

**Δρ. Κοτρώτσιος Αναστάσιος**

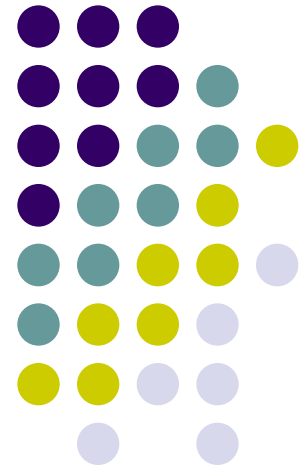
**Ρευματολόγος**

**Έκτακτος Καθηγητής Ανατομίας – Φυσιολογίας Τ.Ε.Ι.  
Διατροφής & Διαιτολογίας Καρδίτσας.**



# Ασφάλεια

- *Σοβαρές ανεπιθύμητες*
- *Σοβαρές λοιμώξεις*
- *Φυματίωση*
- *Κακοήθειες*

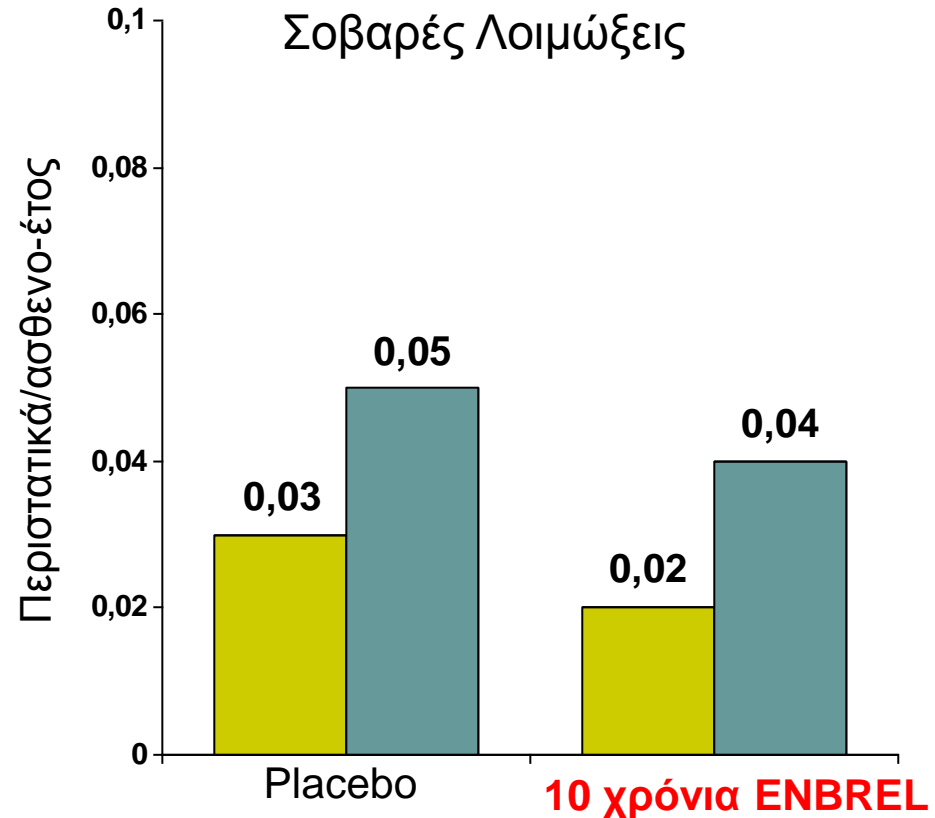
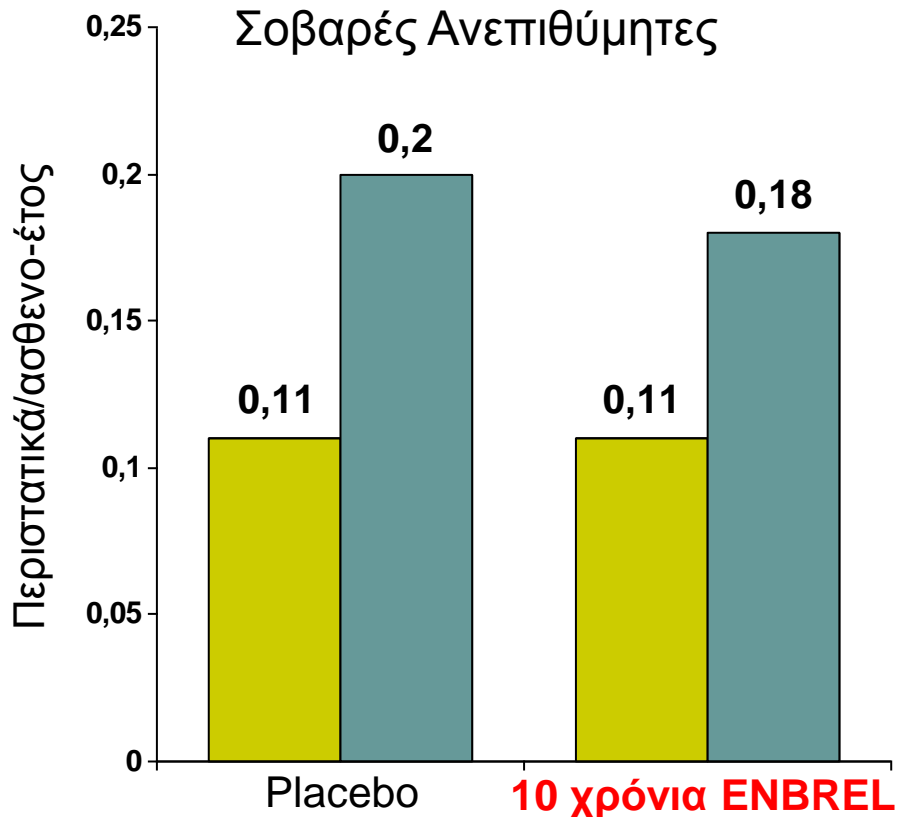


# Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες & Σοβαρές λοιμώξεις



- Εγκαταστημένη PA
- Πρώιμη PA

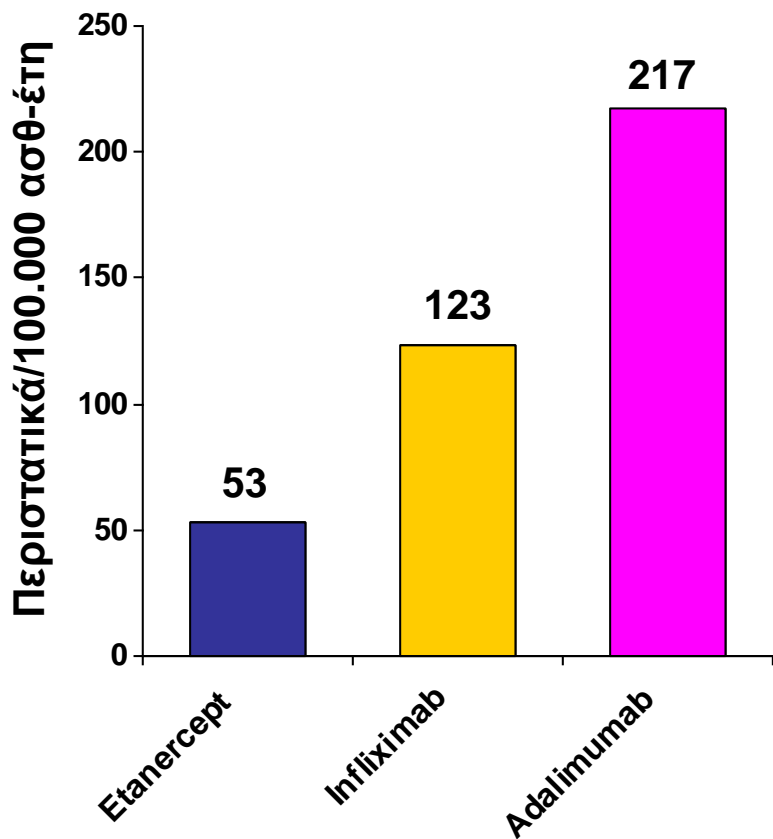
**10 χρόνια συνεχούς θεραπείας με ENBREL**



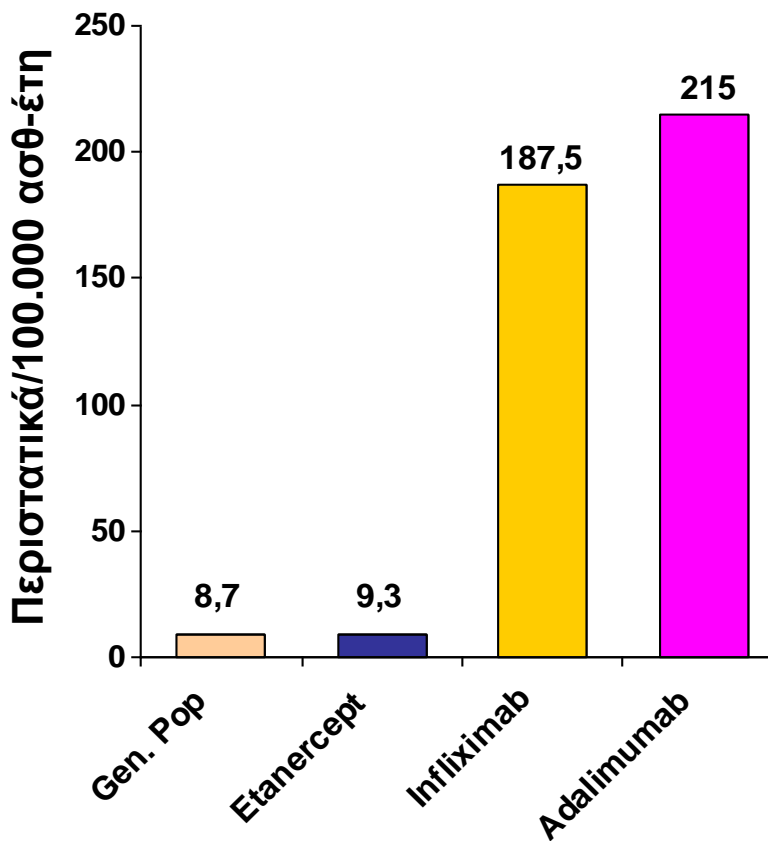
# Αντι-TNFs & Φυματίωση: BSRBR & RATIO Registry



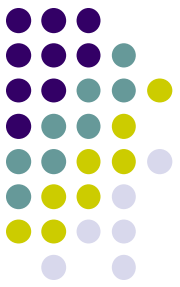
### BSRBR Registry (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ)



