal CRP
- Low ASDAS

1. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):896-904.
2. Arthritis Rheumatol. 2016 Feb;68(2):282-98. Epub 2015 Sep 24.
3. Ann Rheum Dis. 2014;73:6–16.
4. Ann Rheum Dis. 2014;73:238–42.
5. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):905-8.

2010 Συστάσεις κατά ASAS/EULAR¹

- Προσαρμογή της θεραπείας στις κλινικές εκδηλώσεις/συμπτώματα
- Παρακολούθηση ιστοτικού, κλινικών παραμέτρων, εργαστηριακών
- Εκπαίδευση του ασθενούς/άσκηση
- Αντιμετώπιση των συνοσηροτήτων μαζί με άλλες ειδικότητες
- ΜΑΣΦ πρώτης γραμμής θεραπεία
- Πausίπονα μπορεί να θεωρηθούν ως μέρος της θεραπείας
- Τοπικά κορτικοειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν
- Κανένας ρόλος για τα συστηματικά κορτικοειδή
- Η SSZ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιφερική αρθρίτιδα
- Οι anti-TNF πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις με υψηλή ενεργότητα νόσου παρα τη συμβατική θεραπεία
- Αλλαγή anti-TNF σε περίπτωση αστοχίας

2010 Συστάσεις κατά ASAS για την χρήση του αντι-TNF¹

Ενεργή νόσος

- -ενεργή νόσος ≥ 4 εβδομάδες
- BASDAI > 4 και η γνώμη του ειδικού

Παρά την προηγηθήσα θεραπεία

- 2 ΜΣΑΦ σε διάρκεια 4 εβδομάδων σε μέγιστη ανεχόμενη δόση
- Περιφερική αρθρίτιδα τοπικά στεροειδή, σκεφτείτε τη SSZ
- Ενθεσίτιδα τοπική αγωγή

Δεν υπάρχουν αντενδείξεις

Εκτίμηση της νόσου σε 12 εβδομάδες

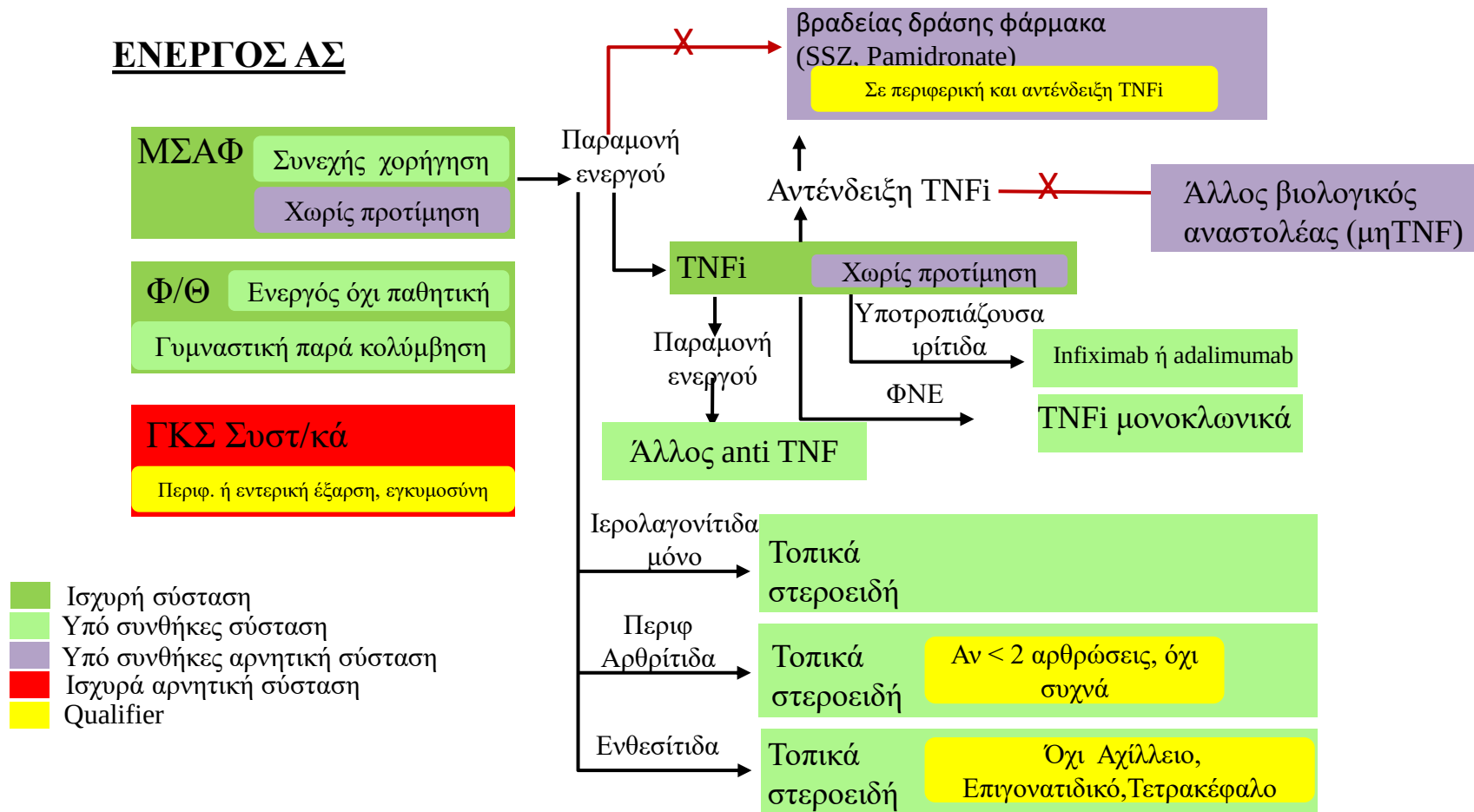
BASDAI $\downarrow$ 50% ή 2 μονάδες και τη γνώμη του ειδικού

2015 ACR/SAA/SPARTAN recommendations¹

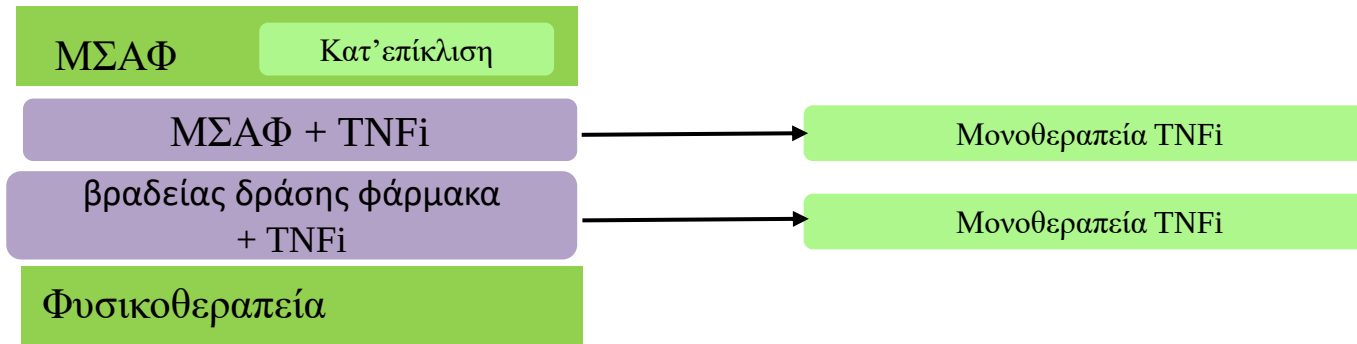
- Επικεντρώνονται στην κλινική πράξη και είναι συστάσεις ειδικές για
 - Τις πιο συχνές περιπτώσεις
 - πιο δύσκολες περιπτώσεις
- Έχουν επίκεντρο τον ασθενή παρά την αγωγή
- Ισχυρή σύσταση: σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα θέλανε την προτινόμενη σύσταση
- Υπό όρους σύσταση:

Συστάσεις ACR 2015

ΕΝΕΡΓΟΣ ΑΣ



ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΣ



ΑΣ και:

