

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

ΠΕΛΑΓΙΑ ΚΑΤΣΙΜΠΡΗ

Ρευματολόγος

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Δ' Παθολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο <<ΑΤΤΙΚΟΝ>>

Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων,

Λίμνη Πλαστήρα, Μάρτιος 2012

BIOLOGIC TYPE	AGENT	MECHANISM OF ACTION
TNF INHIBITORS	ADALIMUMAB	RECOMBINANT HUMAN IgG1 MONOCLONAL ANTIBODY CERTOLIZUMAB RECOMBINANT HUMANIZED FAB'
	ETANERCEPT	SOLUBLE TNF-RECEPTOR FUSION PROTEIN
	INFLIXIMAB	CHIMERIC IgG1 ANTI-TNF- α ANTIBODY RECOMBINANT HUMAN IgG1 MONOCLONAL
	CERTOLIZUMAB	RECOMBINANT HUMANIZED FAB' FRAGMENT OF A TNF- ANTIBODY COUPLED TO POLYETHYLENE GLYCOL
	GOLIMUMAB	RECOMBINANT HUMAN IgG1 MONOCLONAL ANTIBODY SPECIFIC FOR TNF- α
INTERLEUKIN-6 INHIBITOR	TOCILIZUMAB	RECOMBINANT HUMANIZED ANTIHUMAN INTERLEUKIN-6 RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY OF THE IgG1 SUBCLASS
B-CELL INHIBITOR	RITUXIMAB	CHIMERIC MONOCLONAL ANTIBODY TARGETING CELLS BEARING CD20 SURFACE MARKER
T-CELL COSTIMULATION INHIBITOR	ABATACEPT	IMMUNOGLOBULIN FUSED TO THE EXTRACELLULAR DOMAIN OF CYTOXIC T-LYMPHOCYTE ANTIGEN

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και παραμονή στη θεραπεία

- **Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review.**

M. A. Blum et al, 2011

- Βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης στη ΡΑ με σκοπό τη μελέτη του ποσοστού παραμονής στη θεραπεία με οποιοδήποτε βιολογικό παράγοντα, και που αναφέρθηκε η παραμονή ή συμμόρφωση στη θεραπεία ως κριτήριο μελέτης.
- Αποκλείσθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες – αποτελέσματα κυρίως από αρχεία βιολογικών θεραπειών.
- Καμία από τις μελέτες δεν συμπεριέλαβε τους νεότερους βιολογικούς παράγοντες - abatacept, rituximab, tocilizumab, certolizumab, golimumab.

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και παραμονή στη θεραπεία

□ Measures of persistence (επιμονή)

- ποσοστό συνέχισης θεραπείας (continuation rate)
- ποσοστό διατήρησης θεραπείας (retention rate)
- επιβίωση φαρμάκου (drug survival)

□ Measures of adherence (συμμόρφωση)

- Mean medication possession rate-MPR- (ποσοστό κατοχής φαρμάκου)
- Ποσοστό ασθενών που συμμορφώνονται στη θεραπεία (MPR πάνω από ορισμένο βαθμό)

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και παραμονή στη θεραπεία

Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. M. A. Blum et al, Clinical Therapeutics, 2011

Results:

- 52 studies identified
 - 73% were based in Europe
 - 21% were set in the United States.
- All but 1 study reported measures of persistence, such as median drug survival and rates of discontinuation and retention.
- Four studies reported on adherence, all of which were conducted in the United States and used administrative claims data.
- Methods of persistence and adherence measurement were unclear or, if recorded, varied considerably across studies.
- Various continuation rates (persistence) were reported across studies
- The overall range of continuation at 12 months was 32.0% to 90.9%. Continuation rates were generally higher with the addition of methotrexate or other disease-modifying antirheumatic drugs.

Η αξία των αρχείων βιολογικών θεραπειών

- **Ορισμένα ερωτήματα μπορεί να μην απαντήθηκαν επαρκώς από τις κλινικές μελέτες**
 - ▣ μακροχρόνια ασφάλεια¹
 - ▣ μακροχρόνια αποτελεσματικότητα¹
 - ▣ σύγκριση των θεραπειών απουσία συγκριτικών μελετών²
- **Πληροφορίες από διαφορετικά εθνικά αρχεία παρέχουν²:**
 - ▣ Ρεαλιστικά, μακροχρόνια δεδομένα για ασθενείς με συνοσηρότητες που σχετίζονται με
 - ασφάλεια
 - αποτελεσματικότητα
 - μακροχρόνια αποτελέσματα
- **Τα αρχεία ανατροφοδοτούν με δεδομένα που αφορούν τη διαχείριση των ασθενειών σε ρεαλιστικές συνθήκες²**
- **Αυξάνουν τη στατιστική δύναμη για την ανάλυση σπάνιων περιστατικών**

1. Silman A, et al. Ann Rheum Dis 2000;59:419-20,

2. Zink A, et al. Ann Rheum Dis 2009;68: 1240-1246.

Κύρια Ευρωπαϊκά αρχεία βιολογικών θεραπειών

□ **ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ**

BSRBR – υποχρεωτικό εθνικό αρχείο για την παρακολούθηση του μακροχρόνιου προφίλ ασφάλειας των anti-TNF παραγόντων

□ **ΓΕΡΜΑΝΙΑ**

RABBIT – εθνικό αρχείο που περιγράφει την μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, συγκρίνοντας τους βιολογικούς παράγοντες με τα παραδοσιακά DMARDs

