



**«Η πολυετής εμπειρία με την Ετανερσέπτη και η συμβολή
της στην αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς
Αρθρίτιδας»**



Επιβίωση του φαρμάκου, μακροχρόνια αποτελέσματα,
real word data.

Ρόδος, 4 Ιουνίου 2017



**Ιωάννης Καλλιτσάκης
Ρευματολόγος**

Σύγκρουση συμφερόντων

Αμοιβή ομιλητού για την παρουσίαση από την Pfizer

MSD

ROCHE

NOVARTIS

SPECIFAR

BMS

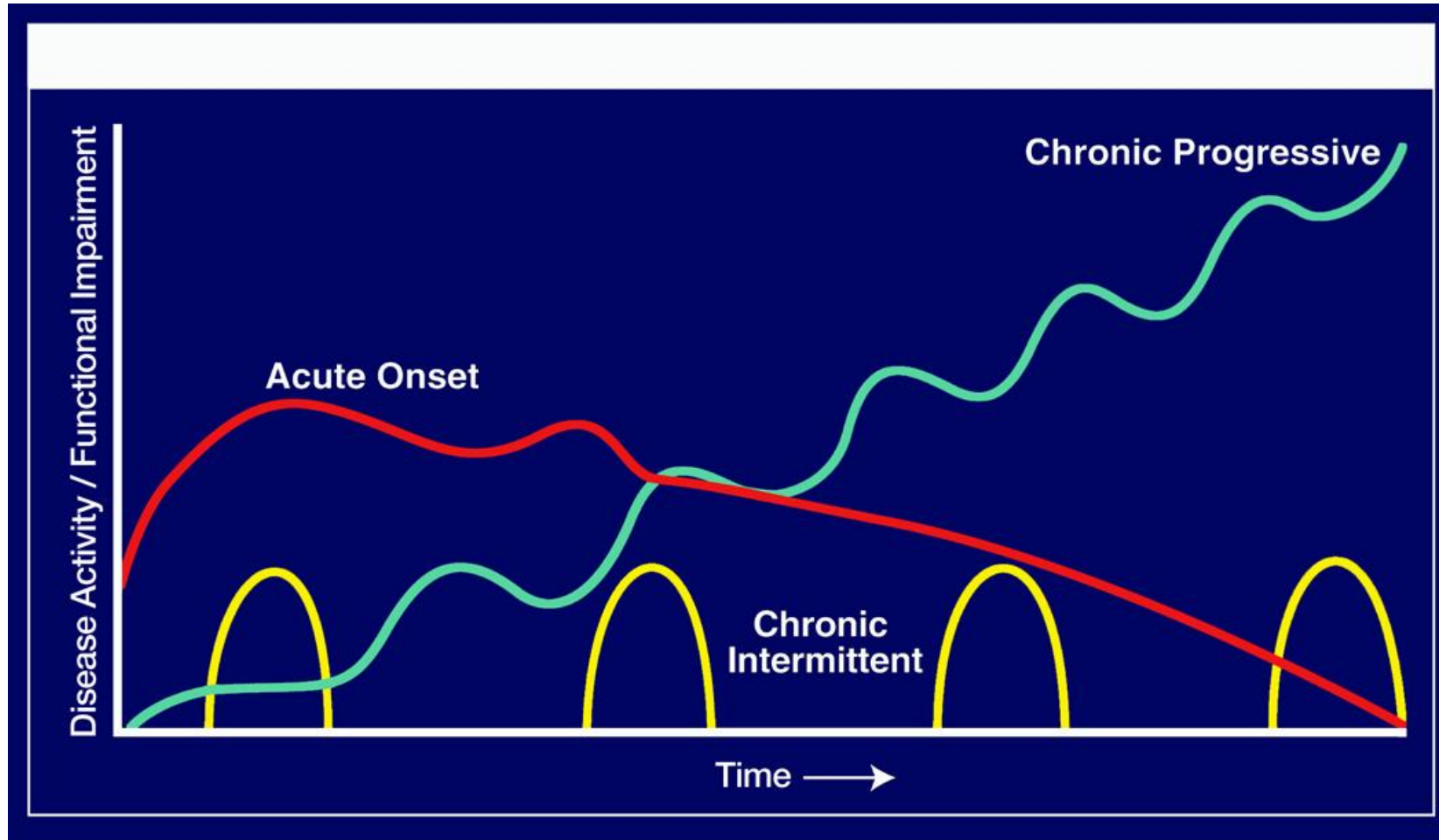
Οι απόψεις που εκφράζονται σε αυτή την παρουσίαση ανήκουν στον ομιλητή και δεν εκφράζουν απαραίτητα τις απόψεις της εταιρείας.

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέσθε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Περίγραμμα ομιλίας

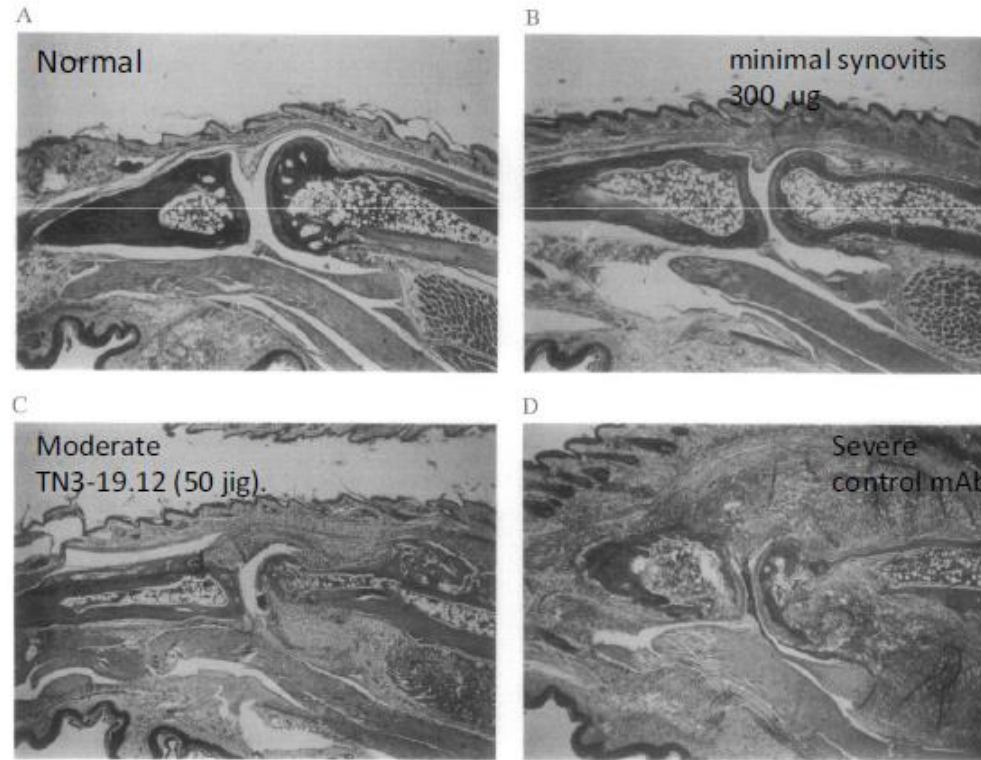
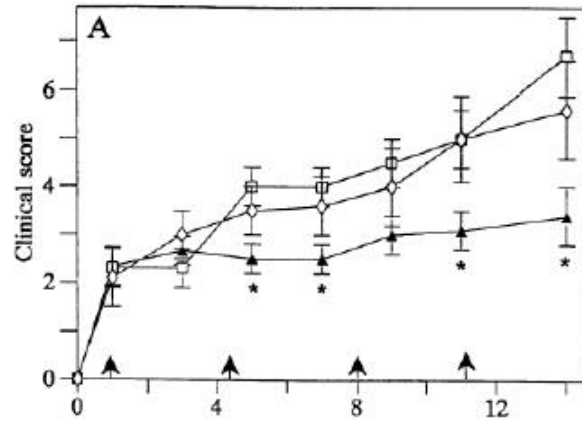
- Ασφάλεια των anti-TNF παραγόντων.
 - Τι γνωρίζουμε από τη βιβλιογραφία;
 - Επιβίωση στη θεραπεία.
 - Γιατί είναι σημαντική;
 - Ανοσογονικότητα και αστοχία στην θεραπεία.
 - Αυξάνει ο κίνδυνος για κακοήθεια με τους anti-TNF παράγοντες;
-
- *Τι ισχύει για την Ετανερσέπτη;*
 - *Υπάρχουν real world data ;*

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα-Φυσική ιστορία.