Προχωρημένη αρθρίτιδα ισχίου

Αρθροπλαστική

Βαριά κύφωση

Επανορθωτική οστεοτομία

Επιλογή κέντρου

Οξεία ιρίτιδα

Θεραπεία από Οφθαλμίατρο

Υποτροπιάζουσα ιρίτιδα

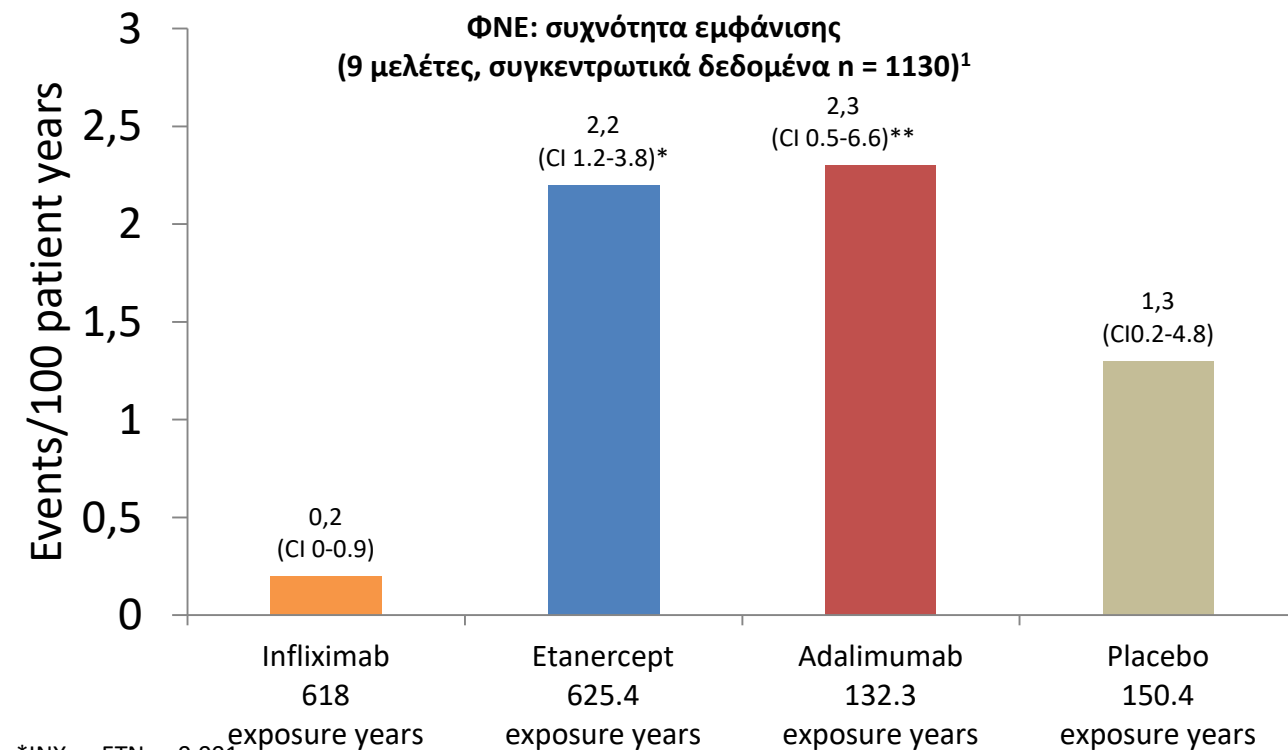
Τοπικά κορτικοειδή
Infliximab ή adalimumab

ΦΝΕ

Anti TNF μονοκλωνικά
Δεν προτιμώνται ΜΣΑΦ

- Ισχυρή σύσταση
- Υπό συνθήκες σύσταση
- Υπό συνθήκες αρνητική σύσταση
- Ισχυρά αρνητική σύσταση
- Qualifier

Χαμηλή επίπτωση οξείας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με ΑΣ και αντι-TNF θεραπεία¹



*INX vs ETN p=0.001

**INX vs ADA p=0.02

ΦΝΕ RR ETN=1.09 (διπλές τυφλές μελέτες)²

Placebo/SSZ (n=436) R 0.73 100 patients/yr

ETN RCTs (n=887) R 0.80 100 patients/yr

ETN RCT+OLE (n=1074) R 1.77 100 patients/yr

IR

Καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των αντι-TNFs και εικονικό φάρμακο

Νέες περιπτώσεις ΦΝΕ

Καμία στατιστική διαφορά μεταξύ ETN έναντι του εικονικού φαρμάκου

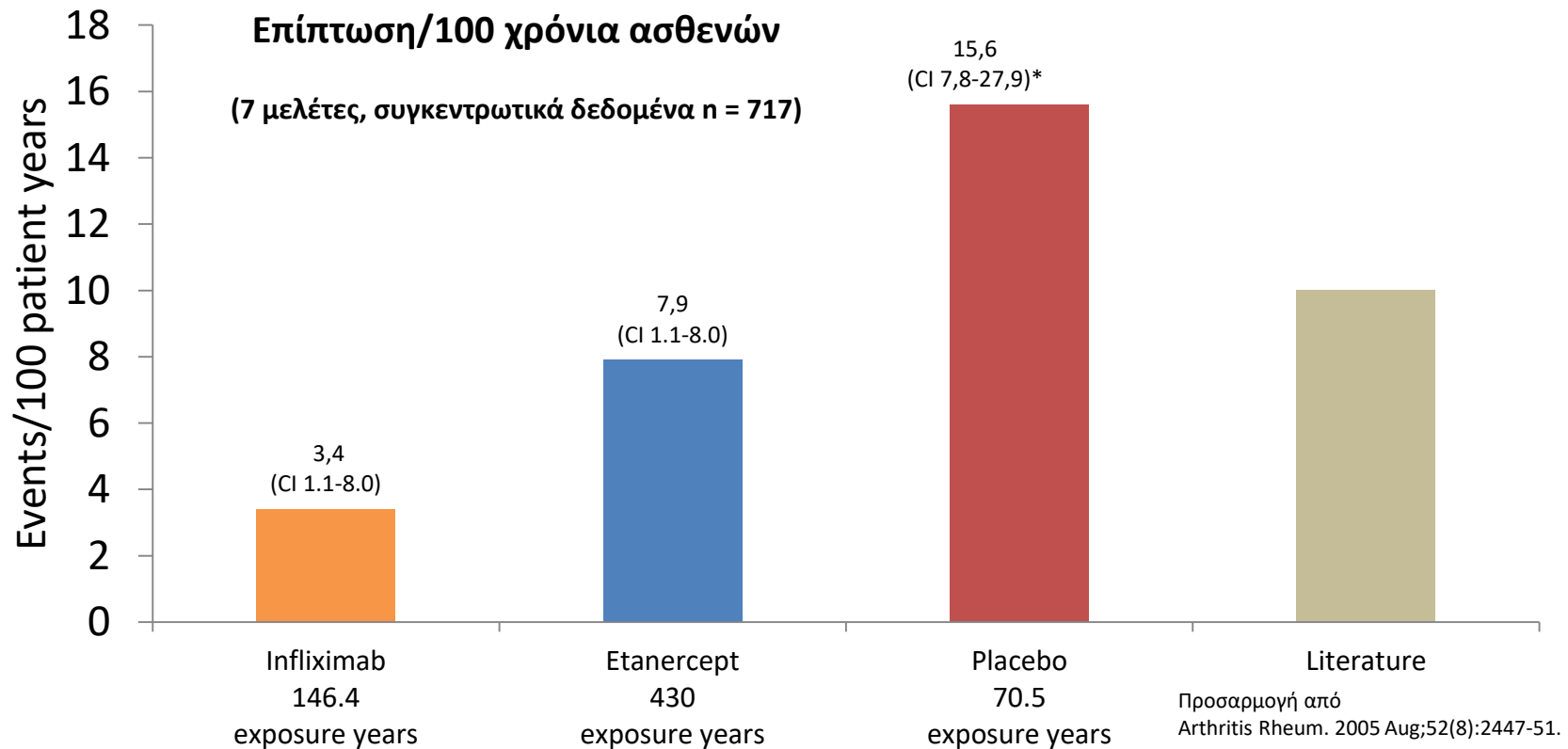
(0.8 vs 0.5 100 pt/yr)

OR Flares (vs INX)

ETN=18 (CI 2.1-154.4)

ADA=4.2 (CI 0.4-44.2)

Μειωμένη επίπτωση οξείας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με ΑΣ και αντί-TNF θεραπεία¹



* Placebo p=0.01

INX vs PBO p=0.005

ETN vs PBO p=0.05

INX vs ETN p=0.08

Η ραγοειδίτιδα έχει αναφερθεί ως όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$) Α.Ε. κατά την θεραπεία με etanercept²

1. Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2447-51.

2. Enbrel SPC accessed 23NOV16 at

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WCOb01ac058001d124

Άλλες συστάσεις

- Ισχυρή σύσταση ενάντια στη χρήση χειροπρακτικών χειρισμών στην ΣΣ σε ασθενείς με βαριά οστεοπόρωση και fused spines
- Υπό συνθήκες σύσταση και μέτρηση οστικής μάζας με DXA
- Ισχυρή σύσταση για μη συστηματικούς ελέγχους για καρδιολογικές ανωμαλίες χρησιμοποιώντας ΗΚΓ ή υπέρηχο.