□ **ΤΣΕΧΙΑ**

ATTRA – αρχείο μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των anti-TNF παραγόντων

□ **ΔΑΝΙΑ**

DANBIO – αρχείο για τους πρόσφατα συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες

□ **ΓΑΛΛΙΑ**

RATIO – βελτιωμένο πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσοκομεία που συνταγογραφούνται αναστολείς του TNF ή διαχειρίζονται ασθενείς με ευκαιριακές λοιμώξεις ή λεμφώματα

□ **ΟΛΛΑΝΔΙΑ**

Διάφορα εθνικά αρχεία (π.χ. **DREAM**, το οποίο παρακολουθεί ασθενείς με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες)

□ **ΙΤΑΛΙΑ**

GISEA – πολυκεντρικό αρχείο ασθενών που έλαβαν θεραπεία με anti-TNF παράγοντες σε ρευματολογικές κλινικές

□ **ΝΟΡΒΗΓΙΑ**

NOR-DMARD – αρχείο που βασίζεται στις συνταγές των DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των anti-TNFs)

□ **ΙΣΠΑΝΙΑ**

BIOBADASER – τυχαίο δείγμα ασθενών με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς, από 14 νοσοκομεία

□ **ΣΟΥΗΔΙΑ**

ARTIS – εθνικό αρχείο ασθενών με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες, οργανωμένο σε περιφερειακό επίπεδο

□ **ΕΛΒΕΤΙΑ**

SCQM-RA – μελέτη βασισμένη σε πληθυσμό με RA, ασθενείς με προσφάτως συνταγογραφημένους βιολογικούς παράγοντες, η οποία δεν δημιουργήθηκε ειδικά ως αρχείο βιολογικών παραγόντων

□ **ΕΛΛΑΔΑ**

HRBT – αρχείο για την παρακολούθηση των προσφάτως συνταγογραφημένων βιολογικών παραγόντων

Η παραμονή στη θεραπεία ως μία μέτρηση της αποτελεσματικότητας

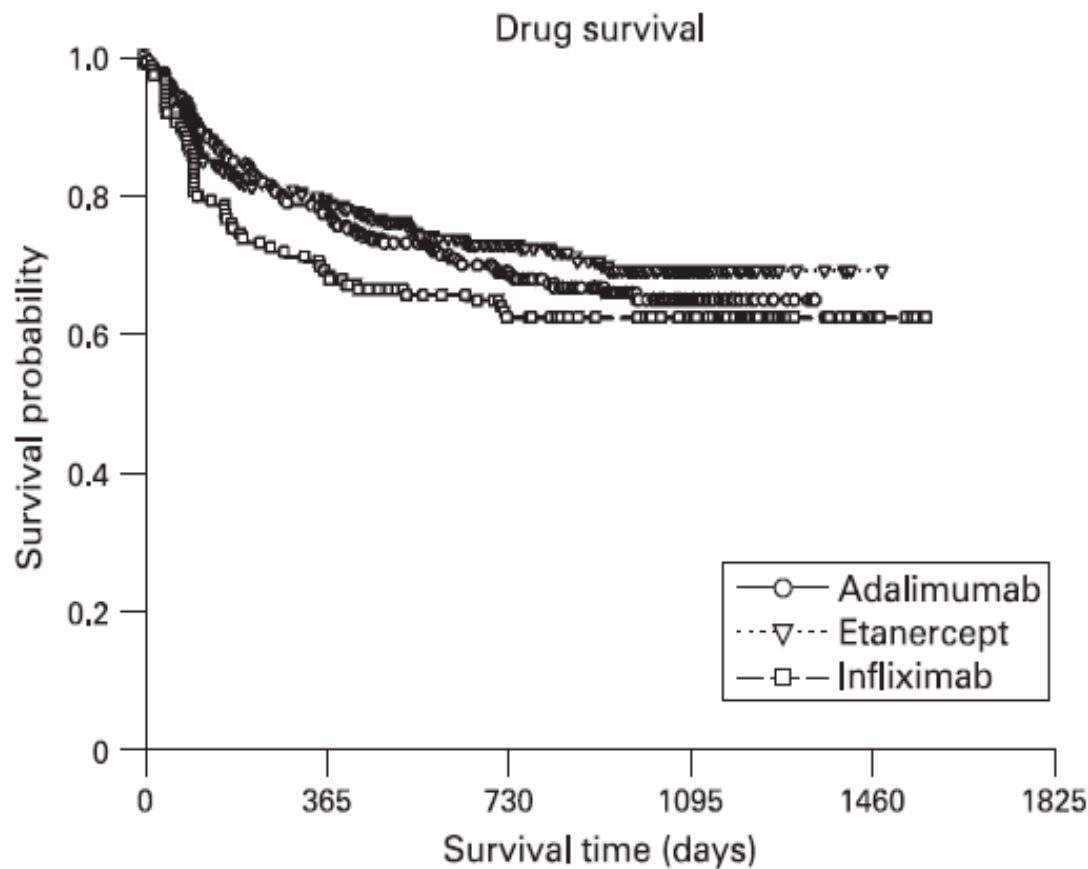
Παραμονή στη θεραπεία = το χρονικό διάστημα που ένα ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει ένα φάρμακο

- Συχνά χρησιμοποιείται ως δείκτης της αποτελεσματικότητας
- Καλείται και επιβίωση του φαρμάκου
- Συνήθως αντικατοπτρίζει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα και την χαμηλότερη συχνότητα σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν το φάρμακο δεν δρα ή προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία διακόπτεται