### RATIO Registry (ΓΑΛΛΙΑ)

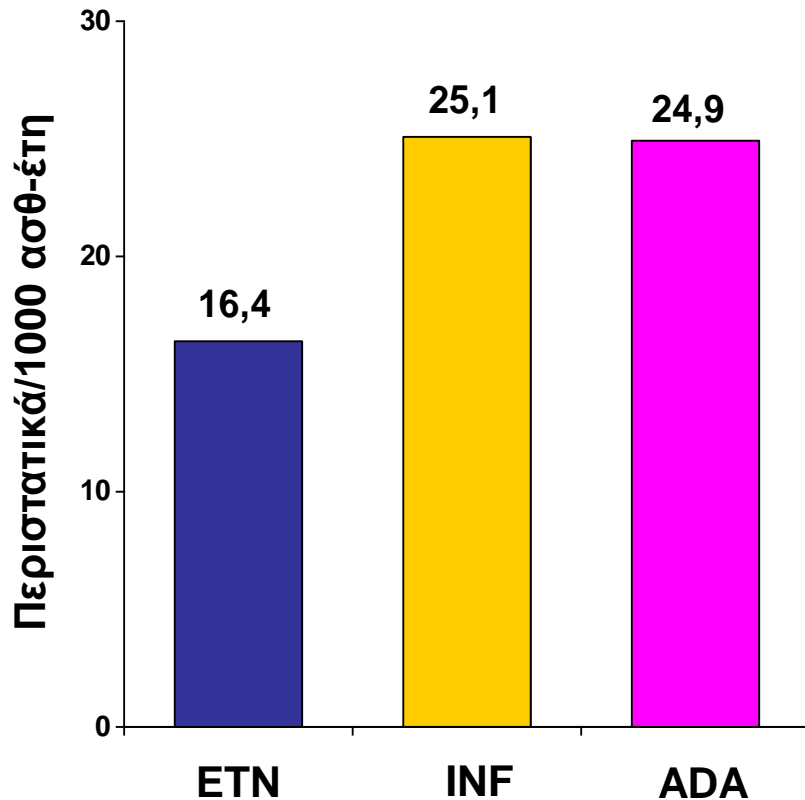


# Αντι-TNFs & Λοιμώξεις : *BSRBR & BIOBADASER Registry*



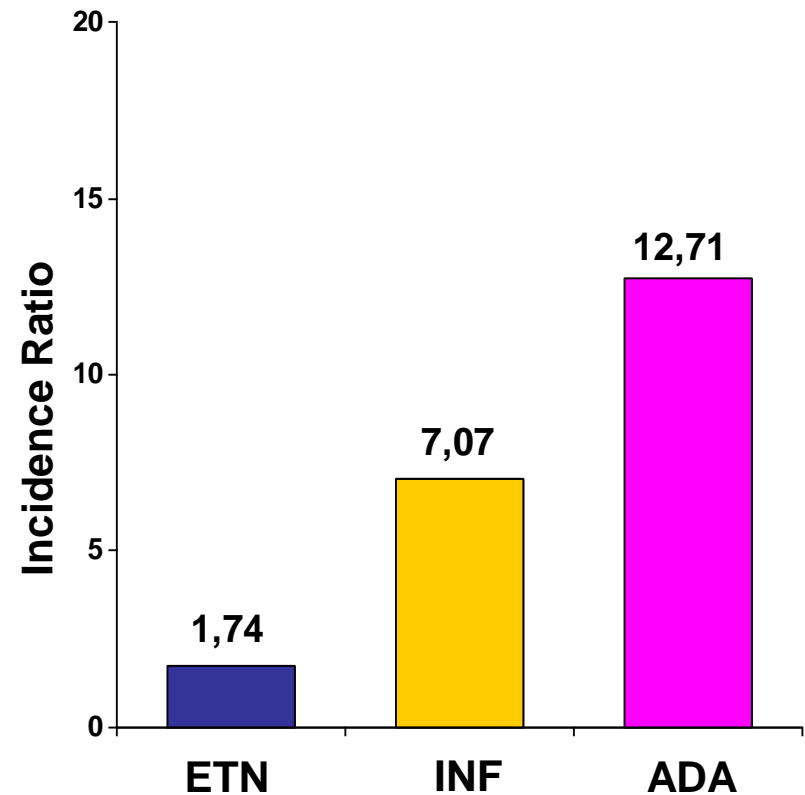
**BSRBR Registry (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ)**