2016 Update ASAS/EULAR recommendation on the management of axial spondylarthritis¹

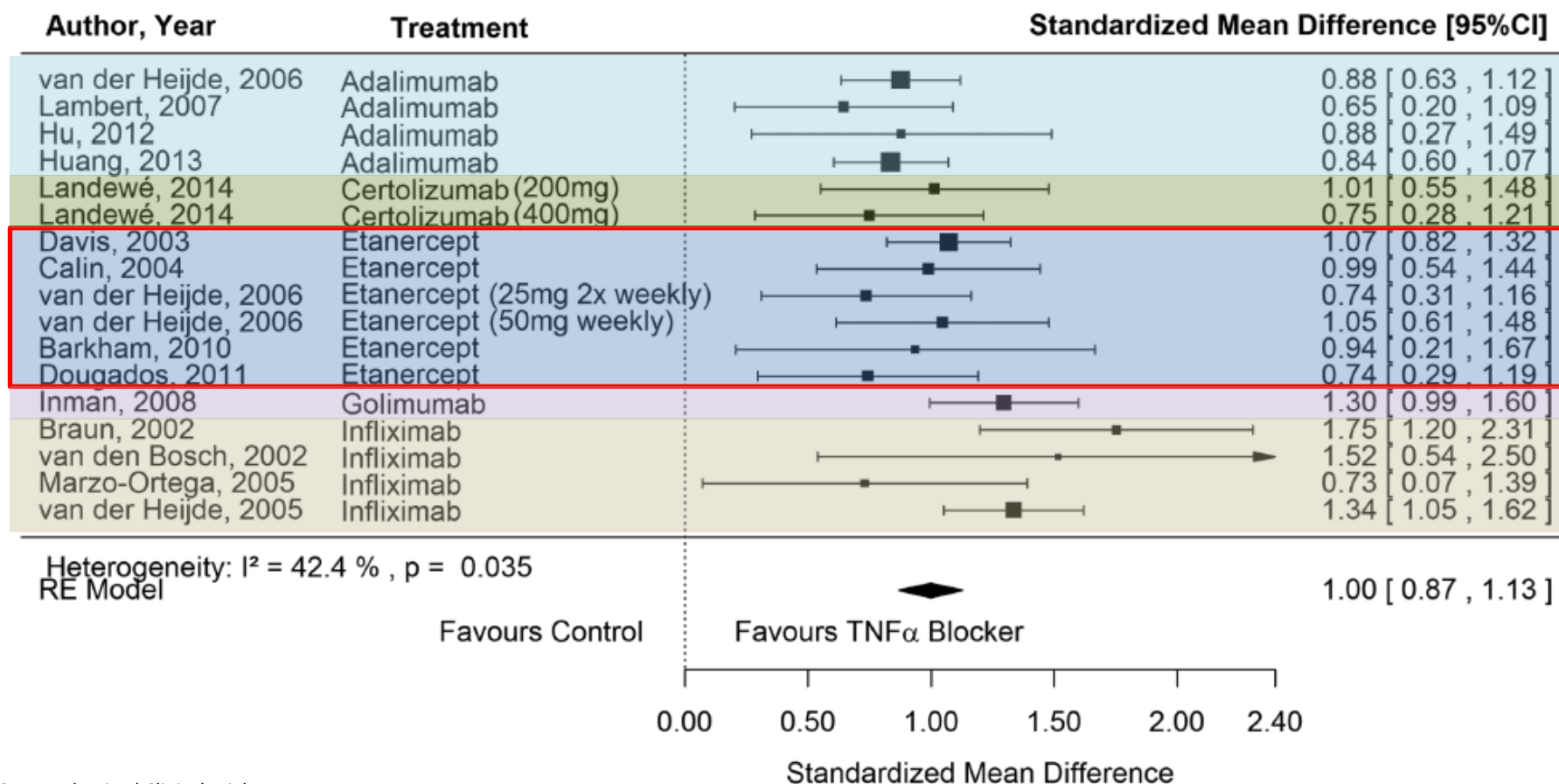
- Διακοπή του καπνίσματος
- Βιολογικοί στους ασθενείς με μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική ΑΣ με αυξημένη CRP ή ιερολαγονίτιδα στην MRI
ΚΑΙ
ενεργό νόσο παρά τα 2 ΜΣΑΦ
(ASAS ≥ 2.1 ή BASDAI ≥ 4) και η γνώμη του ειδικού
- Επί αστοχίας αντι-TNF, αλλαγή σε άλλον αντι-TNF ή αναστολέα της ιντερλευκίνης 17