Χρησιμοποιήθηκε για 1^η φορά ως δείκτης αποτελεσματικότητας στο αρχείο SSATG το 2002

- Από τότε έχει χρησιμοποιηθεί από πολλά άλλα αρχεία

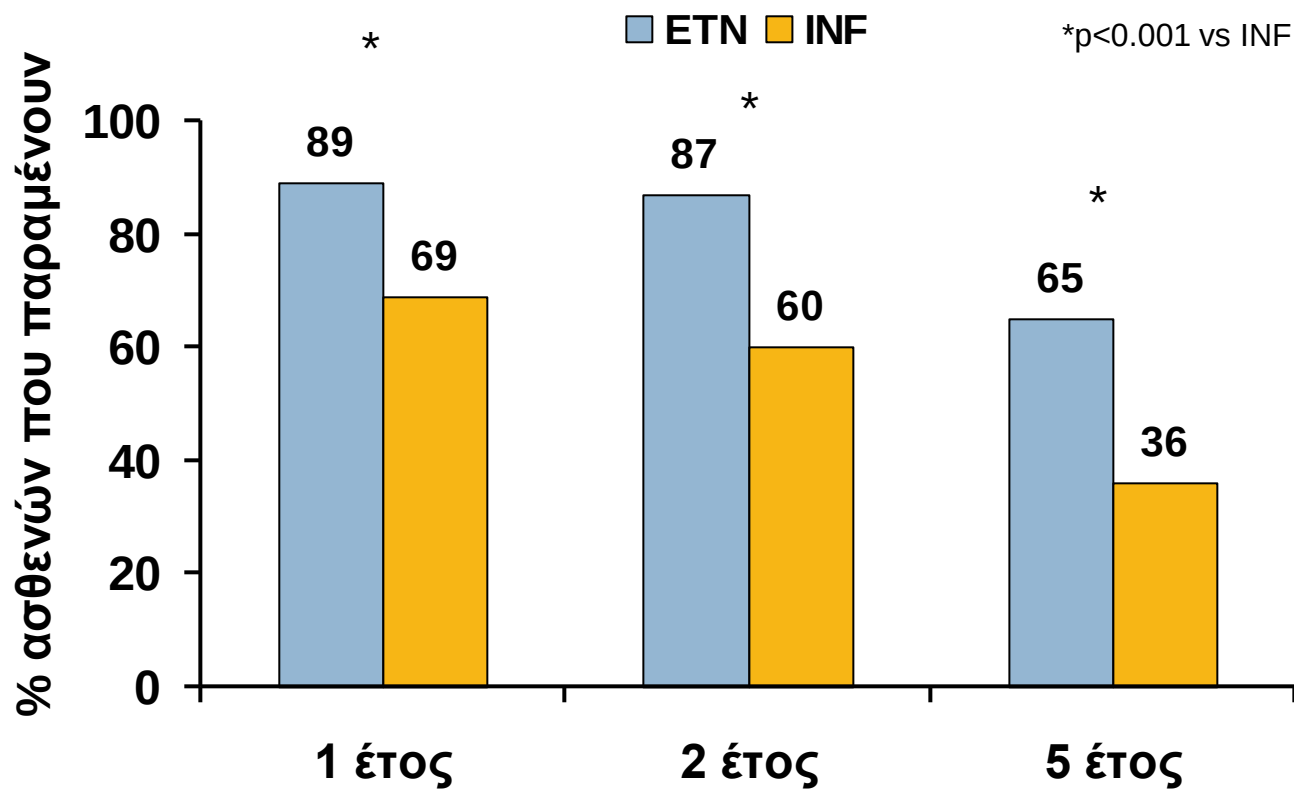
Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Ολλανδικό αρχείο *DREAM*