**Λοιμώξεις του κατώτερου  
αναπνευστικού συστήματος**



**BIOBADASER Registry (ΙΣΠΑΝΙΑ)**

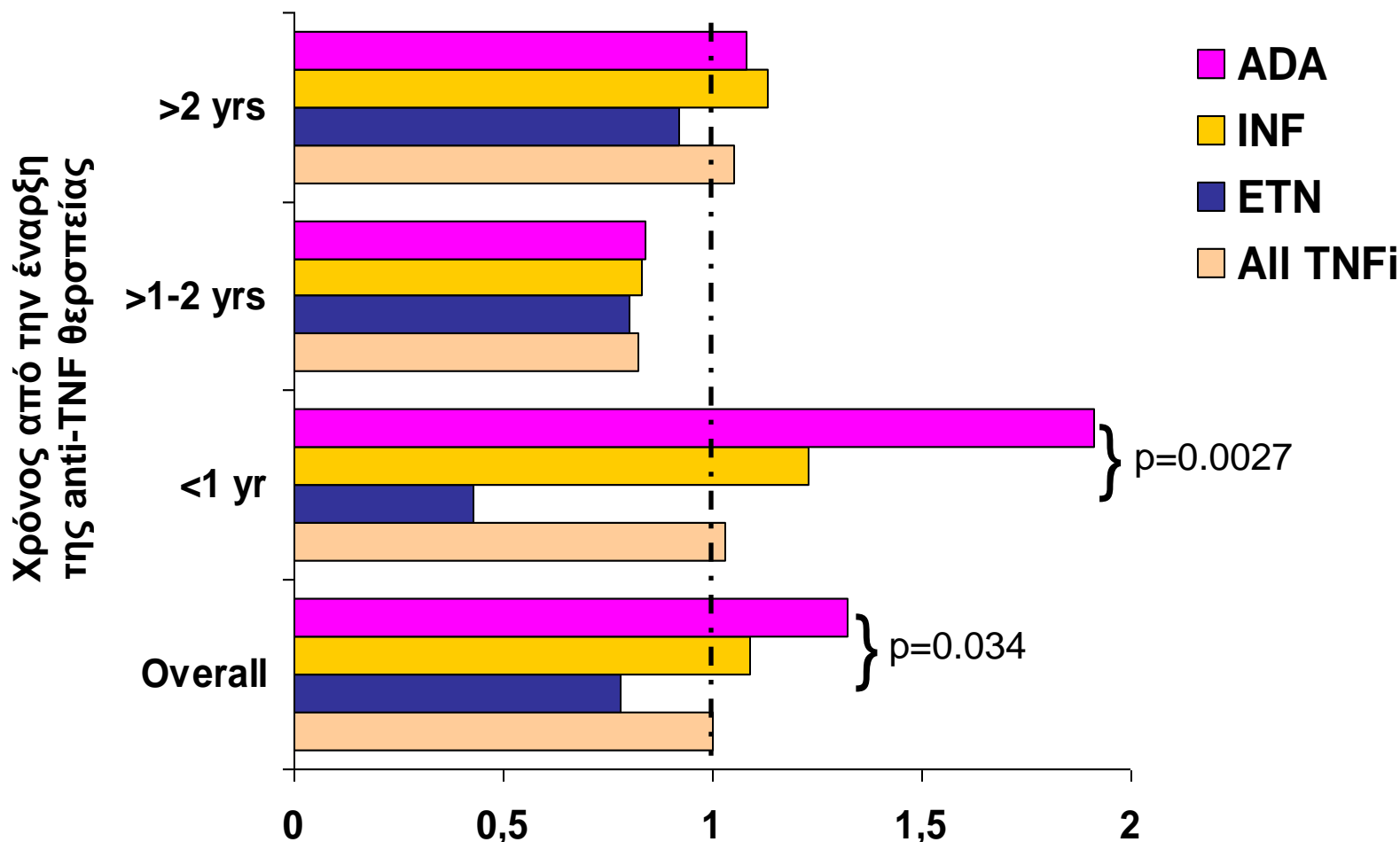
**Συνολικές Λοιμώξεις**



# Anti-TNFs & κίνδυνος κακοήθειας: ARTIS Registry



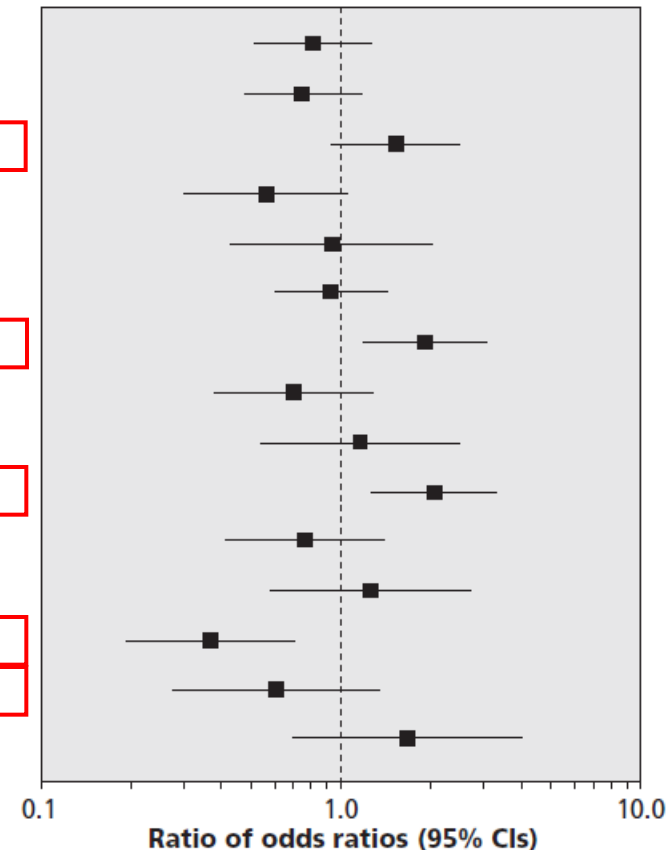
Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε ασθ. με βιολογική θεραπεία συγκριτικά με ασθ. που δεν έχουν λάβει ποτέ βιολογική θεραπεία



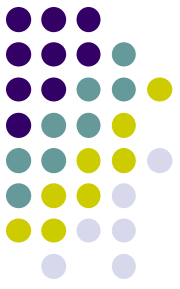
# Έμμεση σύγκριση της ασφάλειας διαφόρων βιολογικών παραγόντων



Drug comparison	Ratio of odds ratios (95% CI)	Favours
Abatacept v. adalimumab	0.80 (0.51–1.26)	Abatacept
Abatacept v. anakinra	0.74 (0.47–1.17)	Abatacept
Abatacept v. etanercept	1.52 (0.93–2.49)	Etanercept
Abatacept v. infliximab	0.56 (0.30–1.05)	Abatacept
Abatacept v. rituximab	0.93 (0.43–2.02)	Abatacept
Adalimumab v. anakinra	0.92 (0.60–1.42)	Adalimumab
Adalimumab v. etanercept	1.89 (1.18–3.04)	Etanercept
Adalimumab v. infliximab	0.70 (0.38–1.28)	Adalimumab
Adalimumab v. rituximab	1.15 (0.54–2.48)	Rituximab
Anakinra v. etanercept	2.05 (1.27–3.29)	Etanercept
Anakinra v. infliximab	0.76 (0.41–1.39)	Anakinra
Anakinra v. rituximab	1.25 (0.58–2.69)	Rituximab
Etanercept v. infliximab	0.37 (0.19–0.70)	Etanercept
Etanercept v. rituximab	0.61 (0.28–1.35)	Etanercept
Infliximab v. rituximab	1.66 (0.69–3.98)	Rituximab



# Registries που δείχνουν υπεροχή του ENBREL έναντι των μονοκλωνικών αντισωμάτων σε θέματα ασφάλειας



- **Φυματίωση**
  - 2005 ARTIS Less TB than mAbs
  - 2008 BSRBR Less TB than mAbs
  - 2008 RATIO Less TB than mAbs
- **Λοιμώσεις**
  - 2006 BIOBADASER Less infections than mAbs
  - 2008 BSRBR Lower rate of serious LRT infections than mAbs
  - 2008 BIOBADASER Less herpes reactivation than mAbs
  - 2008 US Registry Less granulomatous infections than infliximab
  - 2009 RABBIT Less herpes reactivation than mAbs
- **Κακοήθειες**
  - 2006 US Registry Less lymphoma and Hodgkin and non-Hodgkin
  - 2008 RATIO Less lymphoma than mAbs
  - 2009 ARTIS Less malignancy than mAbs