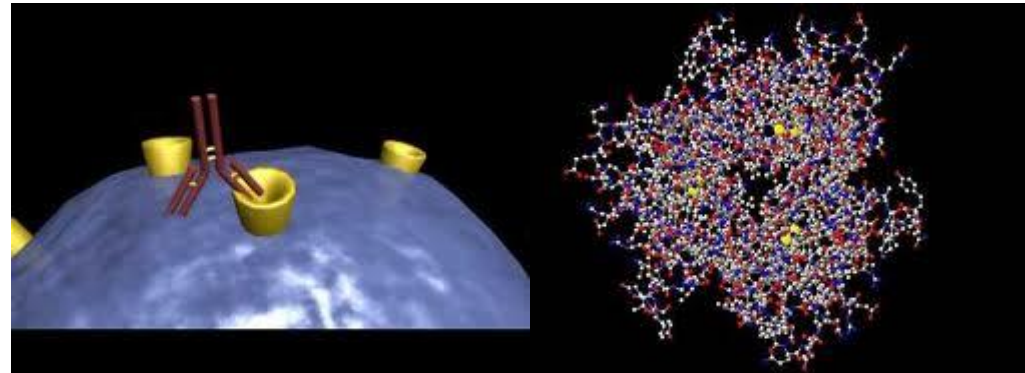
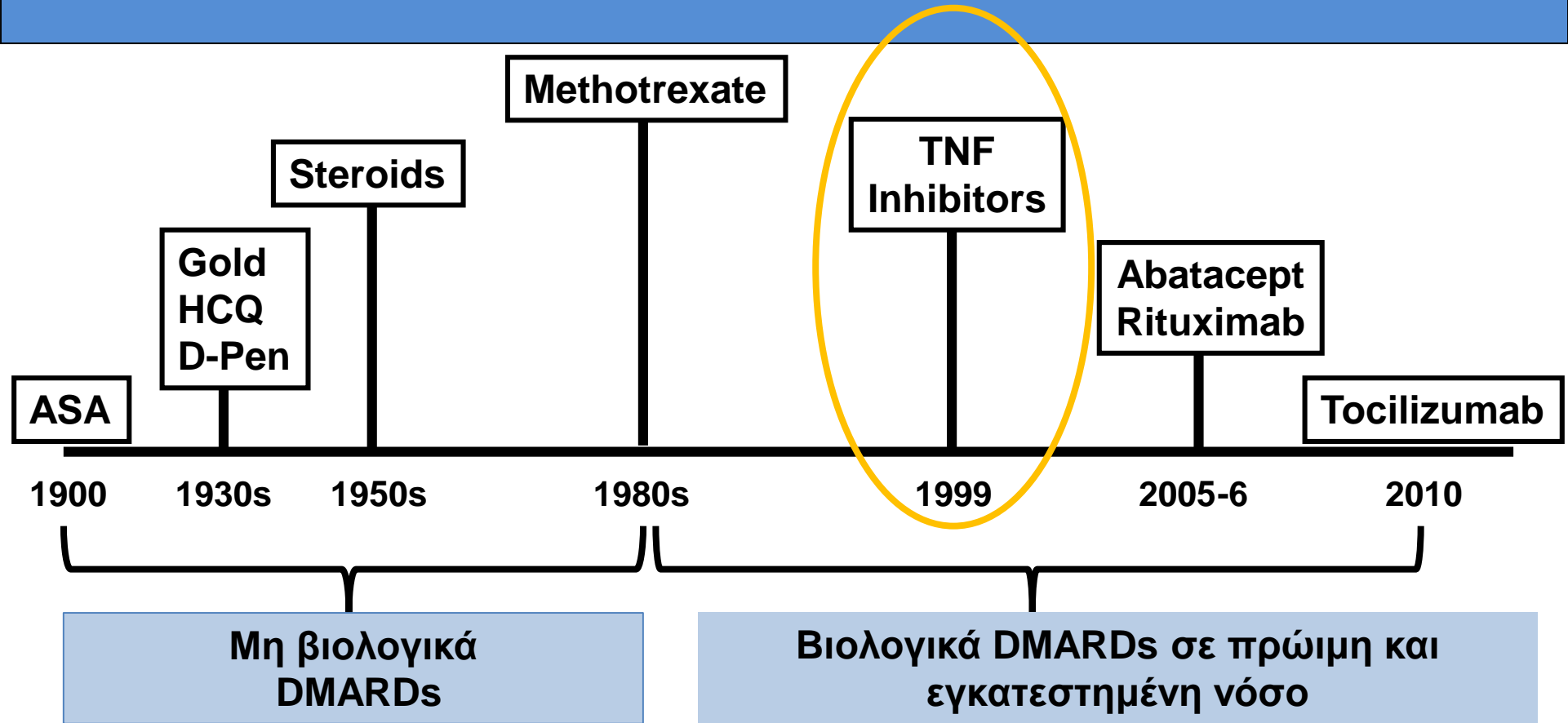


Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis

RICHARD O. WILLIAMS*, MARC FELDMANN, AND RAVINDER N. MAINI



Εξέλιξη θεραπείας ΡΑ



Τί σκεφτόμαστε όταν επιλέγουμε έναν βιολογικό παράγοντα;

- Αποτελεσματικότητα.
- Ασφάλεια.
- Παραμονή στη θεραπεία/Επιβίωση του φαρμάκου !
- Αναστολή της εξέλιξης της νόσου.

Anti-TNF agents:

Currently licenced anti-TNF biologic drugs.

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept	Certolizumab
Structure	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	P75TNFR/Fc fusion protein	PEGylated humanised Fab fragment
Fully human	No	Yes	Yes	Yes	No
Ligand	TNF	TNF	TNF	TNF & LT α 3	TNF
Molecular weight (kDa)	150	150	150	150	95
Half-life (days)	8–10	10–14	12 \pm 3	3	14
Dosing route and frequency	Iv every 8 weeks following loading at weeks 0,2 and 6	Sub-cut every 2 weeks	Sub-cut monthly	Sub-cut weekly	Sub-cut every 2 weeks

Anti-TNF α Παράγοντες : Διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες

Drug	Neutralizes soluble TNF α	Binds transmembrane TNF α	Mediates		
			CDC/ADCC	Apoptosis	PMN death
Etanercept	+++	++	++	+/-	++
Infliximab	++	+++	+++	+++	+++
Adalimumab	++	+++	+++	+++	+++
Certolizumab pegol	+++	+++	-	-	-

Drug	Efficacy in:				
	Rheumatoid arthritis	Crohn's disease	Psoriasis/psoriatic arthritis	Ankylosing spondylitis	Ulcerative colitis
Etanercept	+	-	+/+	+	-
Infliximab	+	+	+/+	+	(+)
Adalimumab	+	+	(+)/+	+	(+)
Certolizumab pegol	(+)	NS	(+)/(+)	+	NS

Anti-TNF α /PA/Λοιμώξεις :

Meta-analysis

- Μετα-ανάλυση 18 RCT (8808 pat, 7846 years follow-up)
Περιορισμός: Μικρή διάρκεια παρακολούθησης (mean follow-up: 307 days anti-TNF & 285 PCB),

Conclusion: we did not identify an increased risk of serious adverse events with recommended doses.

Rates of adverse events in placebo and recommended dose anti-TNF groups of randomised controlled trials in RA

Outcome	(controlled and uncontrolled portions of trial)		Simple pooled RR (95% CI)
	Placebo	Biological	
Death	5.2	5.9	1.13 (0.57 to 2.27)
Serious adverse event	177.0	177.4	1.00 (0.87 to 1.16)
Serious infection	34.0	36.7	1.08 (0.81 to 1.43)

Anti-TNF α /PA/Λοιμώξεις :

Registries

- Αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων ($\times 1,5-3$) σε ασθενείς υπό anti-TNF.
- Διόρθωση για άλλους παράγοντες μειώνει τον κίνδυνο ($\times 2$)

- 601 DMARD
- 512 etanercept, 346 infliximab, and 70 anakinra.

Frequency of adverse events in the study patients and controls

	Etanercept	Infliximab	Control	<i>P</i>
Serious adverse events				
Lower respiratory tract infections, total	1.86 (1.0–3.6)	3.38 (1.9–6.1)	0.70 (0.2–1.8)	0.014
Bacterial skin and subcutaneous tissue infections	1.45 (0.7–3.0)	1.23 (0.3–3.1)	0.35 (0.04–1.3)	0.12
Skin and subcutaneous tissue infections, total	2.07 (1.1–3.9)	1.84 (0.8–4.1)	0.70 (0.2–1.8)	0.12
Bone and joint infections	1.03 (0.4–2.5)	0.31 (0.01–1.7)	0.18 (0.004–1.0)	0.14
Other	1.45 (0.7–3.0)	0.61 (0.1–2.2)	0.70 (0.2–1.8)	0.51
Total	6.42 (4.5–9.1)	6.15 (4.0–9.5)	2.28 (1.3–3.9)	0.0016

“Patients with RA treated with TNF- α antagonists are at higher risk for hospitalization for infection than those treated with other DMARDs.

Prednisone use is also a risk factor for hospitalization for infection”.