Αντί-TNFs: Επίδραση στην ενεργότητα της νόσου

17 RCTs

BASDAI

Change in BASDAI, Ankylosing Spondylitis

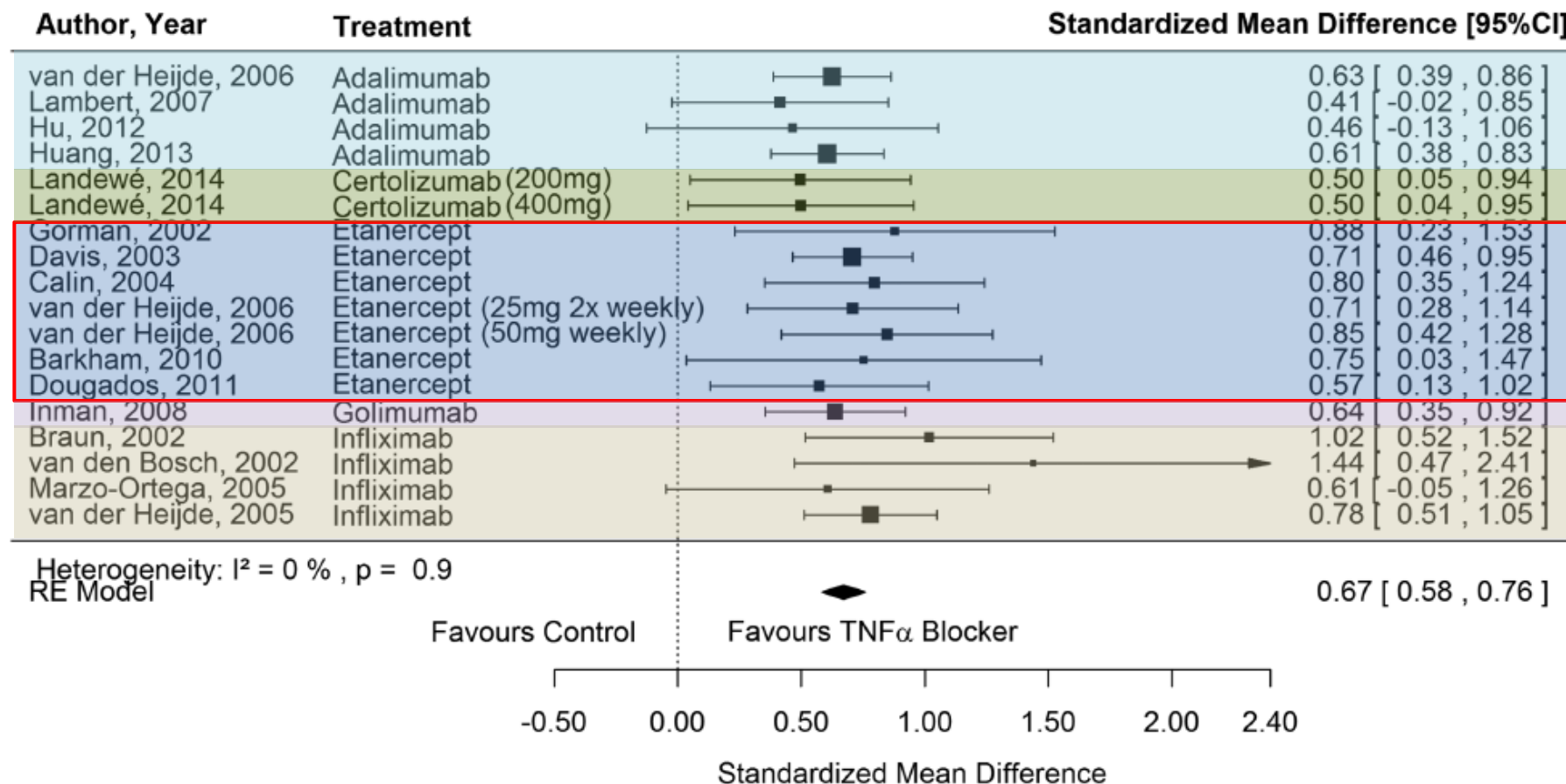


Αντί -TNFs: Επίδραση στην λειτουργικότητα των ασθενών

18 RCTs

BASFI

Change in BASFI, Ankylosing Spondylitis

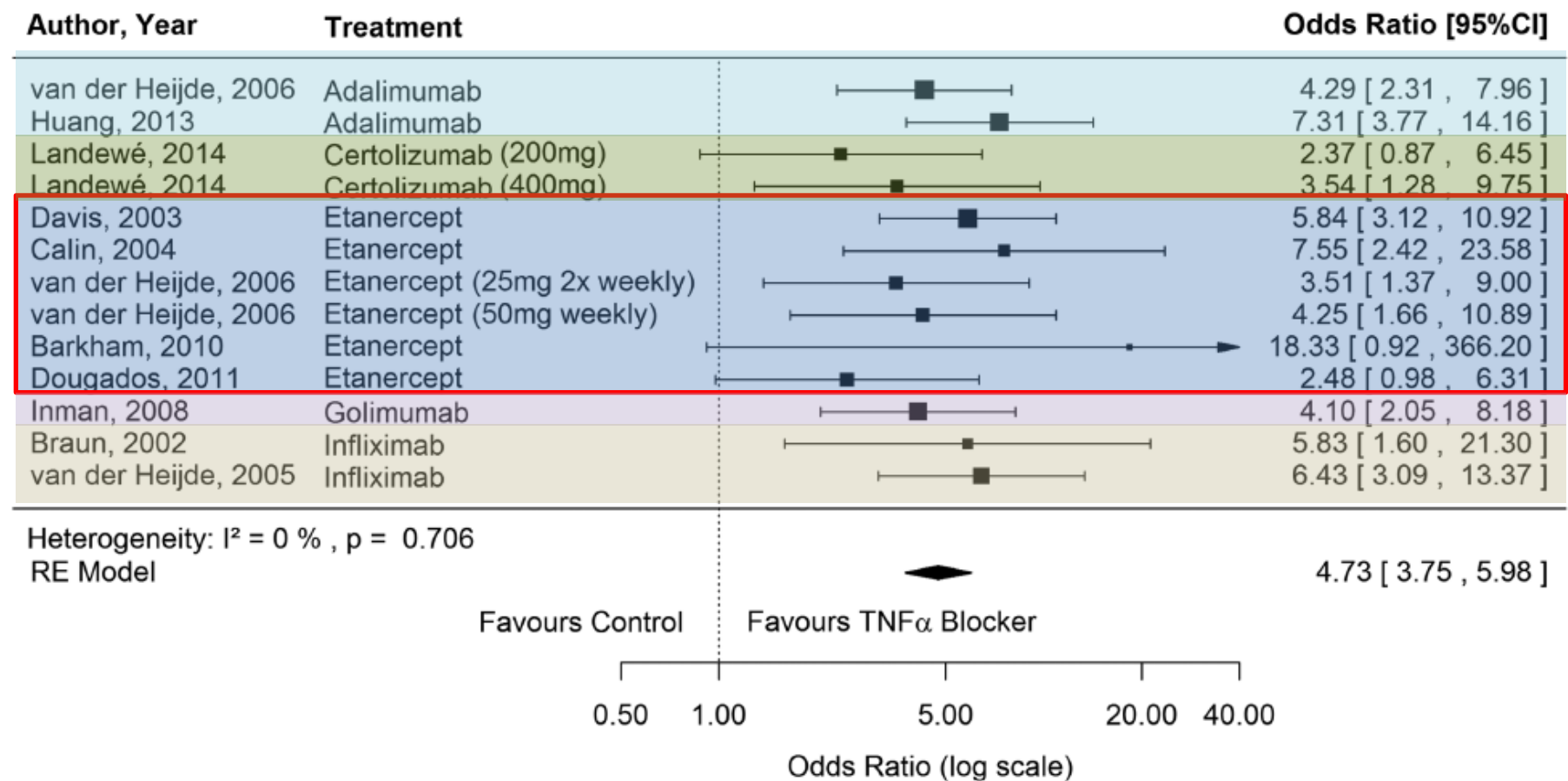


Αντί -TNFs: Συνολική επίδραση στη νόσο (ASAS 40)

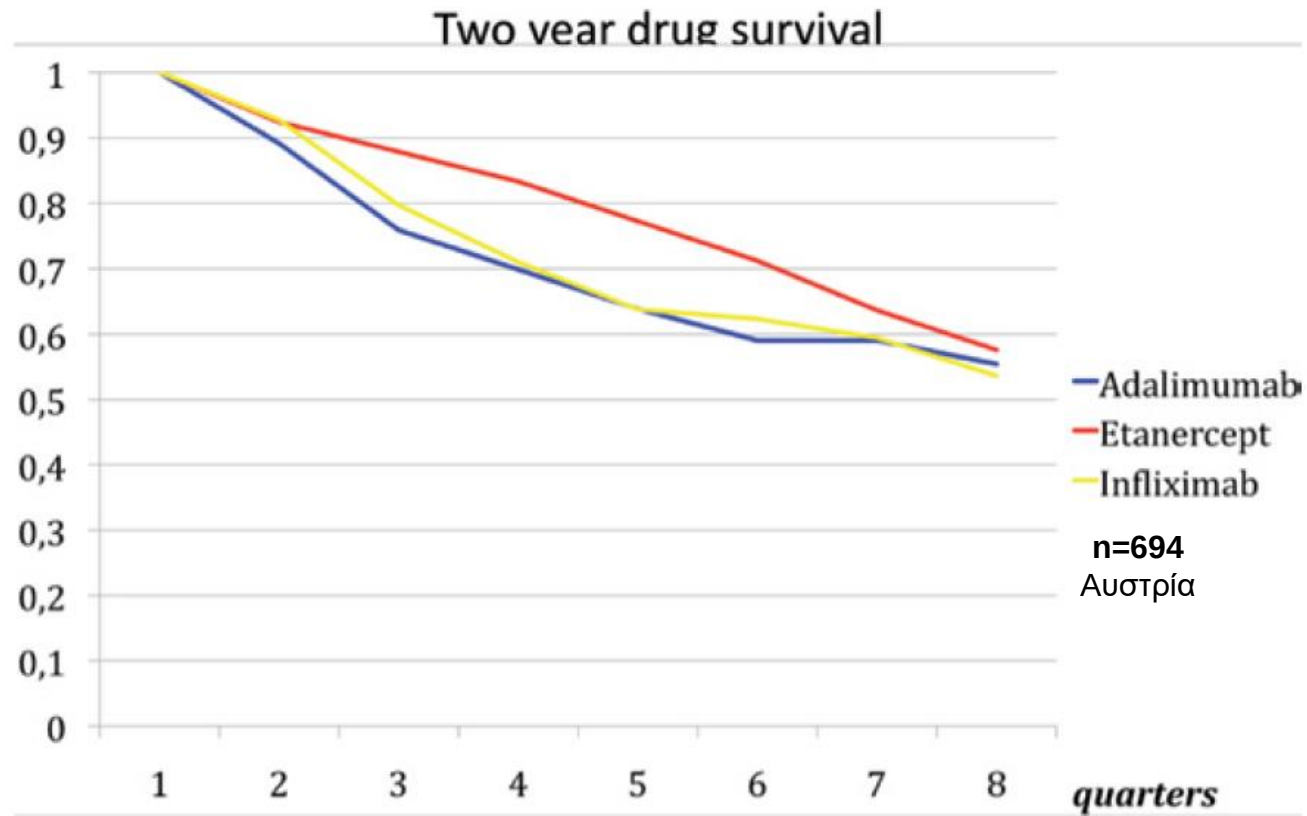
13 RCTs

ASAS40

ASAS40-Response, Ankylosing Spondylitis

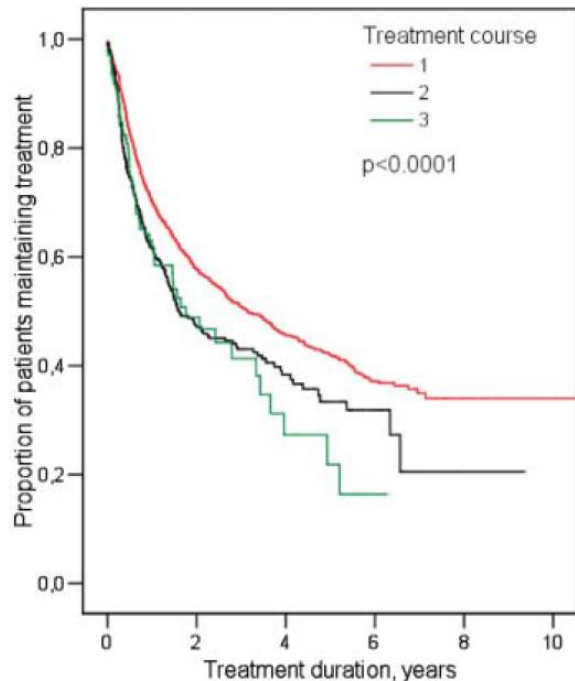


ΑΣ: Επιβίωση αντι-TNFs



Αλλαγή στρατηγικής

- Προσθήκη csDMARDS αυξάνει την αποτελεσματικότητα και την παραμονή στη θεραπεία στην αγωγή με antiTNF (μειώνει τα antiTNF abs?)
 - Η συγχορήγηση δεν φαίνεται να αυξάνει την παραμονή και αποτελεσματικότητα των antiTNF¹
- Έχει νόημα η αλλαγή anti-TNF?



DANBIO registry (ΑΣ)

30%: Αλλαγή σε 2^ο anti-TNF

10%: Αλλαγή σε 3^ο anti-TNF

- **Περιφερική νόσος?**

Έλλειψη δεδομένων, στοιχεία από ανάλυση υποομάδων ασθενών με περιφερική αρθρίτιδα.