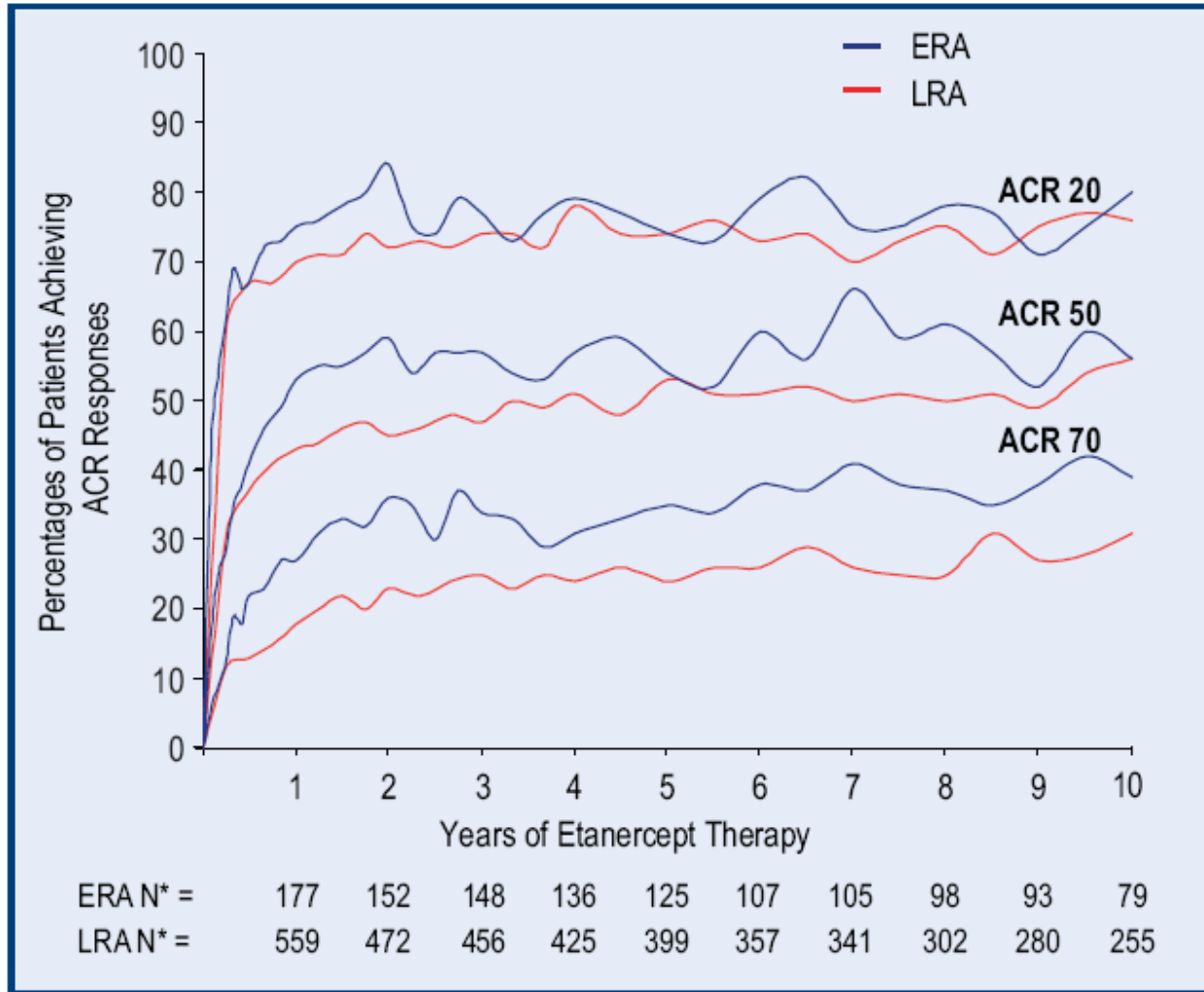
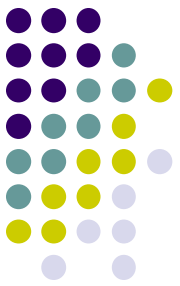


# Αποτελεσματικότητα

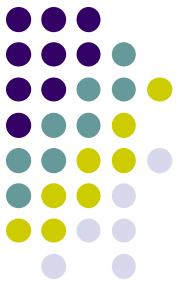
- *Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα*
- *Διατήρηση στη θεραπεία*



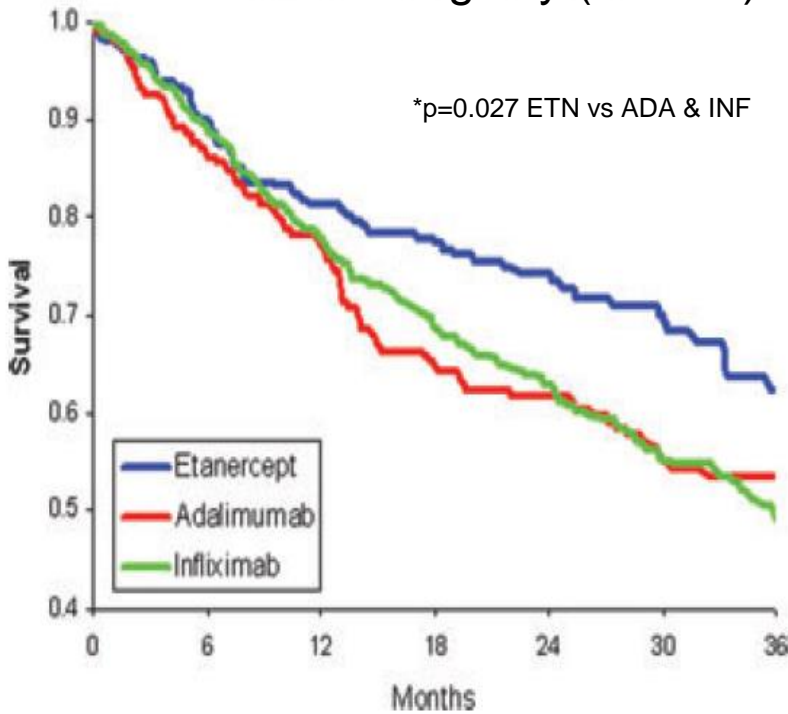
# Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα με Etanercept



# Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με ΡΑ: LOHREN & DANBIO Registry