$p=0.049$ INF vs ADA
 $p=0.024$ INF vs ETN

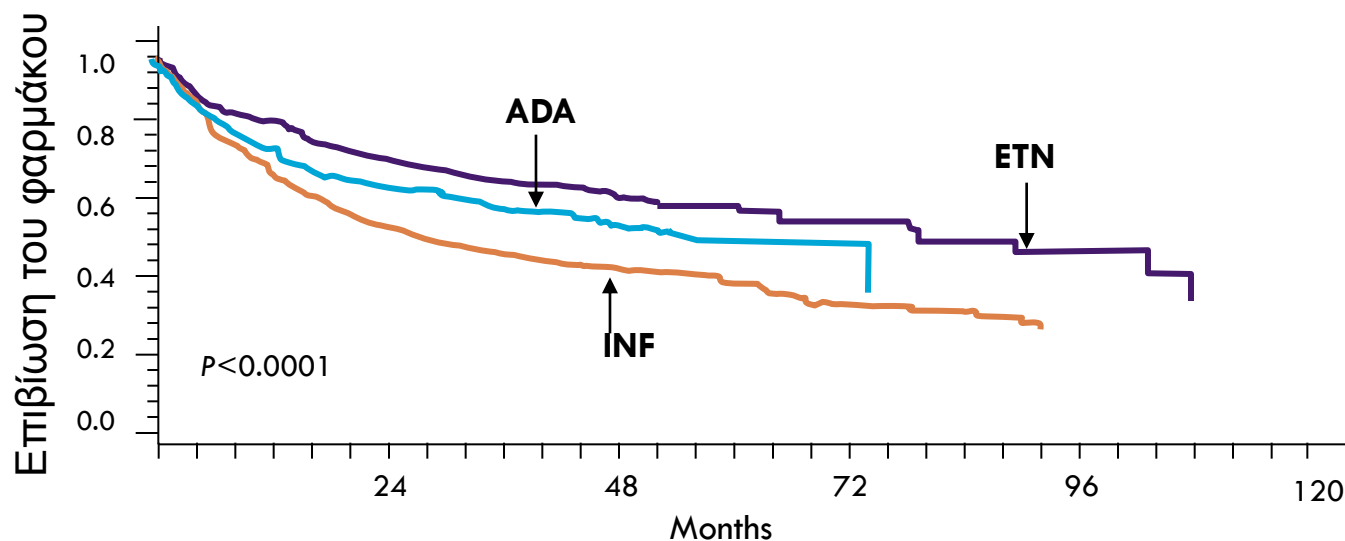
ασθενών: ETN = 228, ADA= 167, INF = 151

Ποσοστά διατήρησης σε ασθενείς με RA - Σουηδικό αρχείο SSATG



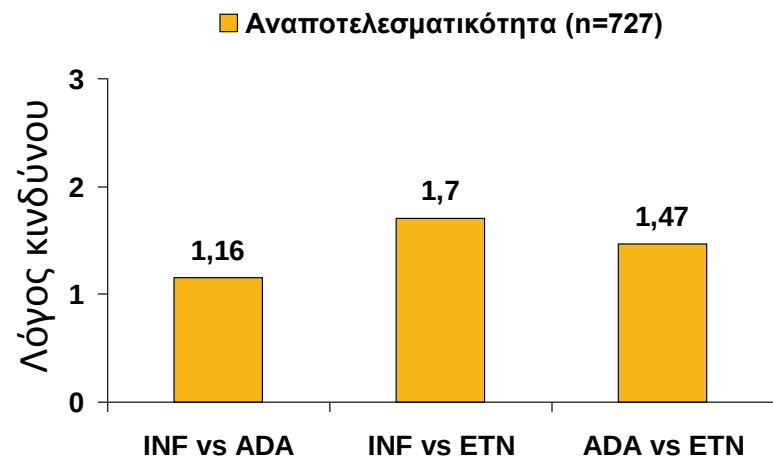
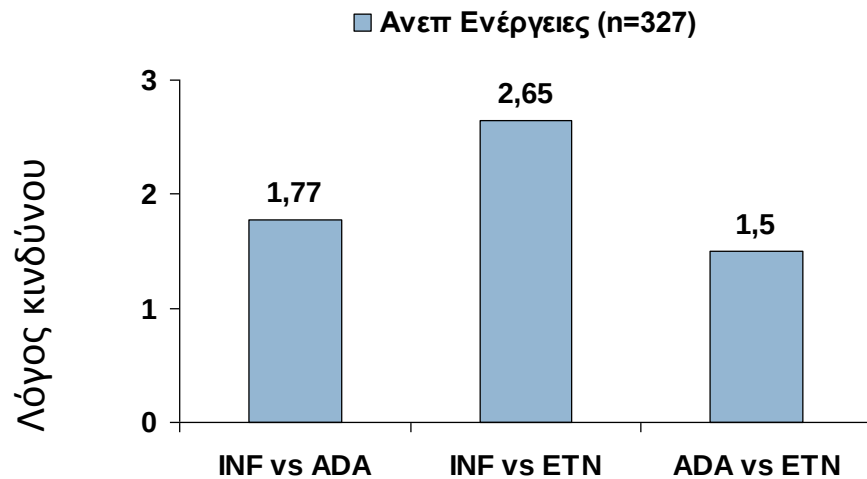
ασθενών: ETN = 179, INF = 501