Περιφερική αρθρίτιδα → ΜΣΑΦ → DMARDS → antiTNF

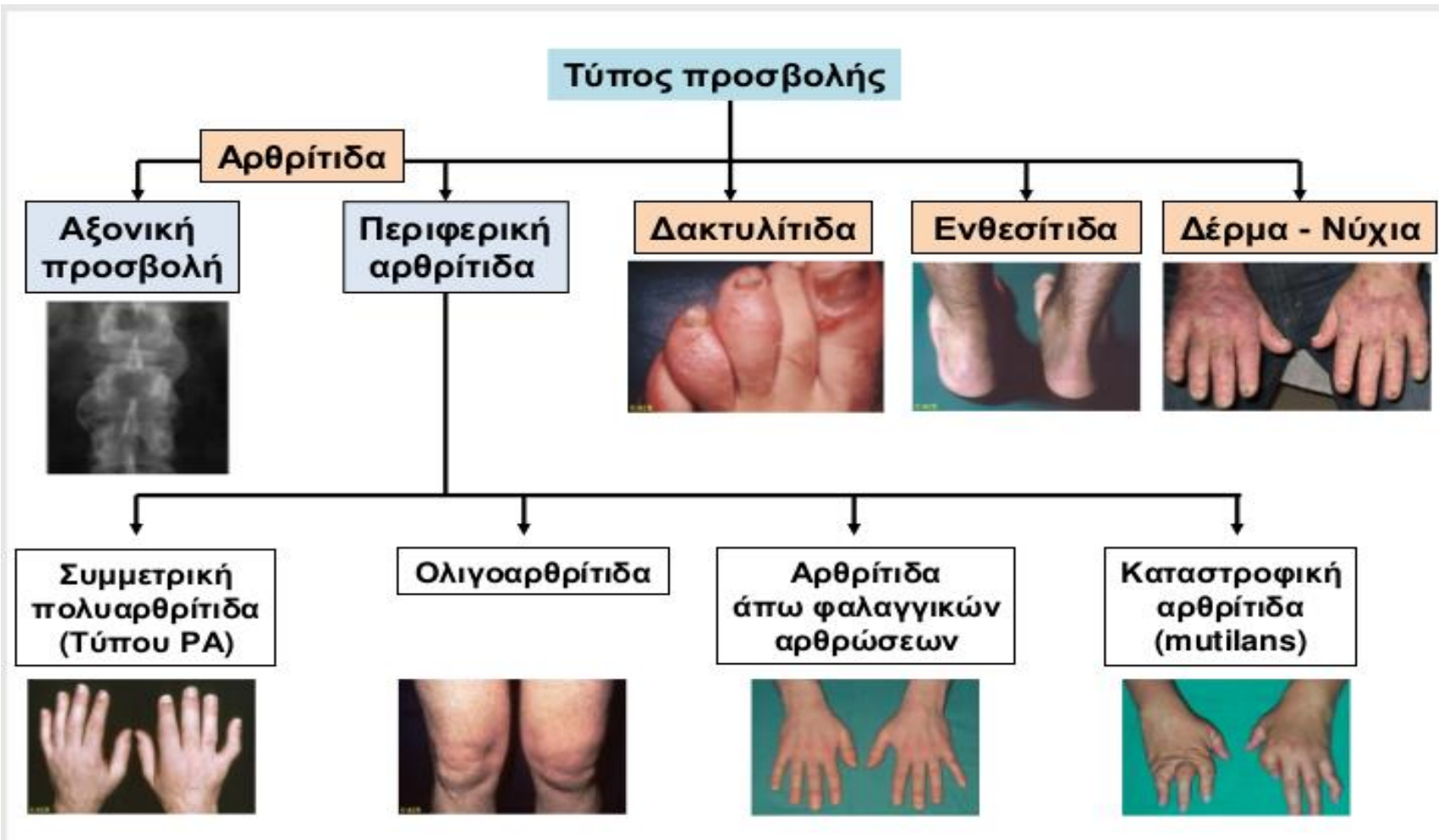
Ενθεσίτιδα/Δακτύλιτιδα → ΜΣΑΦ → antiTNF

- **Ακτινολογική εξέλιξη?**

Λίγα δεδομένα. Η πρωιμότερη και παρατεταμένη καταστολή της φλεγμονής με antiTNF φαίνεται να επιβραδύνει το σχηματισμό των οστεοφύτων

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Ετερογενής νόσος με ευρή φάσμα μυοσκελετικών εκδηλώσεων αλλά και εξωαρθρικές εκδηλώσεις (Δέρμα, νύχια)



Ψωριασική Αρθρίτιδα: Θεραπευτικές επιλογές

- Συμβατικά ανοσοτροποποιητικά
- Βιολογικά ανοσοτροποποιητικά(αντί-TNF, αντί-IL12/23,αντί-IL-17)
- Στοχευμένα συνθετικά ανοτροποποιητικά (αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης [PDE])

Συστάσεις

- **EULAR 2015**(updated from 2012)¹
- **GRAPPA 2015** (updated from 2009)²

Αναθεωρημένες συστάσεις EULAR για τη διαχείριση της ΨΑ

5 πρωταρχικές αρχές και 10 συστάσεις

Overarching principles		Level of agreement (mean±SD)
A.	PsA is a heterogeneous and potentially severe disease, which may require multidisciplinary treatment	9.6±1.1
B.	Treatment of patients with PsA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist, considering efficacy, safety and costs	9.2±1.7
C.	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for the musculoskeletal manifestations of patients with PsA; in the presence of clinically significant skin involvement a rheumatologist and a dermatologist should collaborate in diagnosis and management	9.5±0.8
D.	The primary goal of treating patients with PsA is to maximise health-related quality of life, through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation; abrogation of inflammation is an important component to achieve these goals	9.6±1.0
E.	When managing patients with PsA, extra-articular manifestations, metabolic syndrome, cardiovascular disease and other comorbidities should be taken into account	9.5±1.0

Αναθεωρημένες συστάσεις EULAR για τη διαχείριση της ΨΑ

	Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement (mean±SD)
1.	Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, minimal/low disease activity, by regular monitoring and appropriate adjustment of therapy	1b	A	9.6±0.9
2.	In patients with PsA, NSAIDs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms	1b	A	9.6±0.8
3.	In patients with peripheral arthritis, particularly in those with many swollen joints, structural damage in the presence of inflammation, high ESR/CRP and/or clinically relevant extra-articular manifestations ^a , csDMARDs should be considered ^b at an early stage ^a , with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement ^b	^a : 3 ^b : 1b	B	9.4±0.8
4.	Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive therapy in PsA ^a ; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose ^b	^a : 3b ^b : 4	C	9.1±1.2
5.	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD, usually a TNF inhibitor, should be commenced	1b	B	9.5±0.7
6.	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate, bDMARDs targeting IL12/23 or IL17 pathways may be considered	1b	B	9.1±1.1
7.	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered	1b	B	8.5±1.4
8.	In patients with active enthesitis and/or dactylitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor	1b	B	9.1±1.2
9.	In patients with predominantly axial disease that is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor	1b	B	9.6±0.6
10.	In patients who fail to respond adequately to a bDMARD, switching to another bDMARD should be considered, including switching between TNF inhibitors	1b	B	9.6±0.7

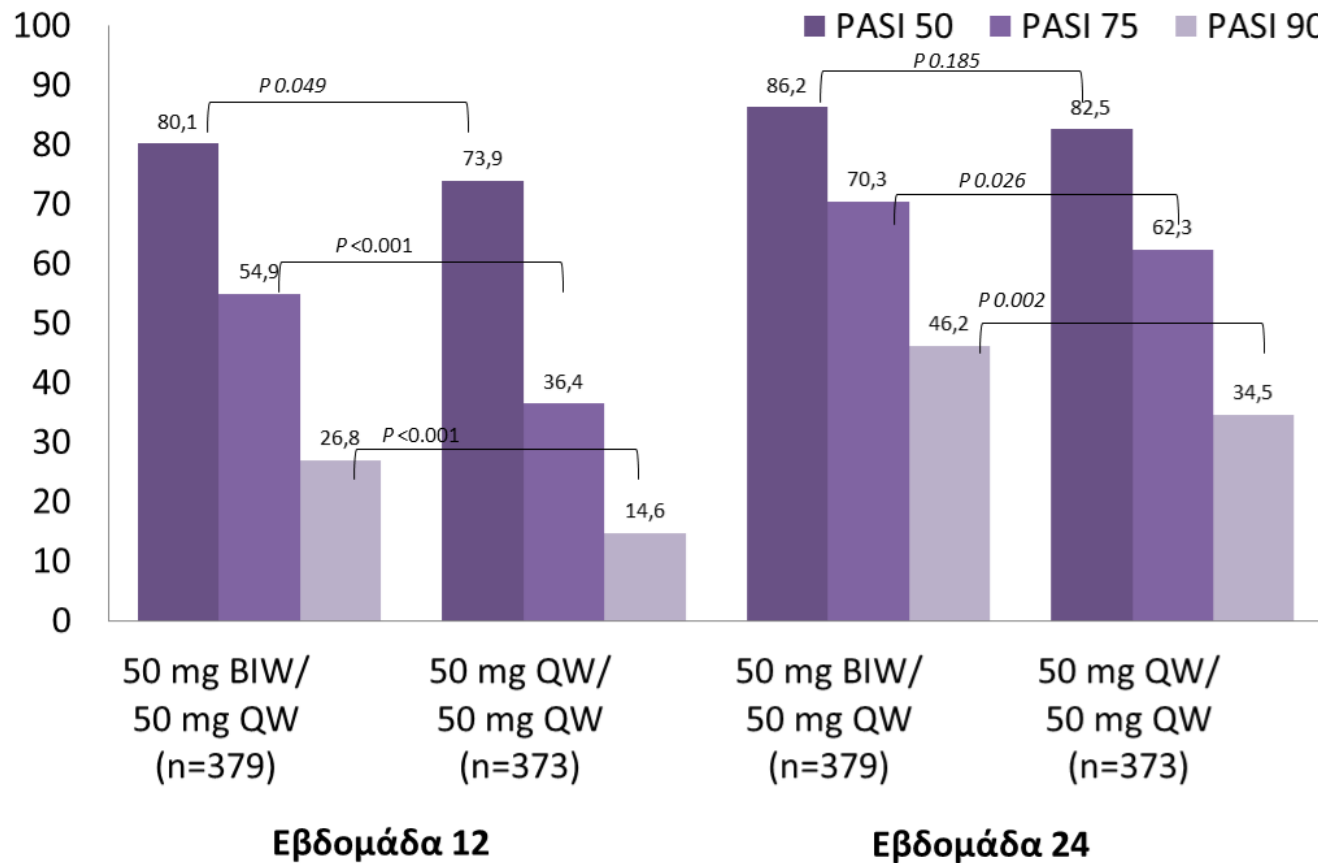
Ύφεση : απουσία κλινικής και εργαστηριακής φλεγμονής (εκτός από την απουσία αρθρίτιδας
Η απουσία ενθεσίτιδας και δακτυλίτιδας είναι επίσης σημαντική)

Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis

Sofia Ramiro,¹ Josef S Smolen,² Robert Landewé,³ Désirée van der Heijde,¹
Maxime Dougados,^{4,5} Paul Emery,^{6,7} Maarten de Wit,⁸ Maurizio Cutolo,⁹
Susan Oliver,¹⁰ Laure Gossec^{11,12}