Retrospective cohort study

Multivariable-Adjusted, Independent Predictors of Hospitalization for InfectionSM

	Never Hospitalized for Infection	Hospitalized ≥ 1 for Infection	Hazard Ratio	95% CI
Medications [†]				
Prednisone use (%)	10,826 (56.0)	1199 (81.8)	2.14	1.88–2.43
Group 1 HCQ, SSA, Gold, D-Pen	11,253 (58.2)	519 (35.4)	1.0	Referent
Group 2 MTX, Lef, AZA, CycA, Anakinra, CYC	12,590 (65.1)	774 (52.8)	1.08	0.95–1.24
Group 3 Ada, Etan, Inf	3567 (18.4)	229 (15.6)	1.24	1.02–1.50
Within TNF- α antagonist use comparisons				
Etanercept	2464 (69.1)	135 (58.9)	1.0	Referent
Infliximab	771 (21.6)	60 (26.2)	1.51	1.14–2.00
Adalimumab	1217 (34.1)	39 (17.0)	0.95	0.68–1.33

Anti-TNF & μετεγχειρητικές λοιμώξεις:

Retrospective studies with conflicting results

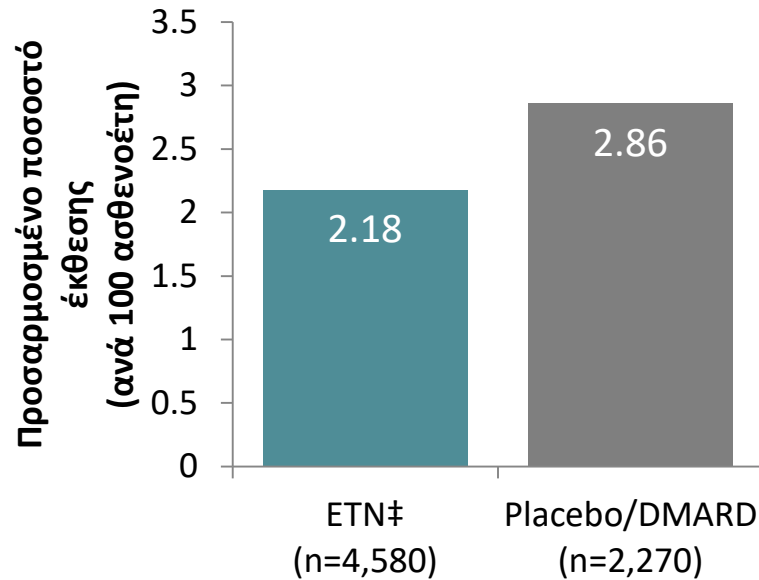
Although not always statistically significant, rate of infection in anti-TNF is higher

- ..Προτείνεται διακοπή τους X 3-5 half lives και έναρξη με την επούλωση (10-14 ημέρες)
 - Infliximab: 4-8 weeks
 - Adalimumab: 4-6 weeks
 - Etanercept: 2 wks
- Κόστος/ ωφέλεια:
 - Κίνδυνος έξαρσης 1/ 13 με σκοπό την πρόληψη 1 λοίμωξης

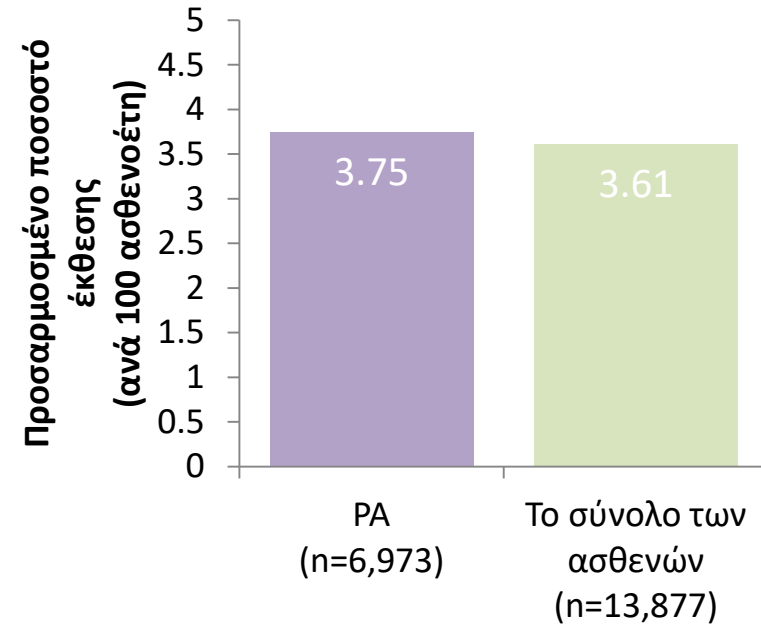
Ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων με Etanercept

Ανασκόπηση κλινικών μελετών

Ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων στις ελεγχόμενες διπλές-τυφλές μελέτες – όλες οι ενδείξεις¹



Ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων σε όλες τις μελέτες



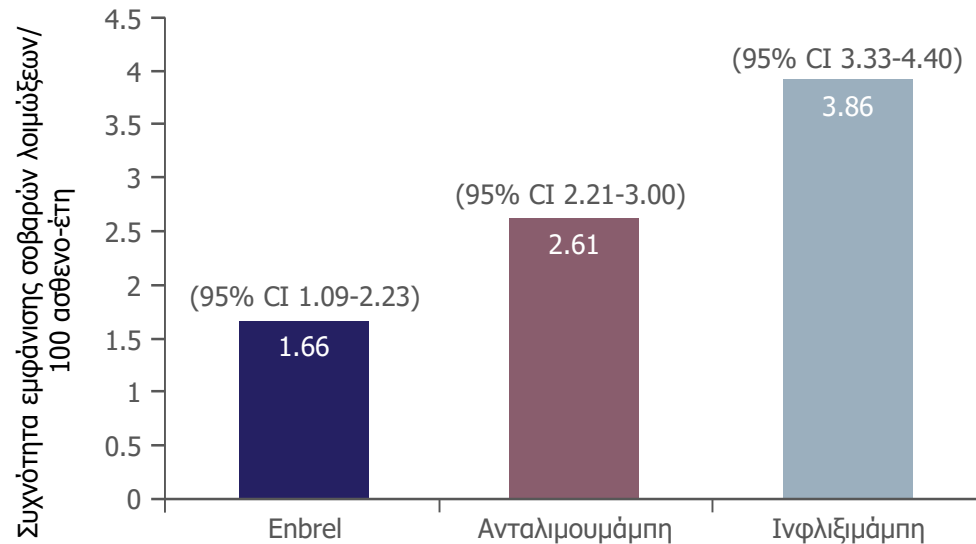
[‡]Το etanercept σε ελεγχόμενες διπλές-τυφλές μελέτες εντός ενδείξεων.

Οι λοιμώξεις αποτελούν τις πιο συχνές ΑΕς σχετιζόμενες με αντι-TNF θεραπείες. Τα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων με ETN είναι παρόμοια με το φάρμακο-έλεγχο σε κλινικές μελέτες εντός ενδείξεων

Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry

Sanne A A van Dartel, Jaap Fransen, Wietske Kievit, et al.

Ann Rheum Dis 2013 72: 895-900 originally published online August 11, 2012



Πληθυσμός ασθενών: n=2356.

Προσαρμογή από van Dartel SA, et al. 2013.

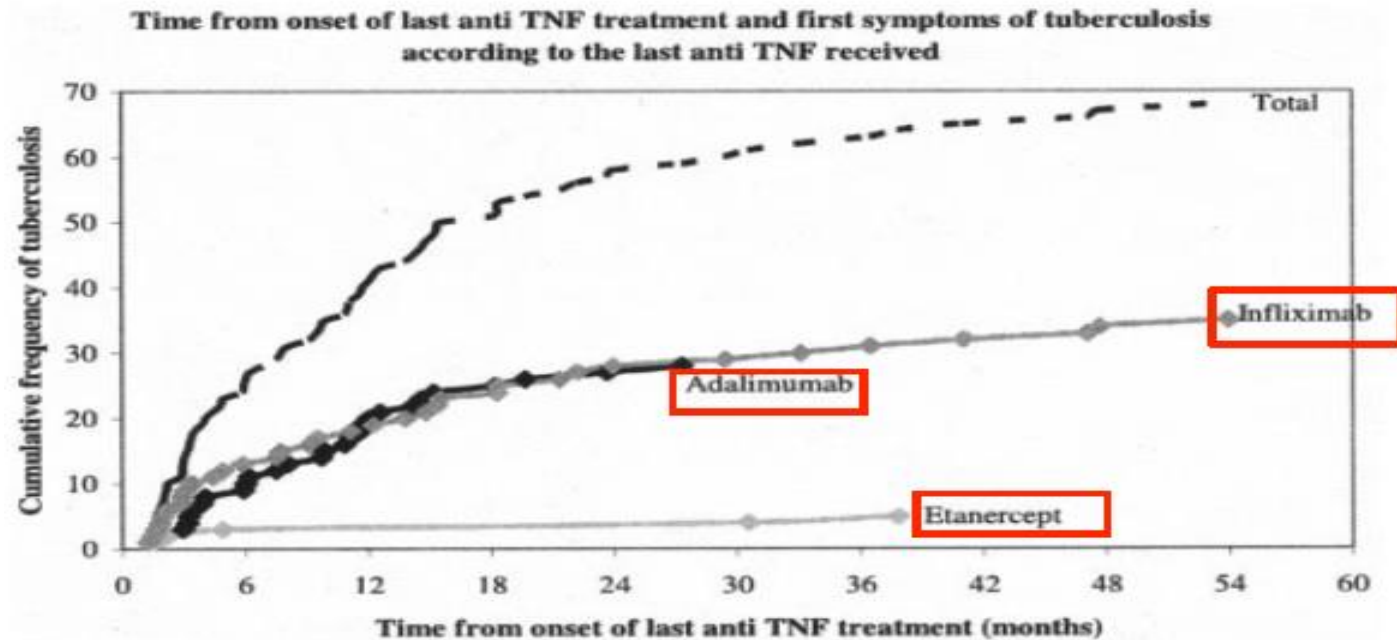
Μη προσαρμοσμένη συχνότητα εμφάνισης της πρώτης σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς με ΡΑ ανά 100 ασθενο-έτη. Ασθενο-έτη έκθεσης ανά αντι-TNF, ανταλιμουμάμπη: 1648,4 έτη, ινφλιξιμάμπη: 1319 έτη, Enbrel: 1866,83 χρόνια.