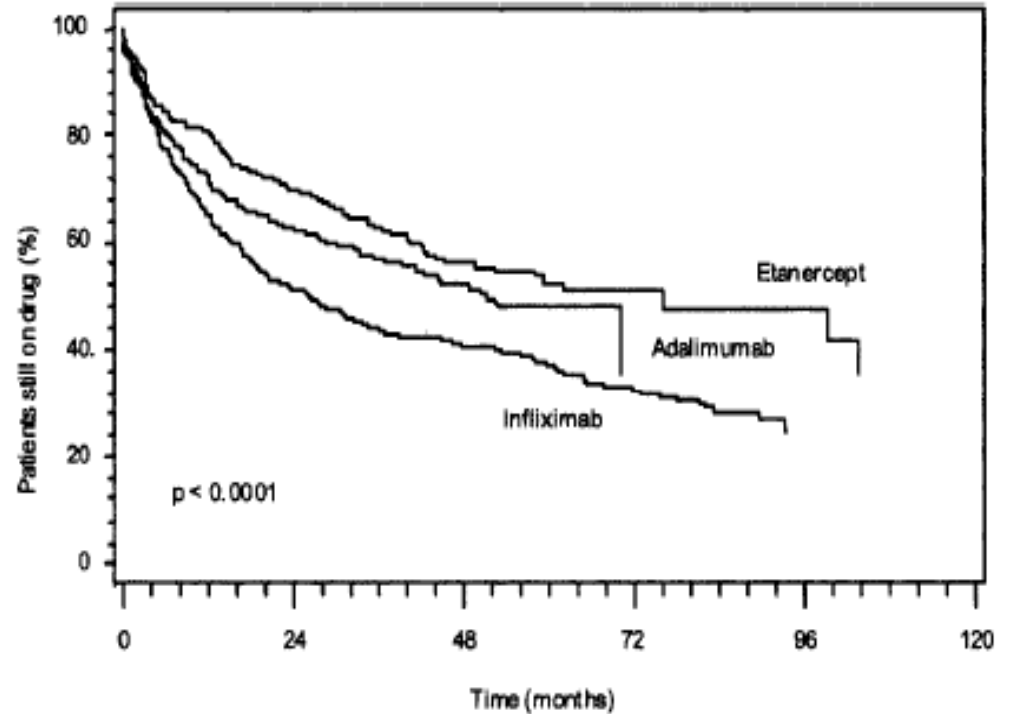


## LOHREN Registry (ΙΤΑΛΙΑ)



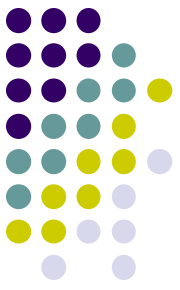
# ασθενών σε κάθε anti-TNF: INF = 519, ADA = 303, ETN = 242

## DANBIO Registry (ΔΑΝΙΑ)



# ασθενών σε κάθε anti-TNF: INF = 1134, ADA = 675, ETN = 517

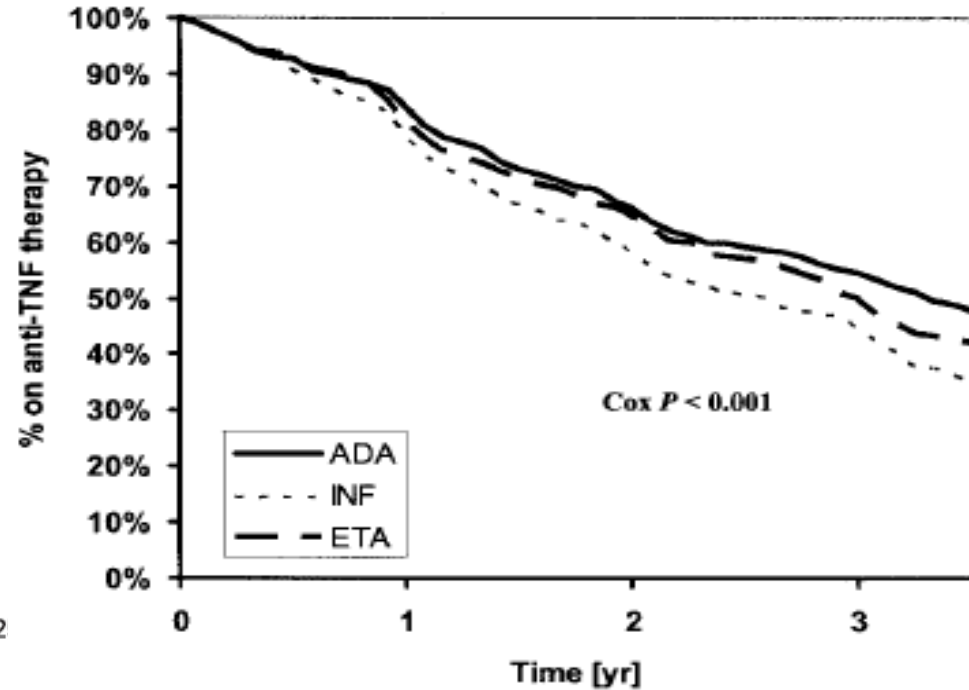
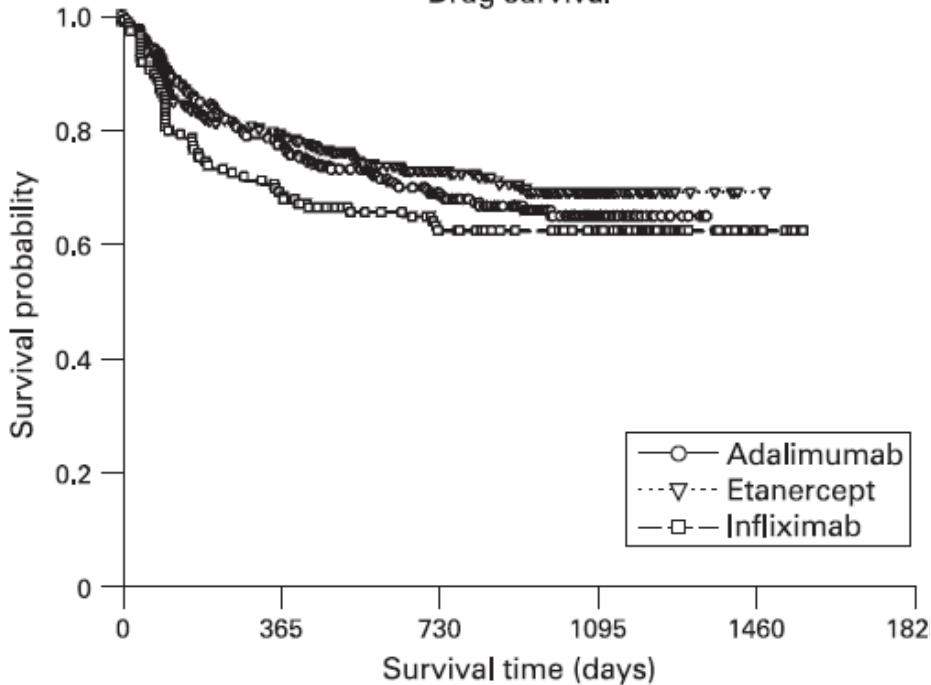
# Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με ΡΑ: DREAM & SCQM Registry