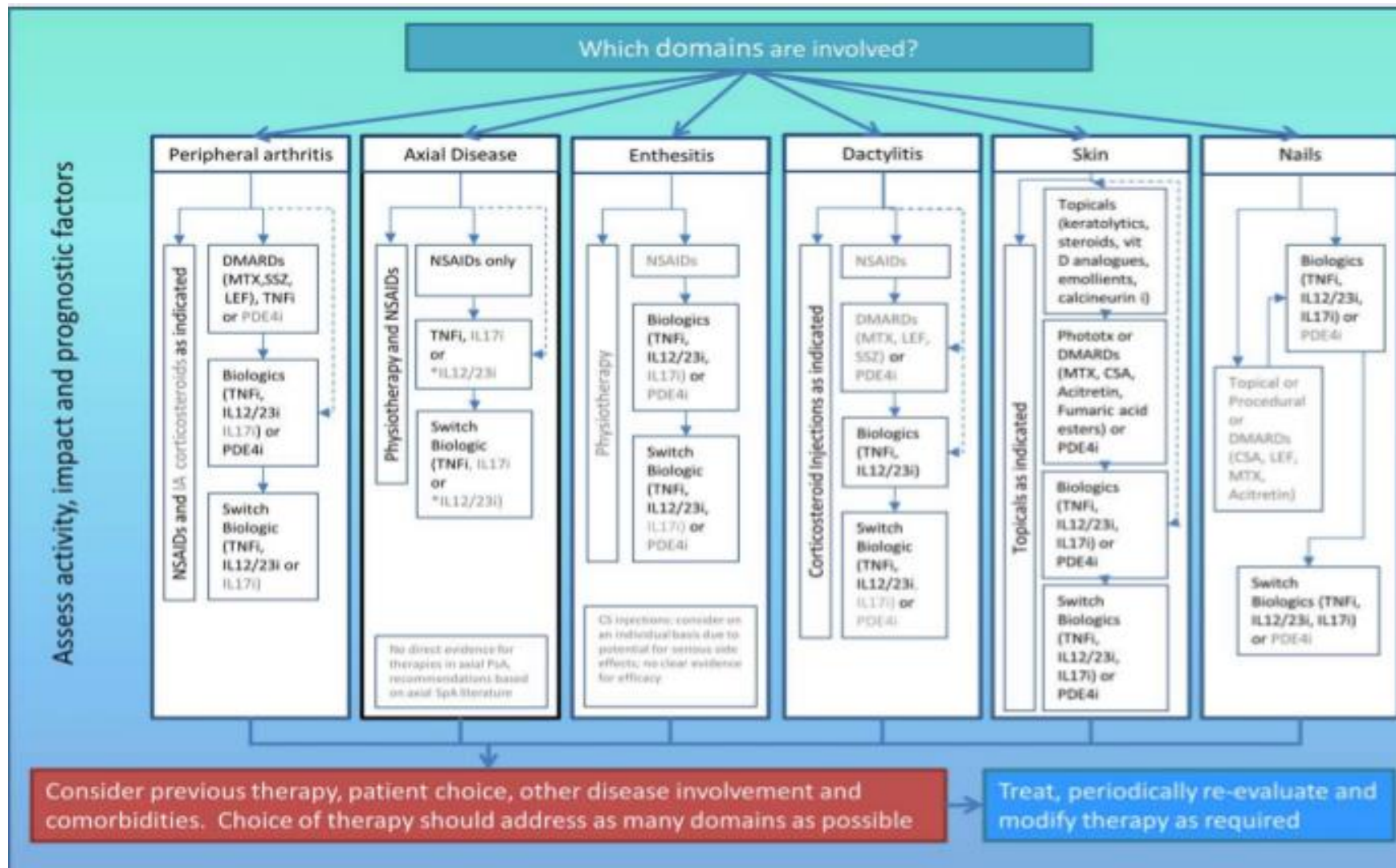
- MTX υπερέχει έναντι του placebo στο patient και physician global assessment
- Οι αντί-TNF s ισότιμα αποτελεσματικοί και ασφαλείς στην ΨΑ
- Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν μονοθεραπεία αντί-TNF με συνδυασμό antiTNF + MTX
- PRESTA: Σύγκριση Etanercept 50mg/εβδομάδα με 50mg δύο φορές την εβδομάδα → υπεροχή στις δερματικές βλάβες (PASI 75 36 vs 55%)
- UST, SEC και APR είναι καινούργια φάρμακα με αποτελεσματικότητα στην ΨΑ αλλά χρειάζονται μακροχρόνια στοιχεία αφάλειας.

Ανταπόκριση PASI τις εβδομάδες 12 και 24¹⁻³



PRESTA: Η μόνη κλινική μελέτη με αντί-TNF στην ΨΑ όπου όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (μέση BSA 30, μέση PASI 19)

GRAPPA: σχήμα για την ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα

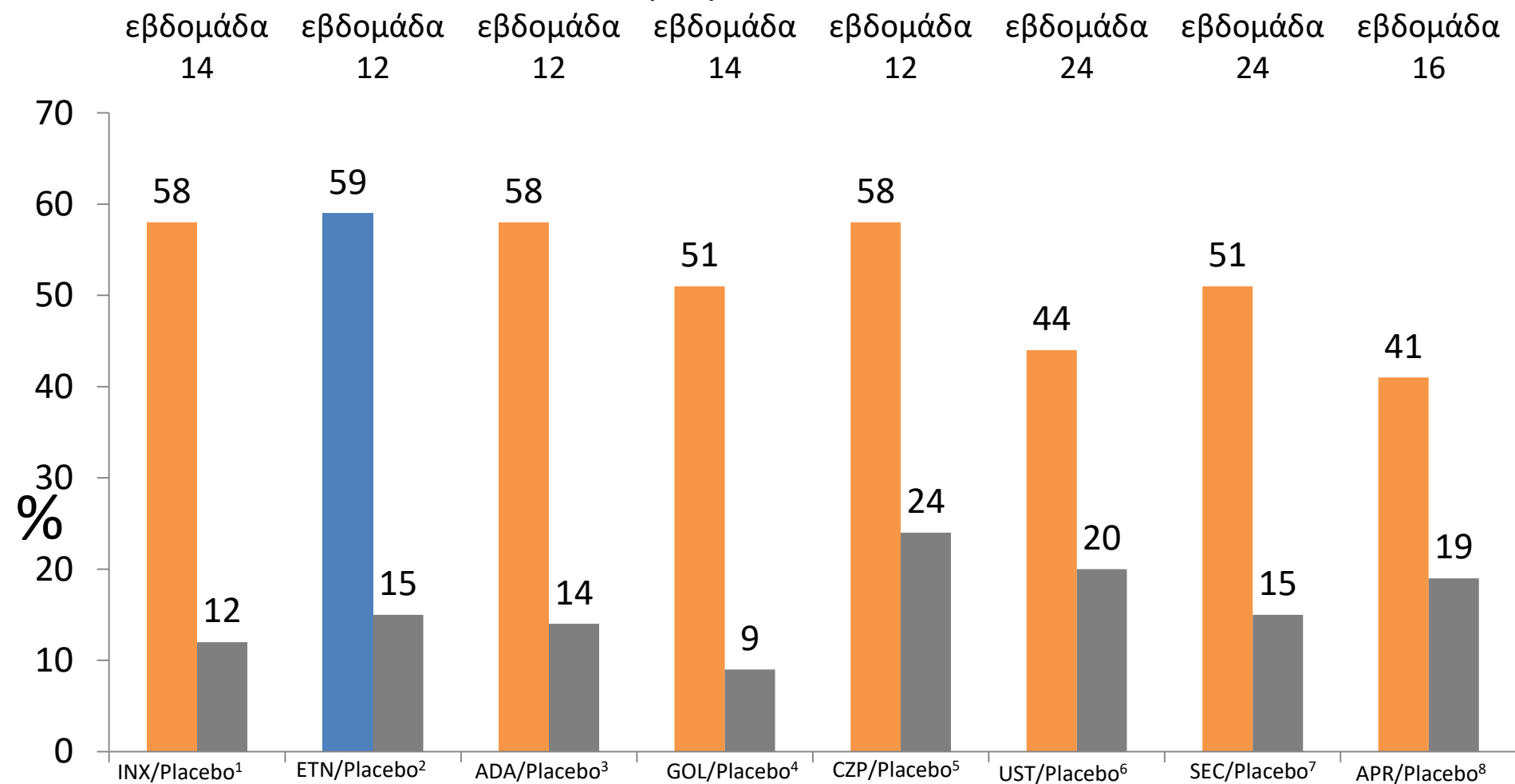


Safety and Efficacy of Therapies for Skin Symptoms of Psoriasis in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review

Wolf-Henning Boehncke, David Alvarez Martinez, James A. Solomon, and Alice B. Gottlieb

“To decide which treatment to choose in these patients, physicians often evaluate PsO literature (and guidelines) and assume that observations from PsO trials can be extrapolated for patients with PsA. However, efficacy data from PsA or PsO studies, using the same drug, often show discrepancies.”

Ανταπόκριση ACR20 σε ασθενείς με Ψωριασικής αρθρίτιδας υπό θεραπεία με αντι-TNFα, άλλους βιολογικούς και μικρά μόρια*



*Διαφορετικές μελέτες. Δεν είναι άμεση σύγκριση.