Αντί-TNF & Λοιμώξεις: Κύρια σημεία

- Ασθενείς υπό αντι-TNF έχουν αυξημένο κίνδυνο (X 1.5-2) για σοβαρές λοιμώξεις
- Μέρος του κινδύνου (>30%) οφείλεται στα χαρακτηριστικά των ασθενών
- Σημαντική συσχέτιση λοιμώξεων με στεροειδή
- Μάλλον μεγαλύτερος ο κίνδυνος με infliximab
- Προδιάθεση για λοιμώξεις:
 - Πνεύμονα, μαλακών μορίων, αρθρώσεων
- Μεγαλύτερος ο κίνδυνος τους πρώτους ≈ 6-12 μήνες αγωγής

Anti-TNF παράγοντες και ΤΒc

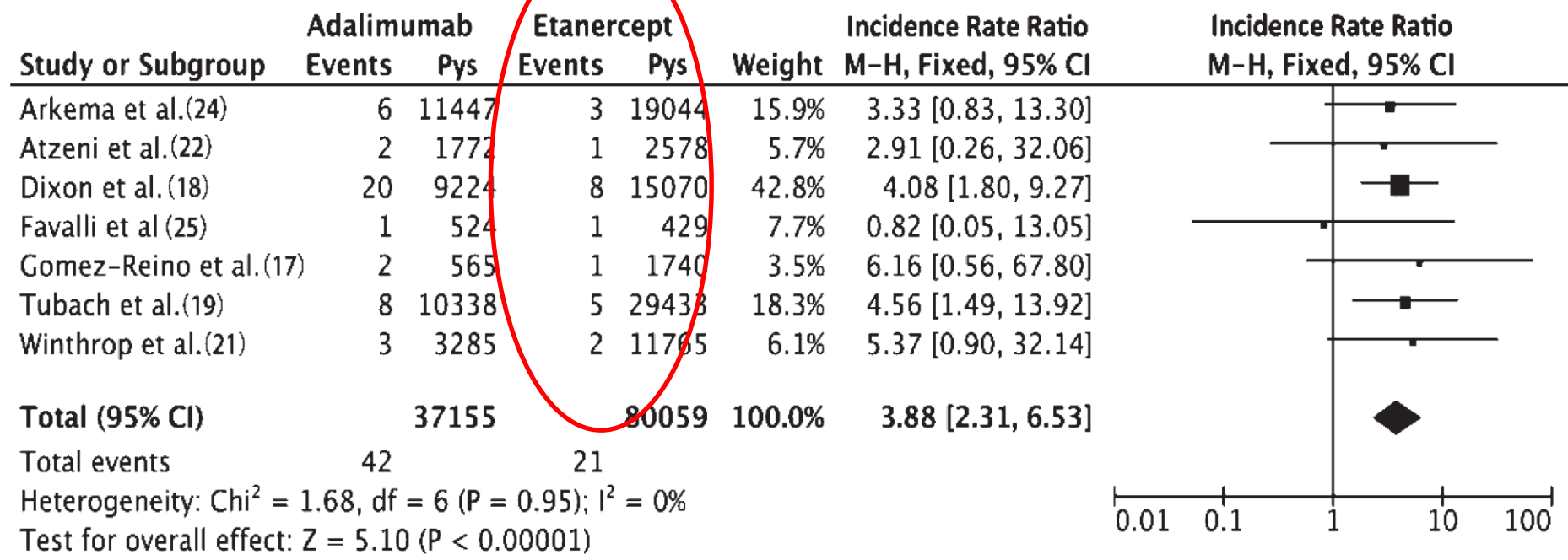
- Αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης ενώ λιγότερες είναι οι περιπτώσεις νέας λοίμωξης
- Συχνά εξωπνευμονική, διάσπαρτη, άτυπες εκδηλώσεις



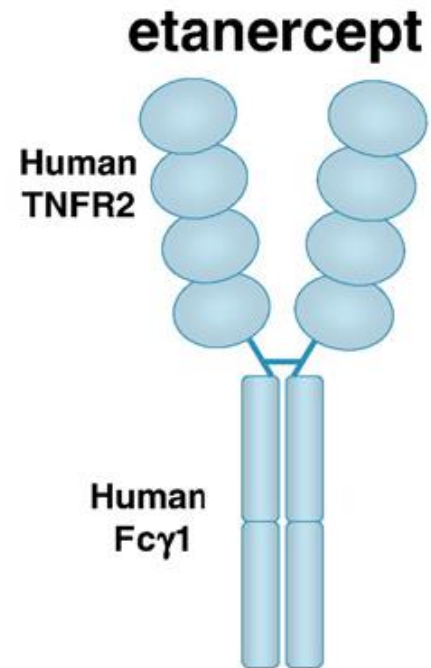
The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry / Cohort Studies

Final inclusion: 50 RCTs, 13 registry and cohort studies.

- Αυξημένος κίνδυνος Φυματίωσης με τους anti-TNF .
- Μειωμένος σχετικός κίνδυνος όταν χορηγείται Ετανερσέπτη.
- Ο προληπτικός έλεγχος και η χρήση αγωγής για λανθάνουσα φυματίωση μειώνει ως 65% τον κίνδυνο.

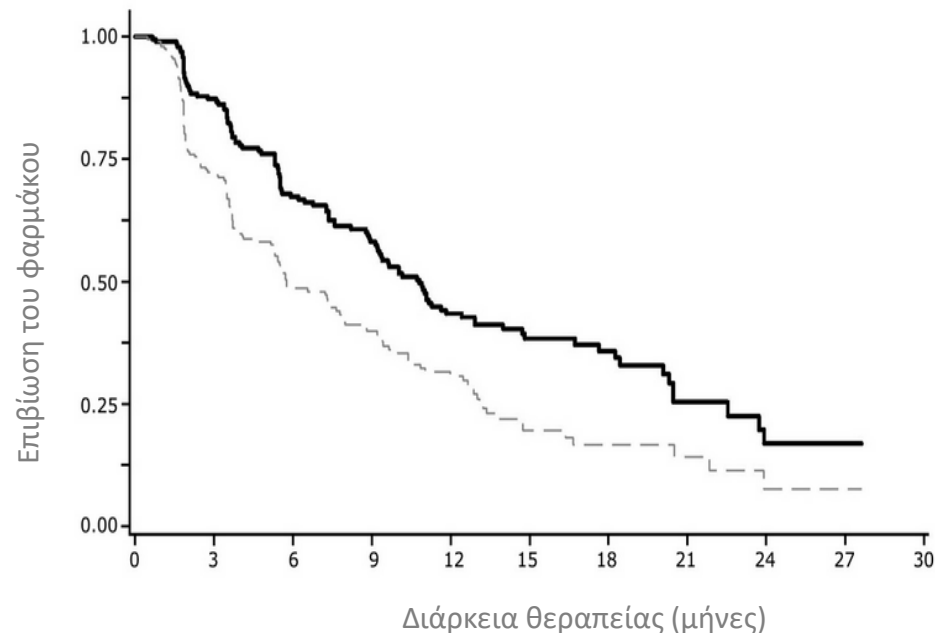


Επιβίωση του φαρμάκου Real world data



Η παραμονή στη θεραπεία εκφράζεται ως επιβίωση του φαρμάκου (drug survival)

- Επιβίωση του φαρμάκου μετρά το χρόνο που ένας ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει την ίδια θεραπεία
- Απεικονίζεται με καμπύλες Kaplan-Meier