DREAM Registry (ΟΛΛΑΝΔΙΑ)

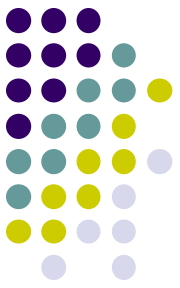
SCQM Registry (ΕΛΒΕΤΙΑ)

Drug survival



Infliximab was associated with significantly higher discontinuation rates compared to etanercept and adalimumab

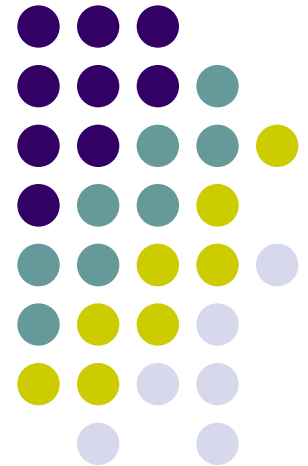
# *Registries που δείχνουν υπεροχή του etanercept έναντι στα μονοκλωνικά αντισώματα στη διατήρηση της θεραπείας*



- **Διατήρηση της θεραπείας με Anti-TNFs**
  - 2006 BIOBADASER Less discontinuation than mAbs
  - 2006 STURE Better retention than mAbs
  - 2006 SSGAT Better survival than infliximab
  - 2008 NOR-DMARD Less discontinuation than mAbs
  - 2008 DREAM Better survival than mAbs in RA
  - 2009 RABBIT Less discontinuation than mAbs
  - 2009 ATTRA Better survival than mAbs in RA
  - 2009 DANBIO Better survival than mAbs in RA
  - 2009 LOHREN Better survival than mAbs in RA
- **Αποτελεσματικότητα**
  - 2006 SCQM Better efficacy in RA than mAbs
  - 2008 DREAM Better efficacy in RA than infliximab