1. Antoni C et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1150-57
2. Mease P et al. Arthritis Rheum 2004;50:2264-72
3. Mease P et al. Arthritis Rheum 2005;52:3279-89
4. Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum 2009;60:976-86
5. Mease P et al. Ann Rheum Dis 2014;73:48-55
6. Ritchlin C et al. Ann Rheum Dis 2014;73:990-9
7. McInnes IB et al. Lancet 2015;386:1137-46.
8. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1020-6

INX=Infliximab, ETN=Etanercept, ADA=Adalimumab, GOL=Golimumab, CZP=Certolizumab, UST=Ustekinumab, SEC=Secukinumab, APR=Apremilast

Περιφερική ΨΑ: Σύγκριση αντι-TNFs (RCTs)

ACR 70

Study or Subgroup	Treatment		Control		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.26.1 anti-TNF							
Antoni 2005 INF (IMPACT) (1)	15	52	0	52	8.1%	31.00 [1.90, 504.86]	
Antoni 2005 INF (IMPACT2) (2)	15	100	1	100	15.6%	15.00 [2.02, 111.41]	
Genovese 2007 ADA	7	51	0	49	7.8%	14.42 [0.85, 245.94]	
Mease 2000 ETAN	4	30	0	30	7.6%	9.00 [0.51, 160.17]	
Mease 2005 ADA	30	151	2	162	31.3%	16.09 [3.91, 66.18]	
Vander Cruyssen 2007 INF	3	9	0	9	7.8%	7.00 [0.41, 118.69]	
Subtotal (95% CI)		393		402	78.2%	14.61 [5.96, 35.76]	

Ash Z, et al. Ann Rheum Dis 2012

Non-progressors (RCTs)

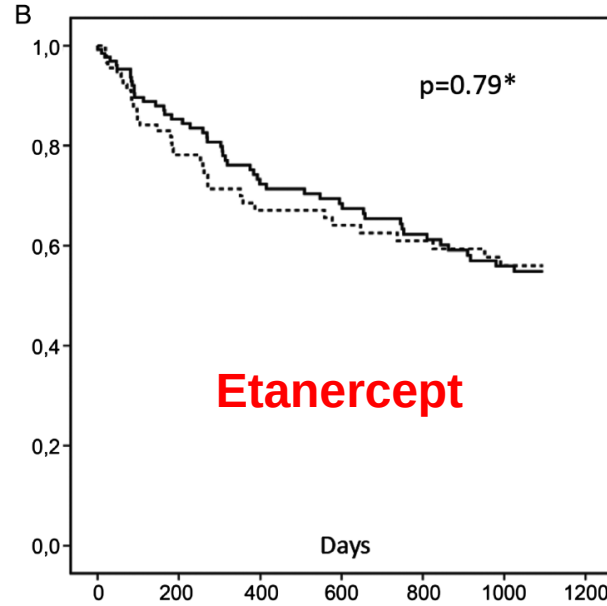
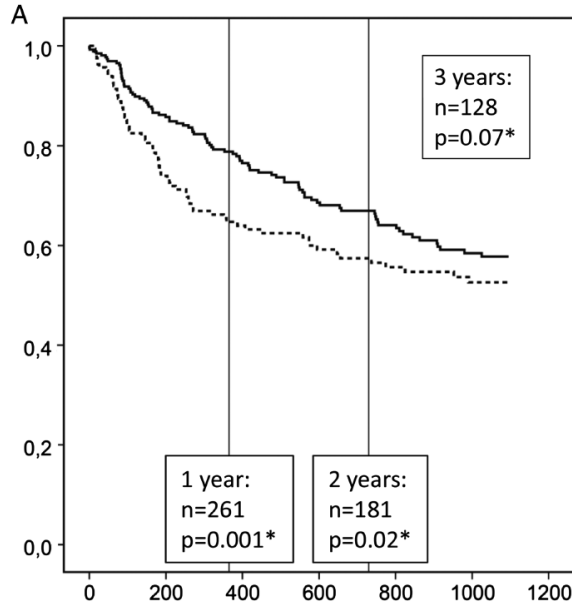
Ακτινολογική πρόοδος

24 εβδομάδες

Study or Subgroup	TNF blockers		Placebo		Weight	Odds Ratio	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total			
Mease (ETN - 2006)	64	71	48	70	8.7%	4.19 [1.65, 10.61]	
Gladman (ADA - 2007)	131	144	108	152	17.4%	4.11 [2.10, 8.02]	
v.der Heijde(IFX-2007)	90	100	78	100	14.3%	2.54 [1.13, 5.69]	
Kavanaugh (GLM50 - 2010)	104	132	64	102	28.1%	2.21 [1.24, 3.93]	
Kavanaugh(GLM100 - 2010)	105	137	64	102	31.4%	1.95 [1.11, 3.42]	
Total (95% CI)		584		526	100.0%	2.68 [1.99, 3.60]	
Total events	494		362				
Heterogeneity: $\chi^2 = 4.13$, $df = 4$ ($P = 0.39$); $I^2 = 3\%$							
Test for overall effect: $Z = 6.49$ ($P < 0.00001$)							

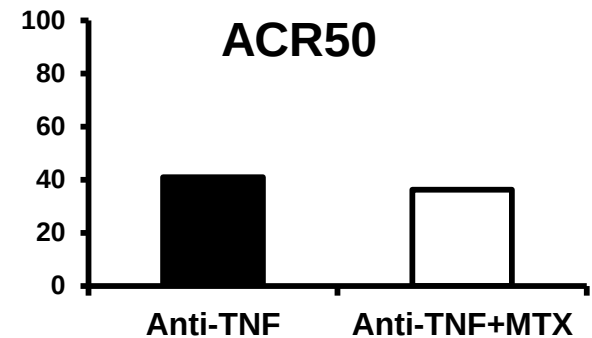
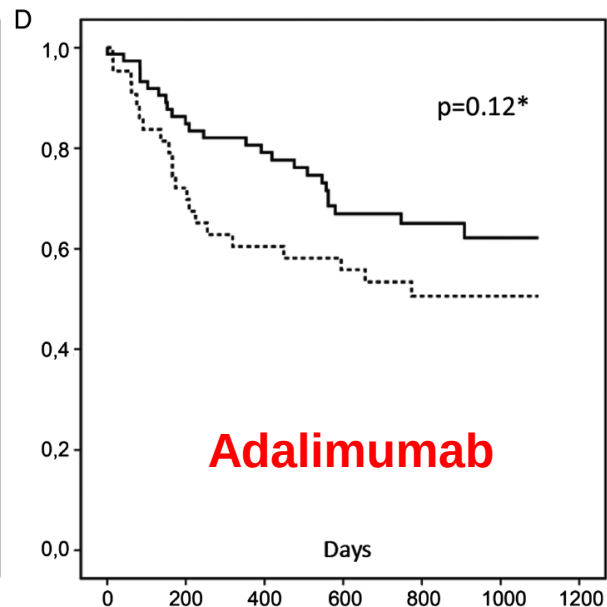
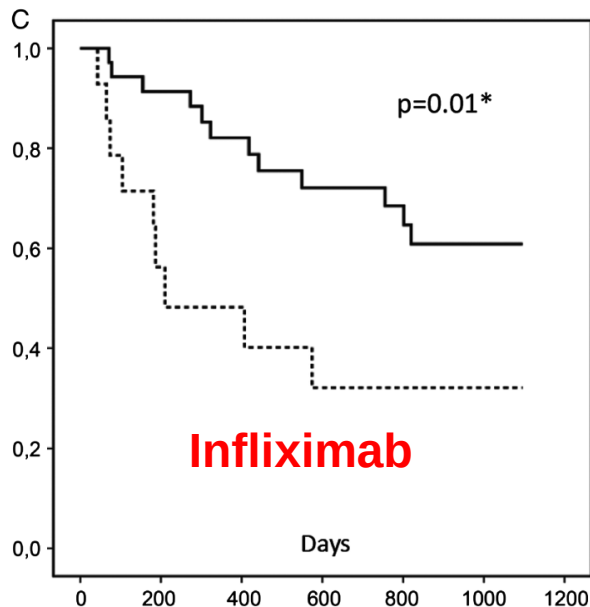
0.02 0.1 1 10 50

Ρόλος της συγχορήγησης DMARDs (MTX)