Ποσοστά διατήρησης των anti-TNFs σε ασθενείς με RA: Δανέζικο αρχείο *DANBIO*



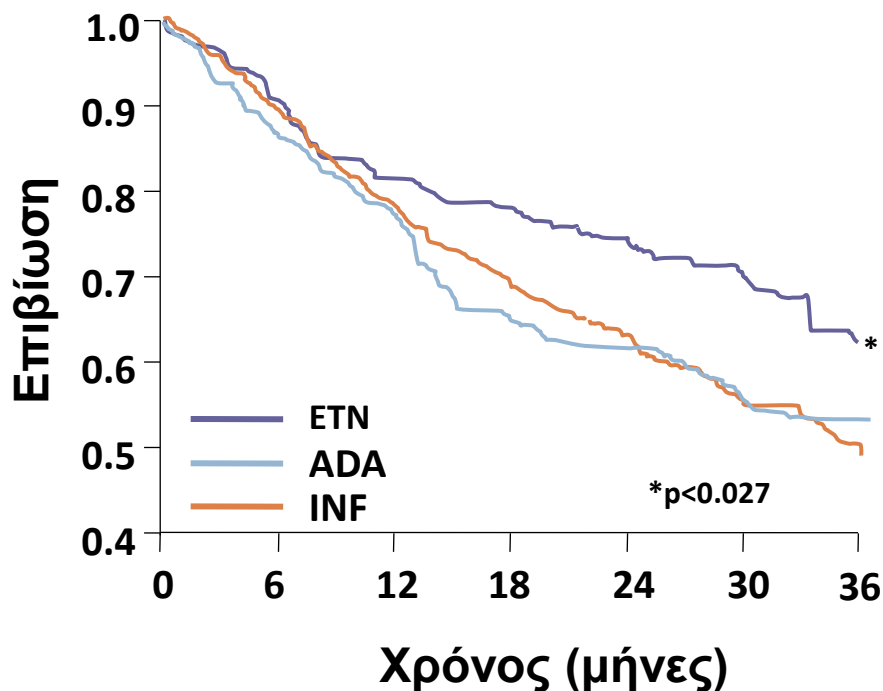
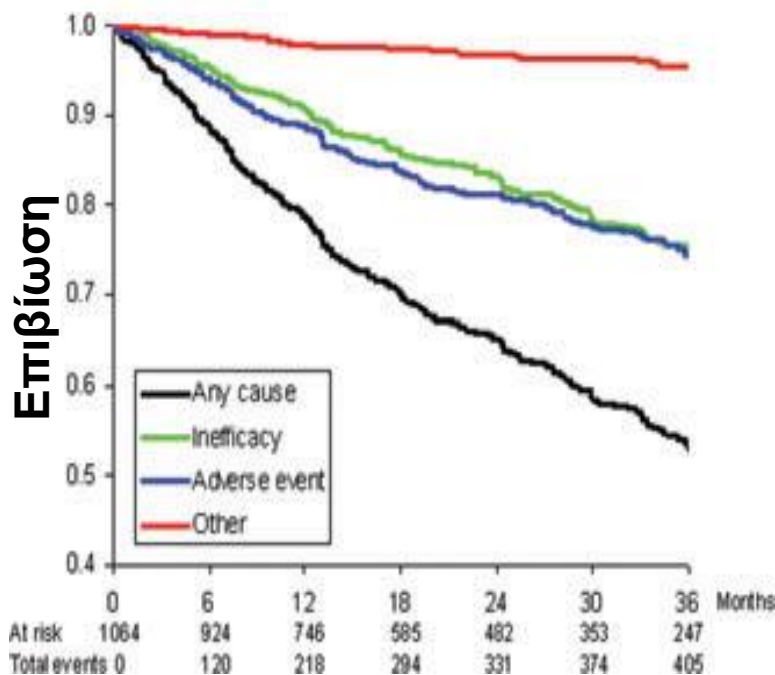
Διακοπή της θεραπείας για λόγους ασφάλειας και μη-αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με RA

- Δανέζικο αρχείο *DANBIO*



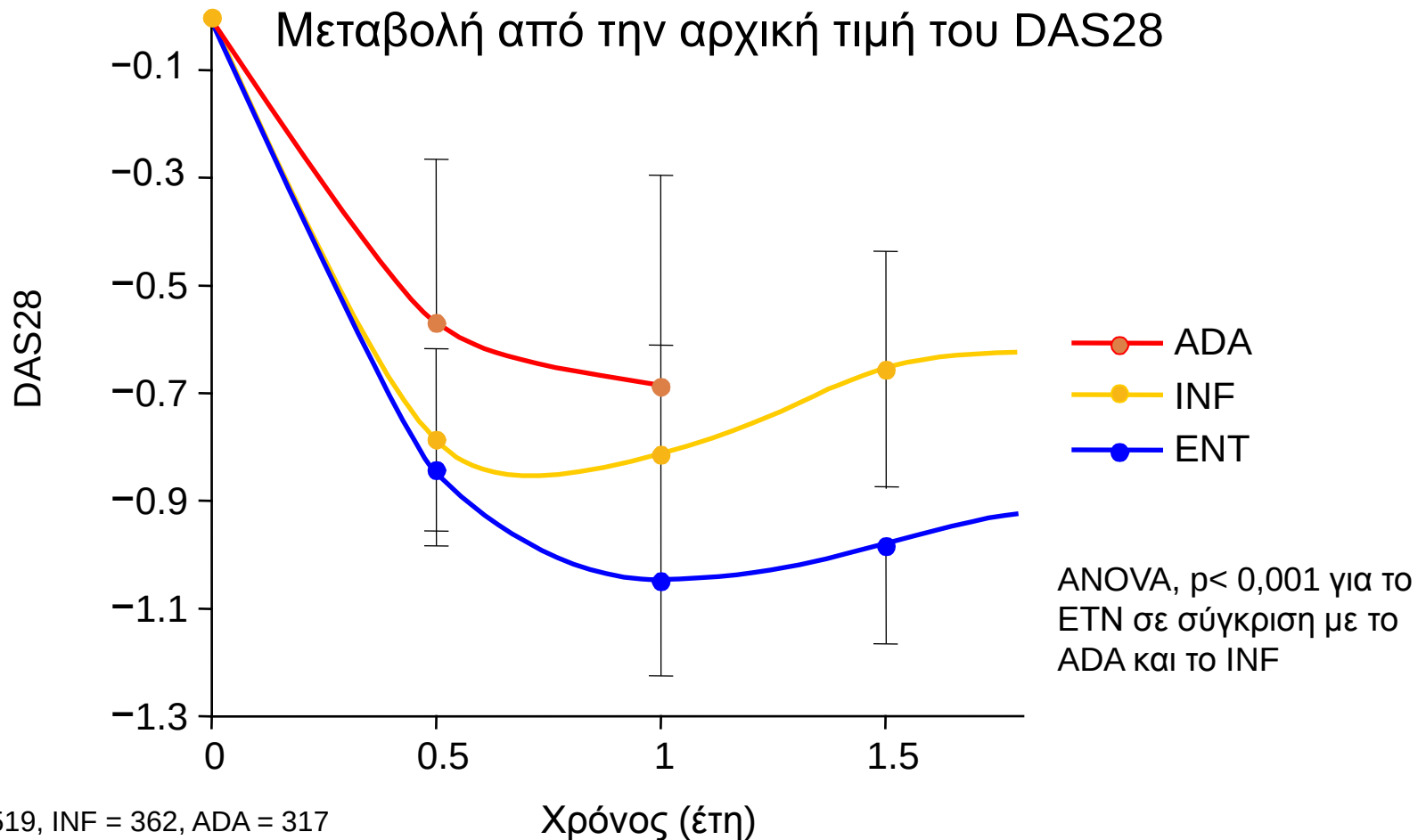
Ποσοστά διατήρησης θεραπείας σε ασθενείς με RA - Ιταλικό αρχείο *LOHREN*