# Μηχανισμός Δράσης

---



# Το Enbrel διαθέτει διαφορετικό μηχανισμό δράσης: Αντι-TNFs & παραγωγή της IFN- $\gamma$



## Βιολογικές δράσεις της IFN- $\gamma$

Ενεργοποιεί τα μακροφάγα για να παράγουν TNF

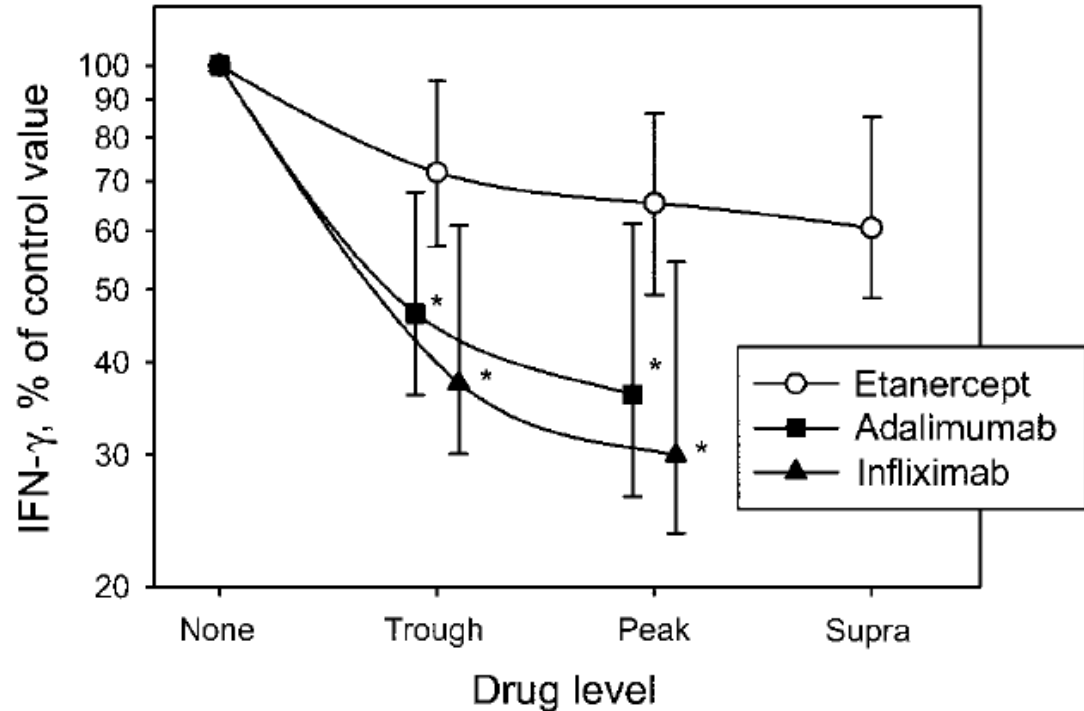
Εκφράζουν TNF υποδοχεία

Προκαλεί φαγοκυττάρωση

Προκαλεί κυτταροτοξικότητα

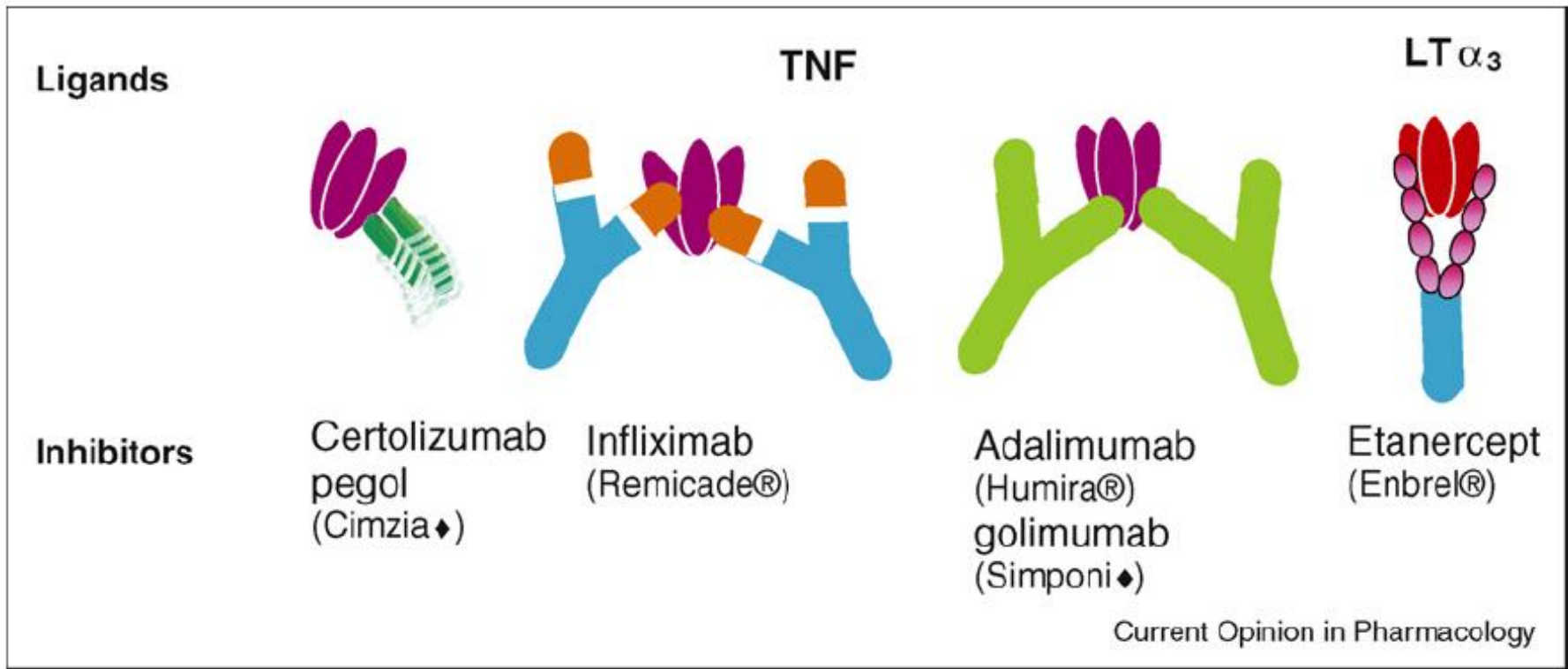
Ενεργοποιεί κύτταρα NK

Διατηρεί το κοκκίωμα (μαζί με TNF)



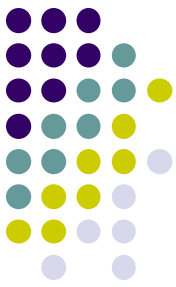


# Σύγκριση Αντι-TNF Βιολογικών Παραγόντων: Το Enbrel διαθέτει διαφορετικό μηχανισμό δράσης



Three TNF-specific monoclonal antibodies, infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), and golimumab (Simponi®) have been approved for patient use. Infliximab is a chimeric antibody with murine amino acid sequences in the Fv (antigen binding) region. Adalimumab and golimumab have human amino acid sequences. Certolizumab pegol (Cimzia®) is a PEGylated Fab' antibody fragment. Etanercept (Enbrel®), is a fusion protein of two TNFR2 receptor extracellular domains and the Fc portion of human IgG1 and binds TNF, LT $\alpha_3$  and LT $\alpha_2$ B1.





# Σύγκριση Βιολογικών Παραγόντων:

## Το Enbrel διαθέτει διαφορετικό μηχανισμό δράσης

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Tocilizumab	Rituximab	Abatacept
Δομή	Ανθρώπινη πρωτεΐνη σύντηξης TNFR	Χιμαιρικό Μονοκλωνικό Αντίσωμα	Μονοκλωνικό Αντίσωμα	Μονοκλωνικό Αντίσωμα	Μονοκλωνικό Αντίσωμα Κλάσμα Fab	Μονοκλωνικό Αντίσωμα	Χιμαιρικό Μονοκλωνικό Αντίσωμα	Ανθρώπινη πρωτεΐνη σύντηξης CTLA-4
Έτος Κυκλοφορίας ΕΕ - ΡΑ	2000	2000	2003	2009	2009	2009	2006	2007
Στόχος σύνδεσης	TNF	TNF	TNF	TNF	TNF	IL6R	CD20	CD80/86
Χρ.ημιζωής	2,9 ημέρες	8-9,5 ημέρες	14 ημέρες	12±3 ημέρες	14 ημέρες	8-14 ημέρες	20,8 ημέρες	13,1 ημέρες
Αντι – αντισώματα (Εξουδετερωτικά)	OXI	ΝΑΙ *2	ΝΑΙ *2	ΝΑΙ <sup>1,2</sup>	ΝΑΙ *2	ΝΑΙ <sup>1,3</sup>	OXI <sup>4</sup>	ΝΑΙ <sup>1</sup>

\*Παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων έχει συσχετιστεί με μειωμένη ανταπόκριση

<sup>1</sup>Ο μικρός αριθμός ασθενών περιορίζει την συσχετιστεί με την ανταπόκριση

<sup>2</sup>Συνδυασμό με MTX μειώνει την εμφάνιση εξουδετερωτικών αντισωμάτων

<sup>3</sup>Δεν έχει μακροχρόνια δεδομένα

<sup>4</sup>Παρουσία HACA/HACA μπορεί να αυξήσει της αλλεργικές αντιδράσεις με την έγχυση άλλων αντισωμάτων η rituximab

---

Ευχαριστώ