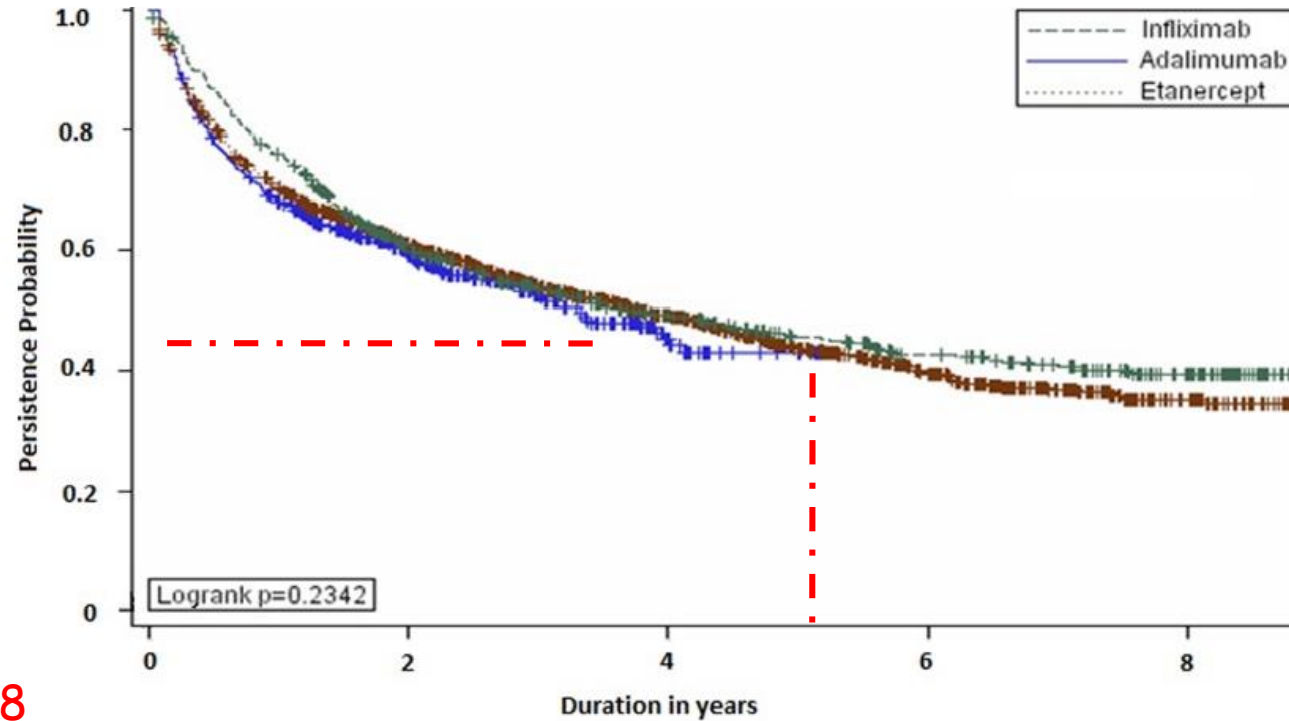
Γιατί μας ενδιαφέρει η παραμονή στη θεραπεία;

- Οι ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία συγκριτικά με αυτούς που δεν παρέμειναν είχαν*
 - Μεγαλύτερη βελτίωση στην ενεργότητα της νόσου ⇨ καλύτερη έκβαση
 - Υψηλότερα ποσοστά ύφεσης
 - Μικρότερη πρόοδο της νόσου
 - Μεγαλύτερη βελτίωση στη λειτουργικότητά τους
 - Καλύτερη ποιότητα ζωής

Comparative Persistence of the TNF Antagonists in Rheumatoid Arthritis – A Population-Based Cohort Study



Anat Fisher^{1,2*}, Ken Bassett^{1,2,3}, James M. Wright^{1,2,4}, M. Alan Brookhart⁵, Hugh Freeman⁴, Colin R. Dormuth^{1,2}



2001-2008
N=2933

	Number of patients	Events	Censored	Median survival (95% confidence interval)
Infiximab	620	53% (328)	47% (292)	3.68 (2.88-4.95)
Adalimumab	474	46% (219)	54% (255)	3.33 (2.63-4.10)
Etanercept	1829	52% (960)	48% (869)	3.78 (3.31-4.32)

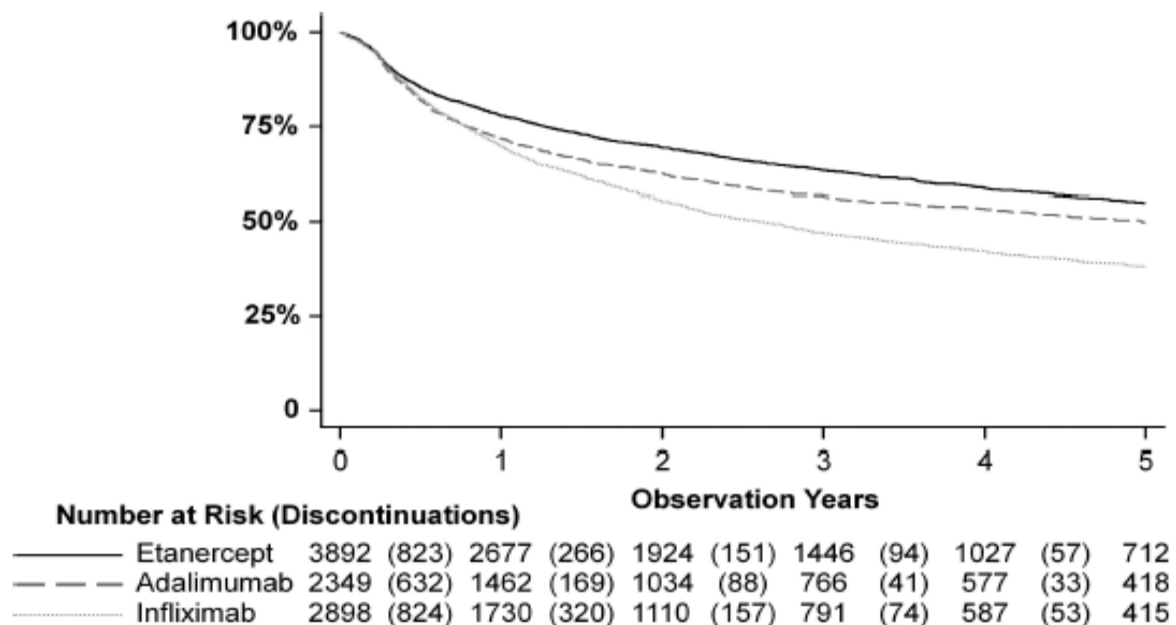
Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab

ARTIS Study group/SWE

2003-2011

❖ 9139 RA pts

❖ 5-years follow up



3782 discontinued

51% inefficacy, 36% adverse events

- At the end of the 5-year follow-up
- **38% of infliximab, 50% of adalimumab and 55% of etanercept** initiators remained on their first drug.

Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis

Kalle J. Aaltonen¹, Liisa M. Virkki², Antti Malmivaara³, Yrjö T. Konttinen^{2,4*}, Dan C. Nordström⁵, Marja Blom⁶

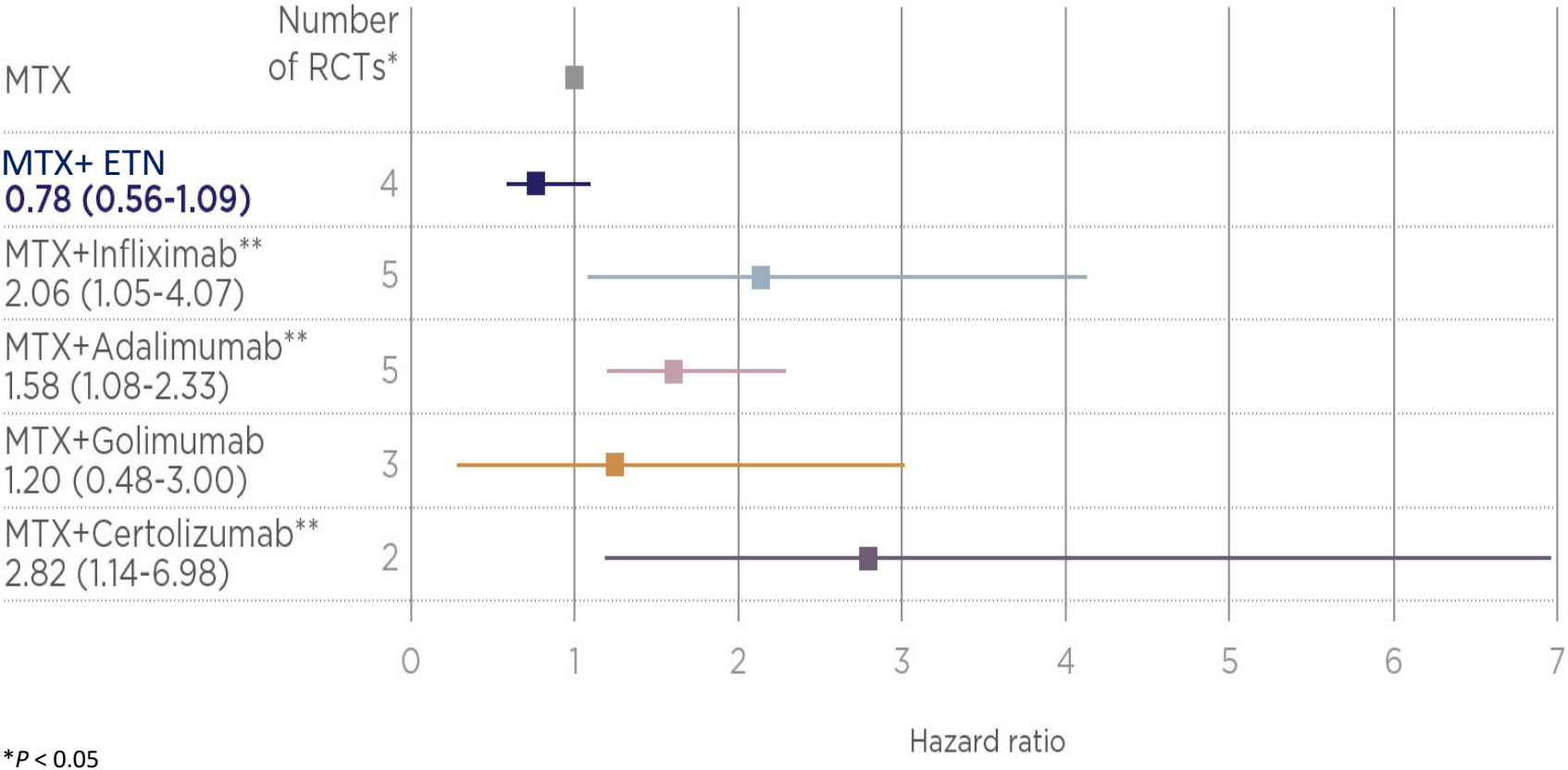
26 RCT

- Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της νόσου.
- Υπεροχή του etanercept στις αναλύσεις για την ασφαλέστερη θεραπεία.