Διακοπή θεραπείας



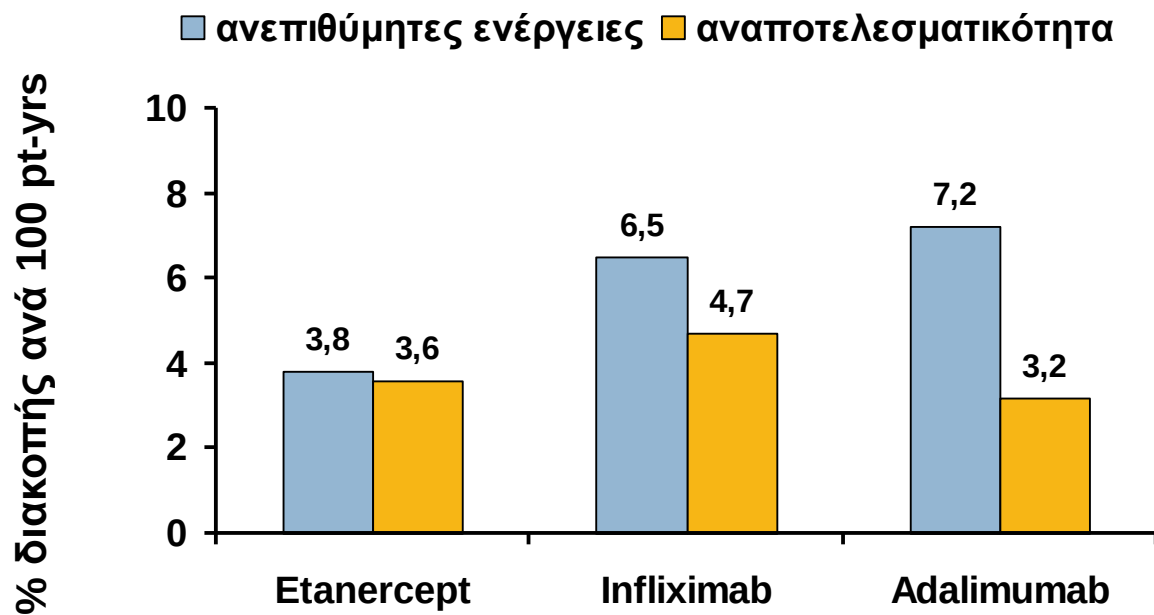
pts INF = 519, ADA = 303, ETN = 242

Δεδομένα αποτελεσματικότητας -Ελβετικό αρχείο SCQM



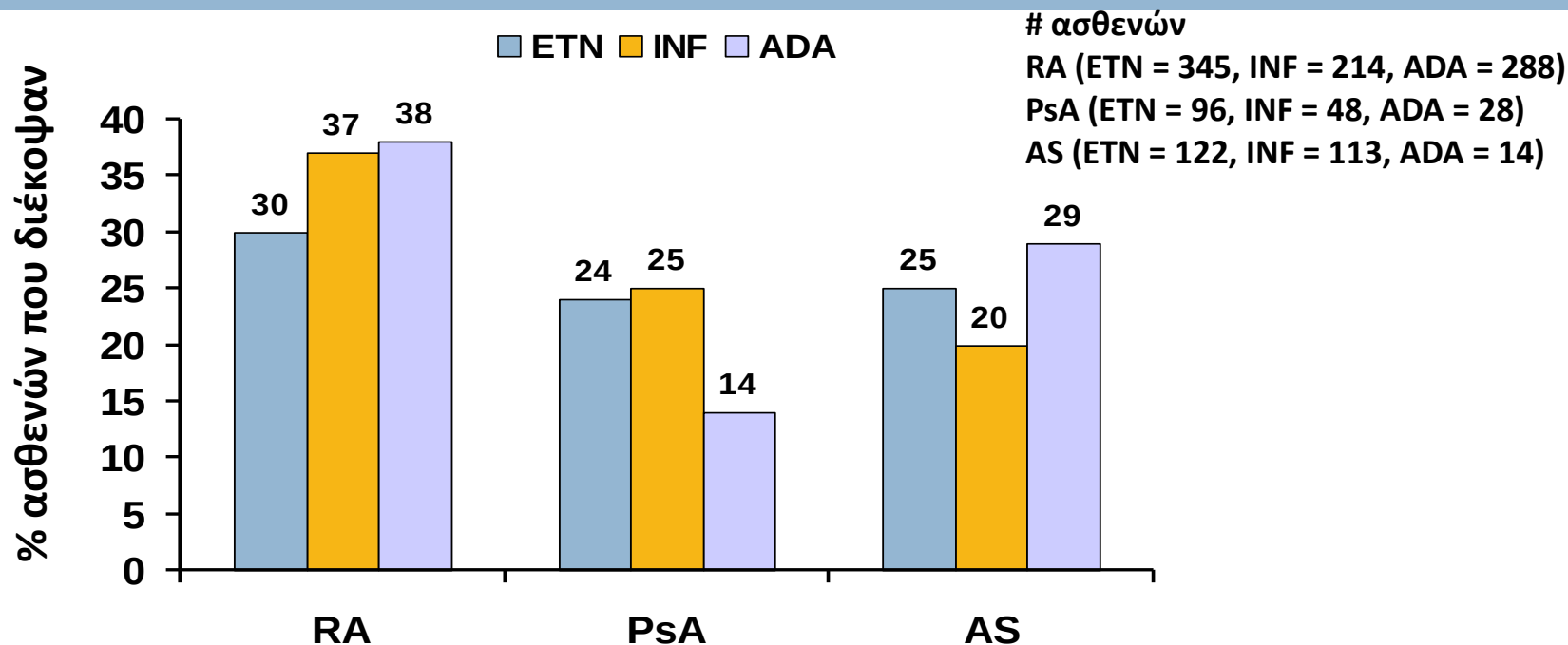
Ποσοστά διακοπής της θεραπείας anti-TNFs