--- No co-medication
— MTX co-medication

NOR-DMARD
n=440



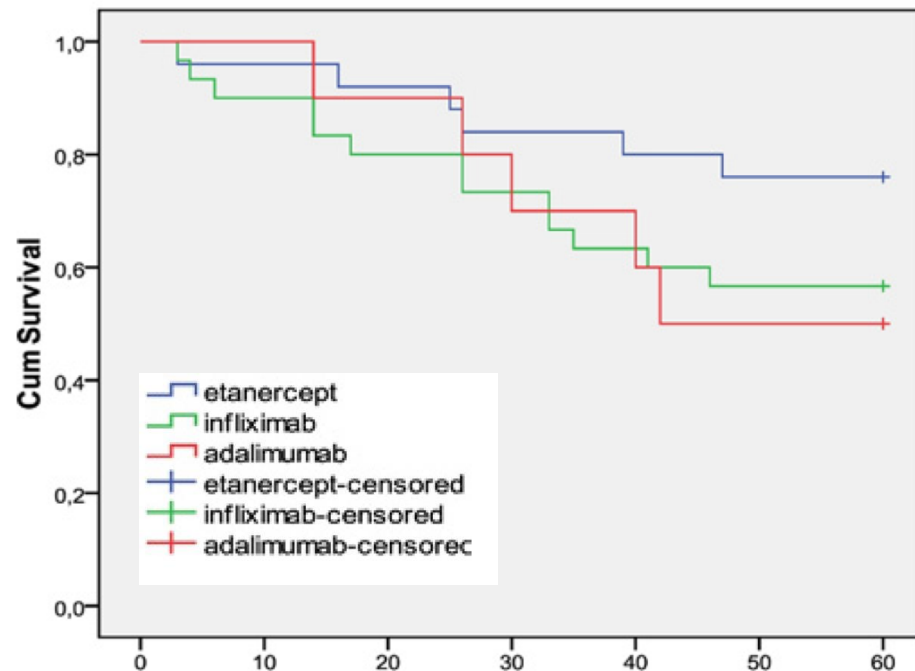
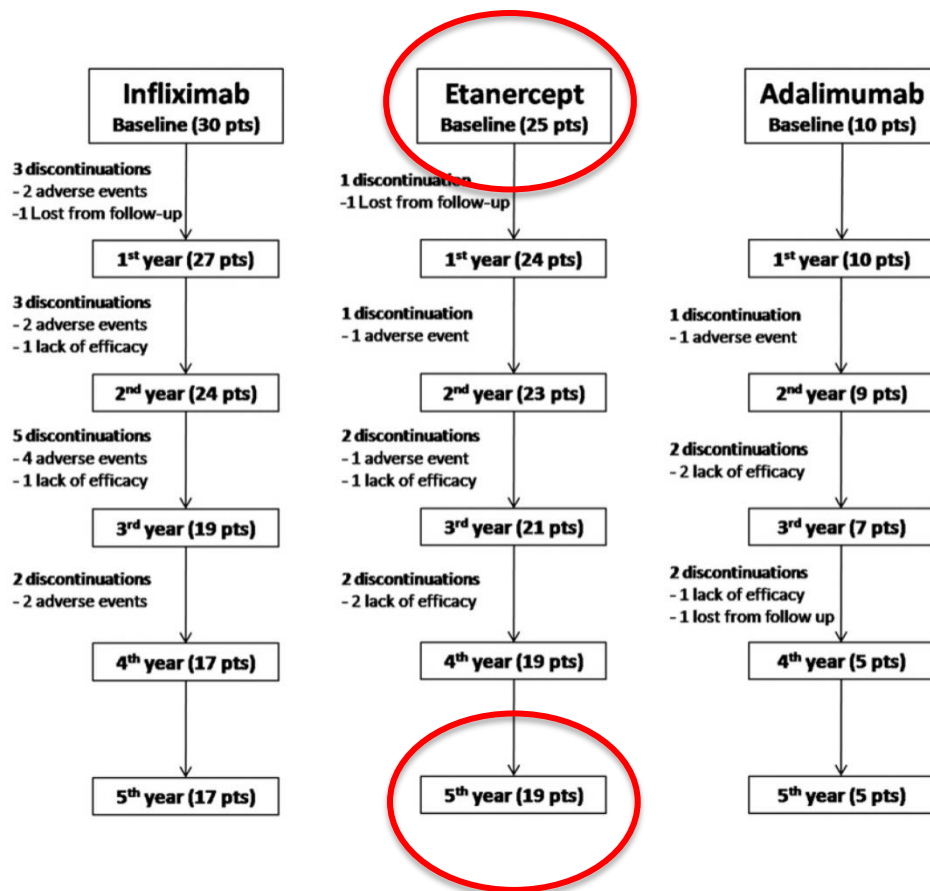
Fagerli KM, *et al.* Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):132-7
MTX=Methotrexate, DMARD=Disease Modifying antirheumatic Drug

Συστηματική ανασκόπηση: Συχνότητα και κλινική σημασία των ADAbs σε ασθενείς με ΨΑ

	Etanercept		Infliximab		Adalimumab		Golimumab		Certolizumab pegol	
	Rate	Associated with clinical response	Rate	Associated with clinical response	Rate	Associated with clinical response	Rate	Associated with clinical response	Rate	Associated with clinical response
PsA	0%	No	15.4%	Yes	18%	Yes	4.6–4.9% [†]	No	Nd	n/a

[†]Neutralising Rate range representative of reported studies;
Either ELISA or RIA methods and different follow up times

Ελλάδα: παραμονή στην θεραπεία με αντι-TNFs στην ΨΑ



**Παραμονή στην θεραπεία
(μετά το 5^ο έτος) (n = 65)**

- **ETN 76%**
- **INX 56,7%**
- **ADA 50%**

Συμπεράσματα ΑΣ

- Οι θεραπευτικές επιλογές για την ΑΣ έχουν διευρυνθεί
- Τα ΜΣΑΦ παραμένουν 1η επιλογή στην ΑΣ και οι αντι-TNF 2η
- Τα DMARDs δεν έχουν δράση στην αξονική προσβολή αλλά πρέπει να δοκιμάζονται σε ασθενείς με περιφερική προσβολή
- Οι θεραπευτικές επιλογές διευρύνονται με τον αναστολέα της IL 17 και άλλους βιολογικούς παράγοντες, Η θεραπεία στοχεύει σε ύφεση και/ή LDA, τείνει να γίνει εξατομικευμένη.
- Χρειάζονται **όμως** περισσότερα δεδομένα για το συνδυασμό των θεραπευτικών επιλογών αλλά και τη βέλτιστη σειρά χρήσης τους
- Εν αναμονή των νέων αναθεωρημένων ASAS/EULAR θεραπευτικών συστάσεων

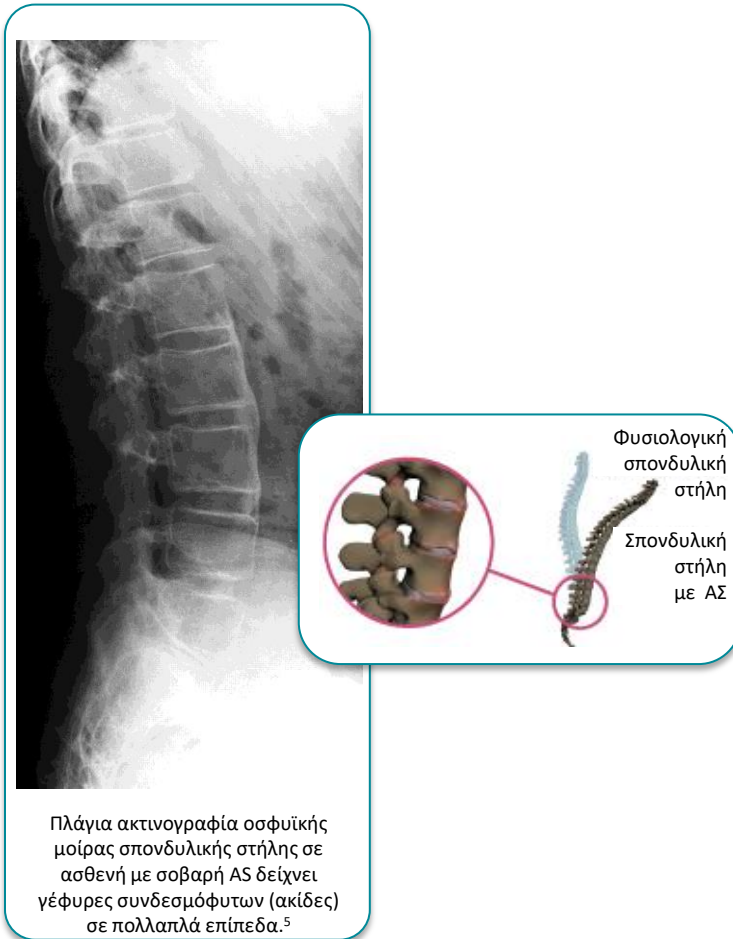
Συμπεράσματα ΨΑ

- Στην ΨΑ είναι απαραίτητος ο έλεγχος της νόσου σε όλα τα επίπεδα (σκελετικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις, συνοσηρότητες)
- Χρειαζόμαστε καλύτερη τυποποίηση στον χαρακτηρισμό και στην μέτρηση ενεργότητας των πεδίων της νόσου με στόχο την ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα νόσου.
- Οι antiTNFs αποτελεσματικοί σε όλα τα επίπεδα της νόσου, περισσότερα στοιχεία για τη δομική εξέλιξη και καταστροφή.
- Η ψωρίαση και η ΨΑ είναι δύο διαφορετικά νοσήματα και είναι σημαντικό να μην επεκτείνουμε τα αποτελέσματα των μελετών της ψωρίασης στην ΨΑ.

Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα Χαρακτηρίζεται από Χρόνια Φλεγμονή της Σπονδυλικής Στήλης που προκαλεί αναπηρία

Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ)

- Μακροχρόνια νόσος που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων μεταξύ σπονδύλων και των αρθρώσεων μεταξύ σπονδυλικής στήλης και πυέλου¹
- Τελικά προκαλεί τη σύντηξη των προσβεβλημένων σπονδύλων¹
- Στα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνεται η φλεγμονή, η δομική βλάβη και η οστεογένεση²
- Έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και στην ψυχολογική ευεξία³
- Σχετίζεται με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες⁴
- Εμφάνιση της νόσου στην πρώιμη ενήλικη ζωή
 - Συνήθως μεταξύ 17 και 35 ετών
- Προσβάλλονται κυρίως άνδρες ηλικίας <45 ετών
 - ~3♂: 1♀



Προσφορά κλινικού σχεδίου: <http://www.drugs.com/health-guide/ankylosing-spondylitis.html>.

1. Spondylitis Association of America. Ankylosing Spondylitis. Available at: <http://www.spondylitis.org/about/as.aspx>. Accessed on 8 November 2011;
2. Maksymowych W. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:75-81;
3. Sieper J et al. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:iii8-iii18;
4. El-Gabalawy H et al. *J Rheumatol*. 2010;37(Suppl 85):2-10;
5. Jang JH et al. *Radiology*. 2011;258:192-198.

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**



BRI Etanercept