	Discontinuation due to adverse event	All adverse events	Serious adverse events	All infections	Serious infections	Injection or infusion reactions
TNF-blocker vs. control						
Infliximab	3.22 (1.76–5.91) ⁴	1.02 (0.93–1.13) ²	1.01 (0.70–1.47) ⁴	1.51 (0.92–2.47) ³	1.45 (0.63–3.35) ³	1.76 (1.03–3.03) ³
Etanercept	0.71 (0.54–0.92)⁷	1.02 (0.97–1.07) ¹	0.90 (0.68–1.20) ³	0.88 (0.65–1.20) ²	0.87 (0.48–1.58) ³	4.46 (3.13–6.36)⁵
Adalimumab	1.59 (1.13–2.23) ⁸	1.04 (0.94–1.15) ⁴	1.03 (0.71–1.49) ⁵	1.34 (0.93–1.94) ⁴	2.89 (0.68–12.36) ⁴	3.08 (0.94–10.13) ⁷
Golimumab	0.98 (0.46–2.08) ³	1.05 (0.97–1.13) ³	1.24 (0.57–2.73) ³	1.03 (0.74–1.44) ³	1.41 (0.53–3.72) ³	2.20 (1.15–4.19) ³
Certolizumab	2.72 (1.23–6.01) ³	1.15 (0.89–1.48) ²	2.24 (1.38–3.63) ³	0.62 (0.37–1.22) ¹	6.11 (0.78–47.93) ²	1.53 (0.15–15.28) ³
Combined	1.26 (0.93–1.71) ²⁴	1.04 (1.00–1.09) ¹⁴	1.10 (0.91–1.34) ¹⁸	1.10 (0.89–1.36) ¹³	1.40 (0.93–2.10) ¹⁵	2.46 (1.63–3.70) ²¹
TNF-blocker + MTX vs. MTX						
Infliximab	2.06 (1.05–4.07) ⁵	1.02 (0.93–1.13) ²	1.04 (0.65–1.66) ⁴	1.23 (0.94–1.61) ³	1.45 (0.63–3.35) ³	1.76 (1.03–3.03) ³
Etanercept	0.78 (0.56–1.09)⁴	0.99 (0.94–1.03) ²	0.85 (0.62–1.16) ³	0.97 (0.78–1.20) ²	0.71 (0.37–1.36) ³	4.44 (1.81–10.86)⁴
Adalimumab	1.58 (1.08–2.33) ¹	1.02 (0.99–1.06) ³	1.23 (0.49–3.10) ²	1.20 (0.85–1.71) ³	2.37 (0.38–14.91) ³	1.04 (0.51–2.11) ⁴
Golimumab	1.20 (0.48–3.00) ³	1.08 (1.00–1.18) ³	1.45 (0.66–3.16) ³	0.99 (0.79–1.24) ³	1.59 (0.60–4.26) ³	2.15 (1.11–4.15) ³
Certolizumab	2.82 (1.14–6.98) ²	1.01 (0.84–1.22) ¹	2.18 (1.30–3.67) ²	1.19 (0.82–1.73) ¹	7.38 (0.44–122.91) ¹	5.31 (0.72–39.41) ²
Combined	1.37 (1.01–1.87) ¹⁹	1.02 (0.99–1.04) ¹¹	1.14 (0.89–1.47) ¹⁴	1.08 (0.97–1.20) ¹²	1.28 (0.81–2.04) ¹³	2.08 (1.40–3.10) ¹⁶

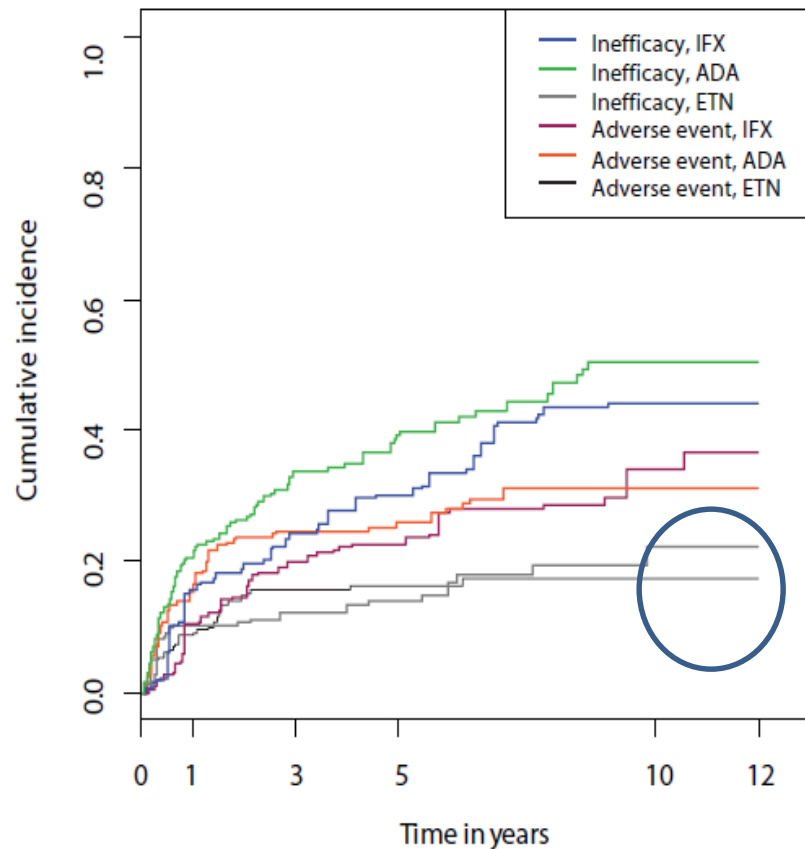
Μετα-ανάλυση: Καμία σημαντική διαφορά κατά τη διακοπή λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος μεταξύ του Etanercept και της MTX

Μετανάλυση που συγκρίνει την ασφάλεια από τον συνδυασμό MTX + αντι-TNFs vs μόνο Μεθοτρεξάτη.



Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry

ENNIO GIULIO FAVALLI,¹ FRANCESCA PREGNOLATO,² MARTINA BIGGIOGGERO,³ ANDREA BECCIOLINI,¹ ALESSANDRA EMILIANA PENATTI,³ ANTONIO MARCHESONI,¹ AND PIER LUIGI MERONI⁴



- ✓ Πιθανότητα 23,4 % παραμονής στον πρώτο anti-TNF στα 12 έτη.
- ✓ Η ετανερσέπτη υπερέχει σε βραχυ- και μακροπρόθεσμη επιβίωση συγκριτικά με τα μονοκλωνικά αντισώματα.
- ✓ Η συχνότητα διακοπής λόγω δευτερογενούς αστοχίας ήταν σταθερή από τα 3 ως και τα 12 έτη για το ETN και σταδιακά αυξητική για ADL/INF.
- ✓ Ο συνδιασμός με MTX αυξάνει την επιβίωση της θεραπείας για ETN/ADL.

Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers

16 European countries
13 Registries

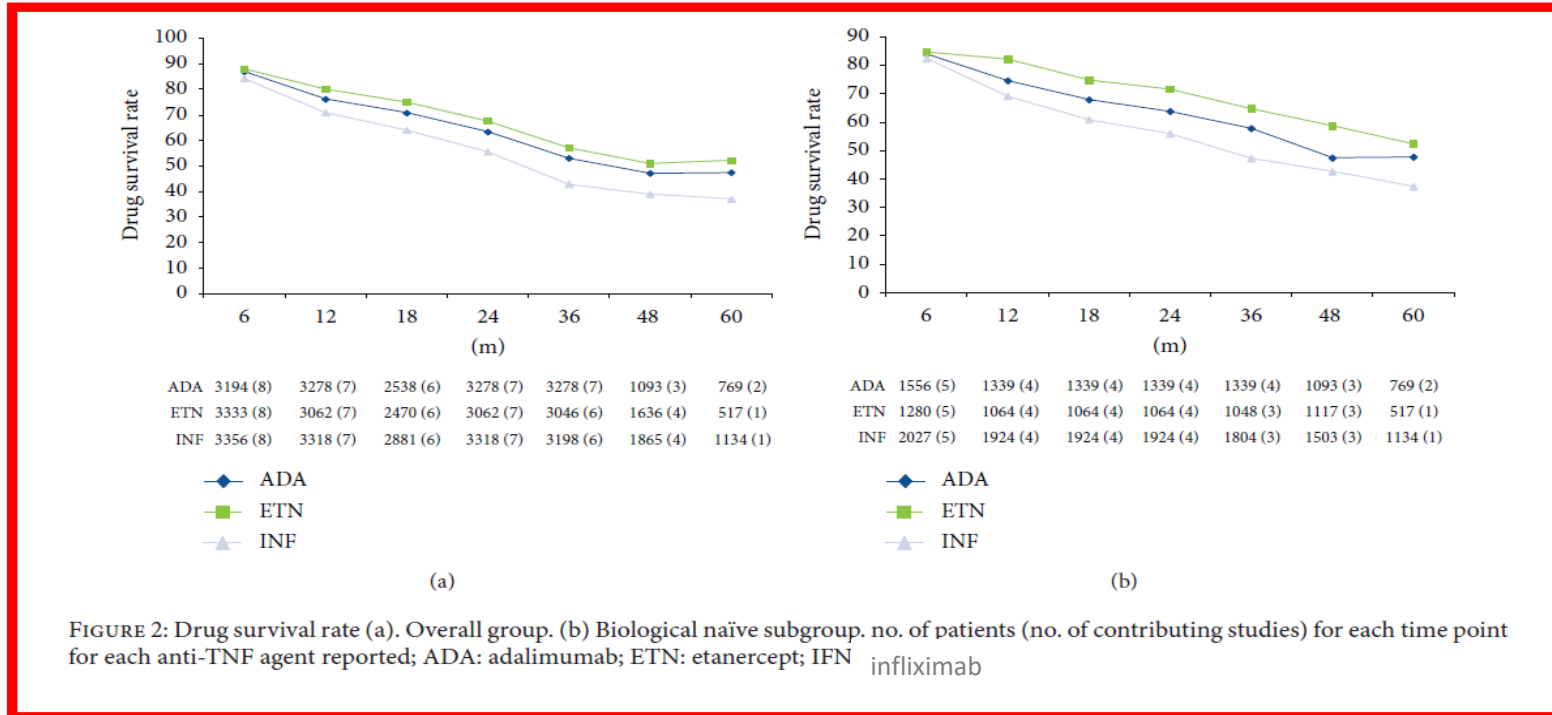
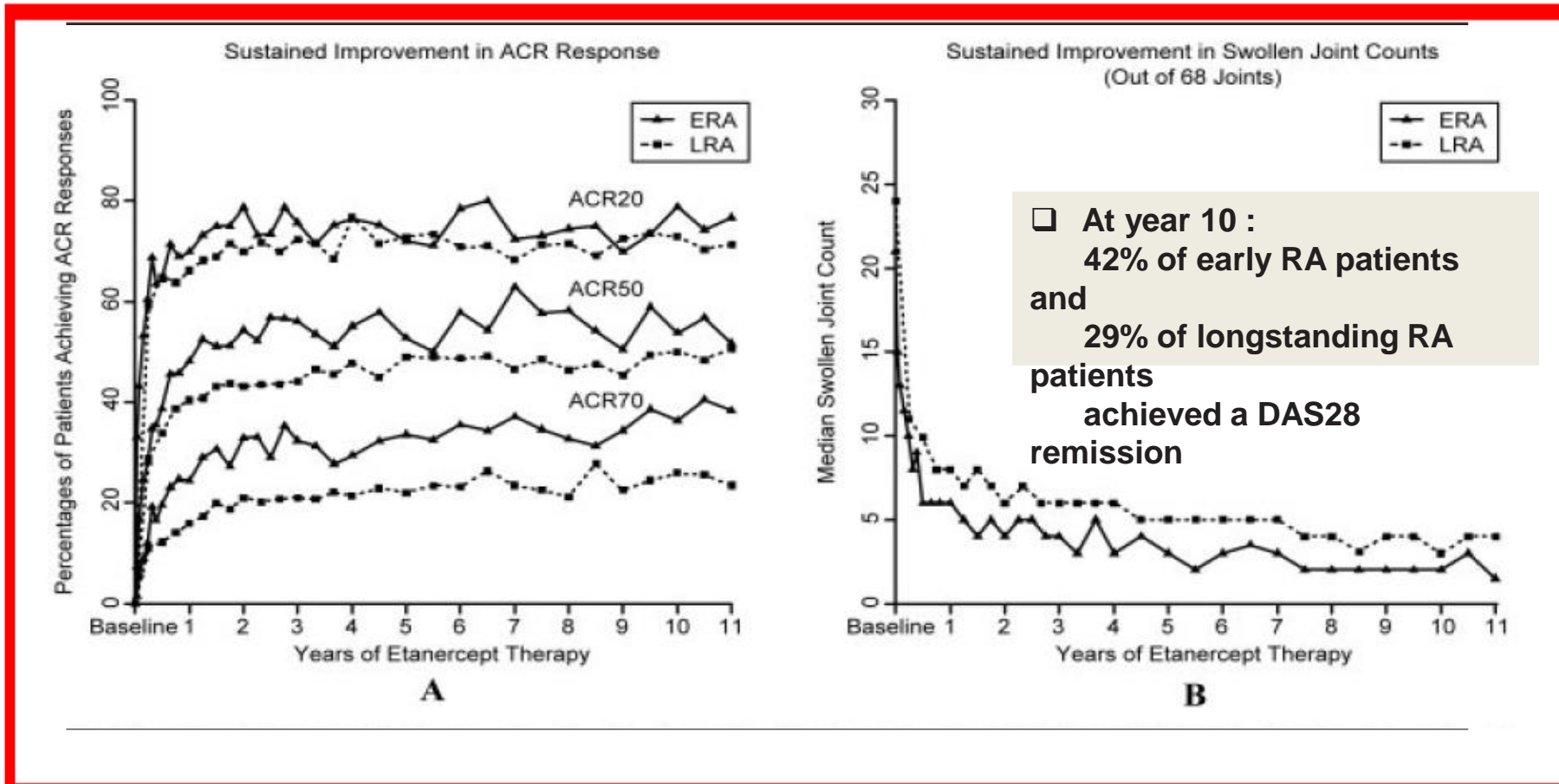


FIGURE 2: Drug survival rate (a). Overall group. (b) Biological naïve subgroup. no. of patients (no. of contributing studies) for each time point for each anti-TNF agent reported; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; INF: infliximab

- Pooled drug survival rates after 60 months follow-up were :
 - ✓ 37% (infliximab), 48% (adalimumab), and 52% (etanercept).

Safety and Efficacy of Etanercept Beyond 10 Years of Therapy in North American Patients With Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis



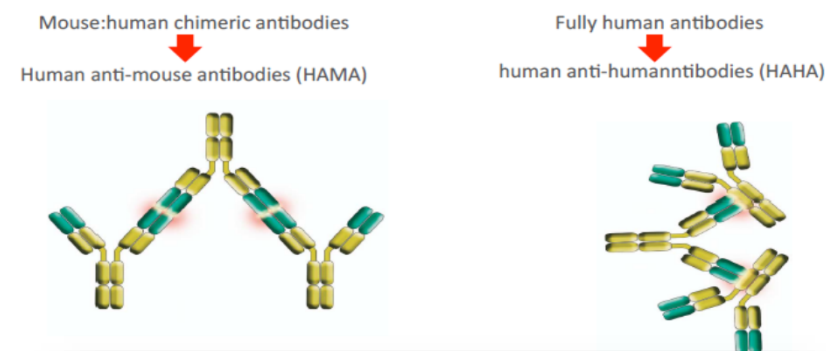
Συχνότητα εμφάνισης ADAbs: SmPCs

■ Οι ΠΧΠ όλων των βιολογικών παραγόντων αναφέρουν την ανάπτυξη αντισωμάτων στο σχετικό βιολογικό*

◆ Infliximab: ¹	3.3–28%
◆ Adalimumab: ²	0.6–25.6%
◆ Golimumab: ³	3–8%
◆ Certolizumab pegol: ⁴	4,4-11,7%
◆ Abatacept: ⁵	4,8-5,5%
◆ Tocilizumab: ⁶	1.6%
◆ Rituximab: ⁷	12,7% HACA
◆ Anakinra: ⁸	3%
◆ Ustekinumab : ⁹	8%
◆ Etanercept:¹⁰	2–9.7%

*Lowest and highest incidence rate as reported in the SmPCs, independent of disease area, dose used, assay used, type of antibody assessed, co-treatments etc. For complete information please refer to the respective SmPC ADAbs, anti-drug antibodies; HACA, human anti-chimeric antibodies; SmPC, summary of product characteristics

Immunogenicity of anti-TNF agents HAMA-HAHA



“Antibodies to etanercept have been detected in the sera of some subjects treated with etanercept. These antibodies have all been non-neutralising and are generally transient. There appears to be no correlation between antibody development and clinical response or adverse events”

1. Remicade EU SmPC; 2. Humira EU SmPC; 3. Simponi EU SmPC.

4. Cimzia SmPC; 5. Orencia EU SmPC.

6. Acemtra EU SmPC; 7. MabThera EU SmPC. 8. Anakinra EU SmPC; 9. Ustekinumab EU SmPC

10. Enbrel EU SmPC.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων ή τον τρόπο με τον οποίο ένας ασθενής ανταποκρίνεται σε μία θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Η παρουσία ή η απουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων είναι ένας από τους παράγοντες αυτούς και δεν επιτρέπει κάποιο συμπέρασμα για τη συνολική αποτελεσματικότητα ή ασφάλεια του φαρμάκου. Επίσης, η εμφάνιση των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της συγχορήγησης ανοσοκατασταλτικών όπως η MTX.