Ισπανικό αρχείο *BIOBADASER*



Έκθεση σε anti-TNF: ETN = 1863 pt-yr; INF = 7109 pt-yr; ADA = 295 pt-yr

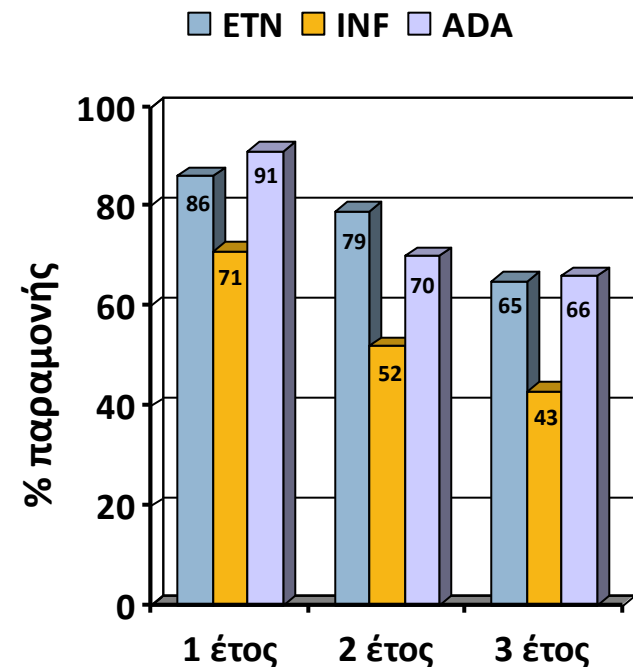
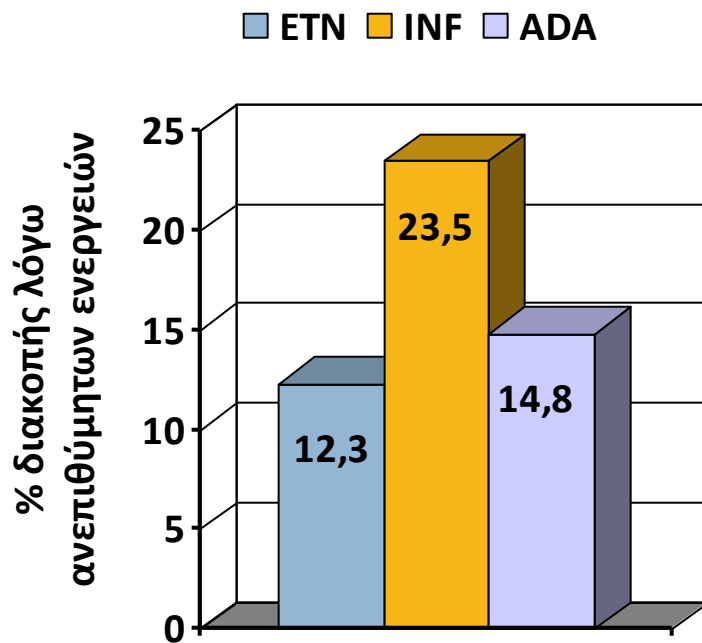
Ποσοστά διακοπής της θεραπείας στον 1^ο χρόνο - Νορβηγικό αρχείο *NOR-DMARD*



Conclusion.

Results suggest that survival of anti-TNF treatment is superior in AS and PsA patients compared with RA patients. Larger improvements in HRQOL in patients with spondylarthritides may contribute to the differences in drug survival. Concomitant MTX was associated with better retention rates in RA and PsA patients, but not AS patients.

Ποσοστά διατήρησης και διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με PsA - Βρετανικό αρχείο BSRBR



αριθμός ασθενών ανά φάρμακο: ETN = 316, INF = 162, ADA = 88

GISEA: The Italian registry

- **ΣΤΟΧΟΣ:** Η παρακολούθηση της ασφάλειας και της κλινικής αποτελεσματικότητας των βιολογικών παραγόντων καθώς και του χρόνου παραμονής στη θεραπεία στα διάφορα ρευματικά νοσήματα σε πρώιμη φάση
- Η μεγαλύτερη Ιταλική βάση δεδομένων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα
- Καταγραφή από 14 κέντρα με 5.145 ασθενείς (2008-Μάρτιος 2010)
- 1927 ασθενείς (35.8%) σε θεραπεία για τουλάχιστον 3 έτη
- **7 βιολογικοί παράγοντες:** Anakinra , etanercept, infliximab, adalimumab, abatacept, rituximab και tocilizumab
- Συνυπάρχοντα νοσήματα: υπέρταση (20.6%), νοσήματα του θυρεοειδούς (7.9%), ισχαιμική καρδιοπάθεια (5%), νοσήματα του γαστρεντερικού (5%) και διαβήτης (5%)

GISEA: Κατανομή των ασθενών στα διάφορα ρευματικά νοσήματα

Table II - Enrolment diagnosis of GISEA patients as of March 2010.