The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis

1RCT , 16 observational studies

- **856pts (540 w/RA)**
- Ανιχνεύσιμα ADA : Ως και 80% μεταβολή του θεραπευτικού αποτελέσματος.
 - Χωρίς μεταβολή των ADA στην αλλαγή δόσης του παράγοντα.
- Μη ανιχνεύσιμα/ή χαμηλοί τίτλοι anti-ETN Abs (ELISA/RIA) έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής. (3 μελέτες/332 ασθενείς με RA).
 - Παράγοντας παραμονής στη θεραπεία συγκριτικά με ADA/INF.
- Ανοσοτροποποιητικά (κυρίως MTX) μειώνουν ως και 47 % την εμφάνιση ADA.

Garcês S, et al. Ann Rheum Dis 2013

The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study

ADA were detected in ADL- and IFX-treated but not ETN-treated patients. Patients without ADA generally showed numerically better clinical outcomes than those with ADA.

595 patients
 ETN: n = 200;
 ADL: n = 199;
 IFX: n = 196)

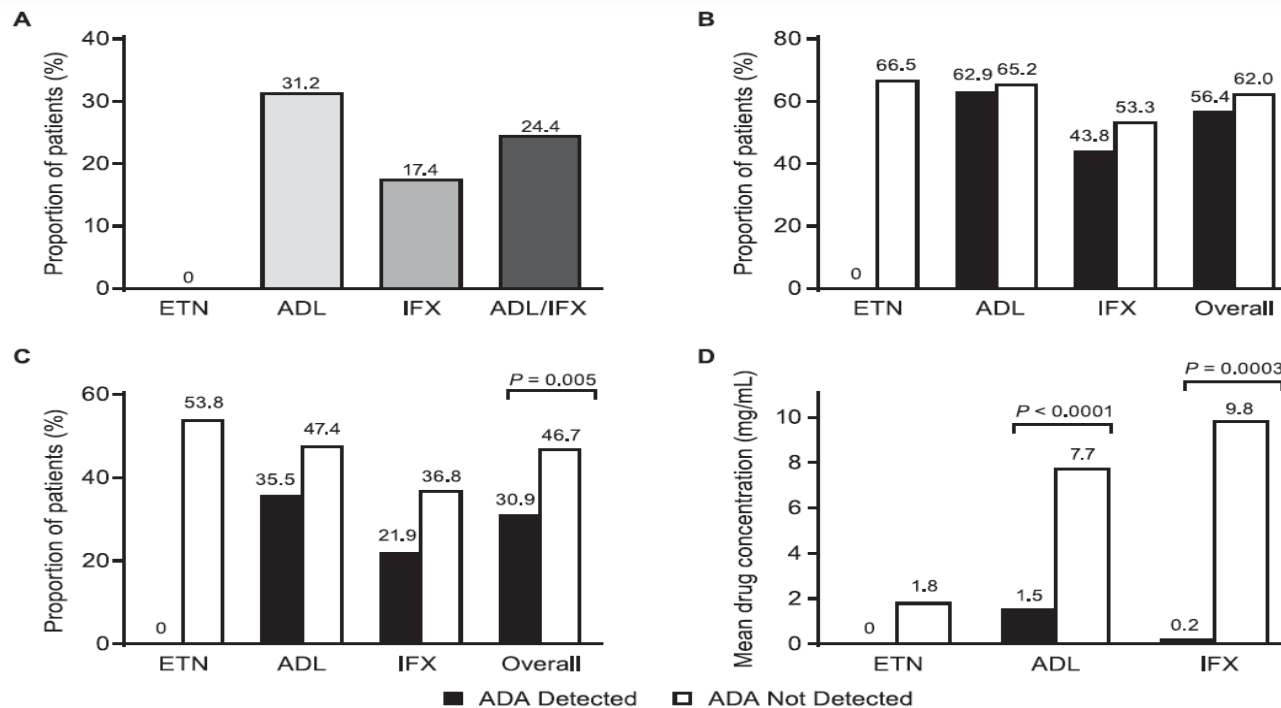


Fig 3. Proportion of patients (A) with ADA by treatment, (B) achieving LDA by treatment and ADA status, (C) achieving remission by treatment and ADA status, and (D) mean drug concentration by treatment. ADA = antidrug antibodies; LDA = low disease activity; ETN = etanercept; ADL = adalimumab; IFX = infliximab.

Ποιός είναι τελικά ο κίνδυνος για κακοήθεια ,στη χρήση των anti-TNFα ;

Cancer Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapies

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 11, November 2009, pp 3180

Table 5. Relative risk of a first primary cancer in Swedish patients with RA receiving anti-TNF α therapy as compared with a national Swedish cohort of unselected, biologics-naive contemporary patients with RA*

	RR (95% CI) and number of events, by first anti-TNF α agent received				P†	All first anti-TNF α therapy as a single class (n = 6,364)
	First etanercept (n = 2,216)	First infliximab (n = 3,249)	First adalimumab (n = 899)			
Overall	0.78 (0.61–1.00); 70	1.09 (0.91–1.30); 144	1.32 (0.87–1.98); 26	0.034	1.00 (0.86–1.15); 240	
Time since start of anti-TNF α						
<1 year	0.43 (0.22–0.84); 10	1.23 (0.85–1.77); 31	1.91 (1.11–3.31); 15	0.0027	1.03 (0.78–1.36); 56	
≥1–2 years	0.80 (0.46–1.40); 13	0.83 (0.53–1.28); 21	0.84 (0.37–1.92); 6	0.99	0.82 (0.59–1.13); 40	
≥2 years	0.92 (0.68–1.24); 47	1.13 (0.91–1.41); 92	1.08 (0.43–2.67); 5	0.53	1.05 (0.88–1.25); 144	

Conclusion. During the first 6 years after the start of anti-TNF therapy in routine care, no overall elevation of cancer risk and **no increase** with followup time were observed.

The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register- Rheumatoid Arthritis

The UK national Cancer Registers 2001-2013

	Total follow-up			Censored at 5 years		
	DMARD (n = 159)	TNFi (n = 243)	Rituximab (n = 23)	DMARD (n = 159)	TNFi (n = 243)	Rituximab (n = 23)
Follow-up (py)	855	1591	81	609	971	81
Follow-up, median (IQR), years	6.6 (4.4–7.8)	6.8 (3.5–8.8)	3.9 (3.3–4.6)	5.0 (3.5–5.0)	5.0 (3.5–5.0)	3.9 (3.3–4.6)
Number of first IMs	46	53	2	36	26	2
Rate/1000 py (95% CI)	53.8 (39.4, 71.8)	33.3 (24.9, 43.6)	24.7 (3.0, 89.3)	59.1 (41.4, 81.9)	26.8 (17.5, 39.2)	24.7 (3.0, 89.3)
Unadjusted HR (95% CI)	Ref.	0.51 (0.33, 0.79)	0.45 (0.11, 1.97)	Ref.	0.45 (0.27, 0.75)	0.42 (0.10, 1.75)
Age and gender adjusted HR (95% CI)	Ref.	0.55 (0.35, 0.86)	0.43 (0.10, 1.80)	Ref.	0.47 (0.28, 0.80)	0.41 (0.10, 1.71)
Age, gender and smoking status adjusted HR (95% CI)	Ref.	0.56 (0.36, 0.88)	0.44 (0.11, 1.82)	Ref.	0.48 (0.28, 0.81)	0.41 (0.10, 1.71)

Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπής ή εμφάνισης νέου καρκίνου στη 5ετία.

Συμπεράσματα

- Η θεραπεία με Ετανερσέπτη εξασφαλίζει υψηλή πιθανότητα μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.
- Ο σχετικός κίνδυνος αναζωπύρωσης Φυματίωσης είναι μειωμένος με τη χρήση Ετανερσέπτης.
- Η ανοσογονικότητα της είναι σχεδόν μηδενική στις περισσότερες μελέτες .
- Υψηλό ποσοστό επιβίωσης και παραμονής στη θεραπεία.
- Σύμφωνα με τα δεδομένα μελετών παρακολούθησης και registries η χρήση ετανεσέρπτης και των λοιπών anti-TNF παραγόντων δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για υποτροπή ή εμφάνιση νέου καρκίνου.



Ευχαριστώ!

... Καλό Καλοκαίρι !!!