Disease	No. of patients	Percentage of total patients	Mean age at diagnosis, years	Mean BMI
Enteropathic arthritis	14	0.3	43	27.78
Psoriatic arthritis	833	16.2	49	26.96
Rheumatoid arthritis	3494	67.9	53	25.34
Reactive arthritis	4	0.1	60	n.d.*
Enthesopathic arthritis	64	1.2	47	28.33
Ankylosing spondylitis	493	9.6	43	25.48
Undifferentiated spondylo-arthritis	243	4.7	47	26.77
Total	5145	100		

*Not determined.

Χρόνος παραμονής στη θεραπεία με τους βιολογικούς παράγοντες

Table V - Treatment survival (months).

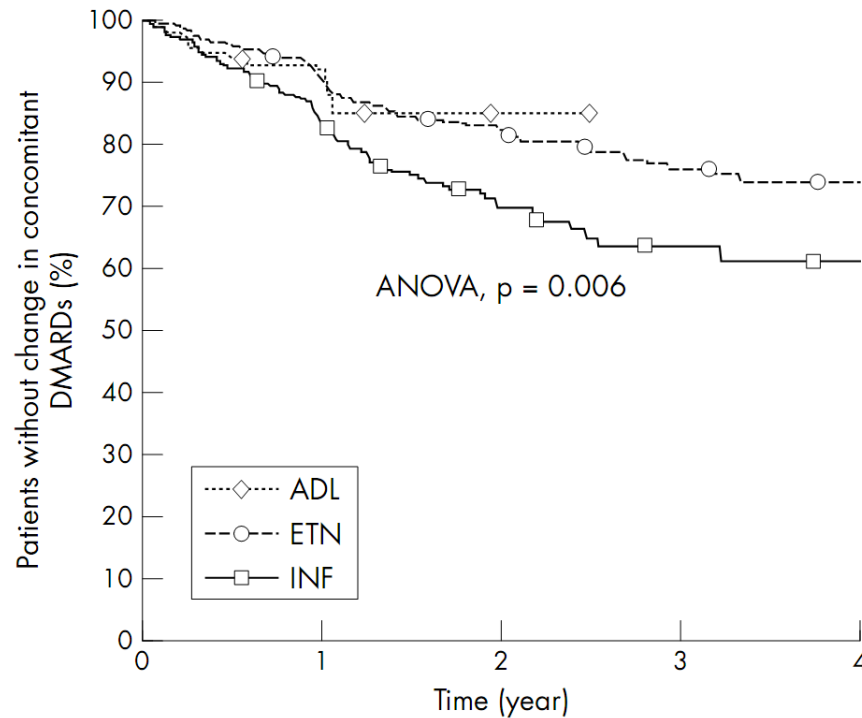
	First treatment		Second treatment	
	No. of patients	Mean $\pm$ SD	No. of patients	Mean $\pm$ SD
Abatacept	17	4.59 $\pm$ 6.20	7	10.3 $\pm$ 4.54
Adalimumab	977	12.9 $\pm$ 14.4	126	23.5 $\pm$ 15.7
Anakinra	73	15.9 $\pm$ 19.4	14	31.7 $\pm$ 20.6
Etanercept	1349	13.8 $\pm$ 16.9	255	27.9 $\pm$ 18.4
Infliximab	1079	16.5 $\pm$ 21.3	63	19.6 $\pm$ 15.5
Rituximab	48	3.48 $\pm$ 6.87	19	18.6 $\pm$ 17.5

Συνοπτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας από αρχεία βιολογικών θεραπειών

- **Δεδομένα αρχείων που διαφοροποιούν το ETN έναντι των mAbs**
 - 2006 SCQM καλύτερη κλινική απόκριση στην RA έναντι των mAbs (*Finckh, et al. ARD 2006*)
 - 2006 SSATG καλύτερη κλινική απόκριση στην RA έναντι του INF (*Kristensen LE, et al. AR 2006*)
- **Δεδομένα αρχείων που δεν δείχνουν διαφορές ανάμεσα στους anti-TNF**
 - 2006 BSRBR Παρόμοια αποτελεσματικότητα στην RA με το INF (*Hyrich et al. Rheumatology.2006*)
 - 2006 SCQM Παρόμοια αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης στη RA με το INF (*Finckh et al A&R. 2006*)
 - 2008 DREAM Παρόμοια αποτελεσματικότητα στην RA με το ADA και καλύτερη κλινική απόκριση έναντι του INF (*Kievet et al. ARD 2008*)
 - 2009 LOHREN Παρόμοια αποτελεσματικότητα στην RA με το ADA και καλύτερη κλινική απόκριση έναντι του INF (*Bazzani et al. Autoimmu.Rev 2009*)
- **Δεδομένα αρχείων υπέρ των mAbs έναντι του ETN**
 - 2010 DANBIO Καλύτερη αποτελεσματικότητα για το ADA σε σύγκριση με το ETN και το INF στη RA (μόνο σε ορισμένες μετρήσεις (*Hetland et al. Arthritis & Rheumatism 2010*))

Δεδομένα κλιμάκωσης της δόσης: Ελβετικό αρχείο SCQM

Χρόνος εντατικοποίησης της συγχρησιμοποιούμενης θεραπείας με DMARDs

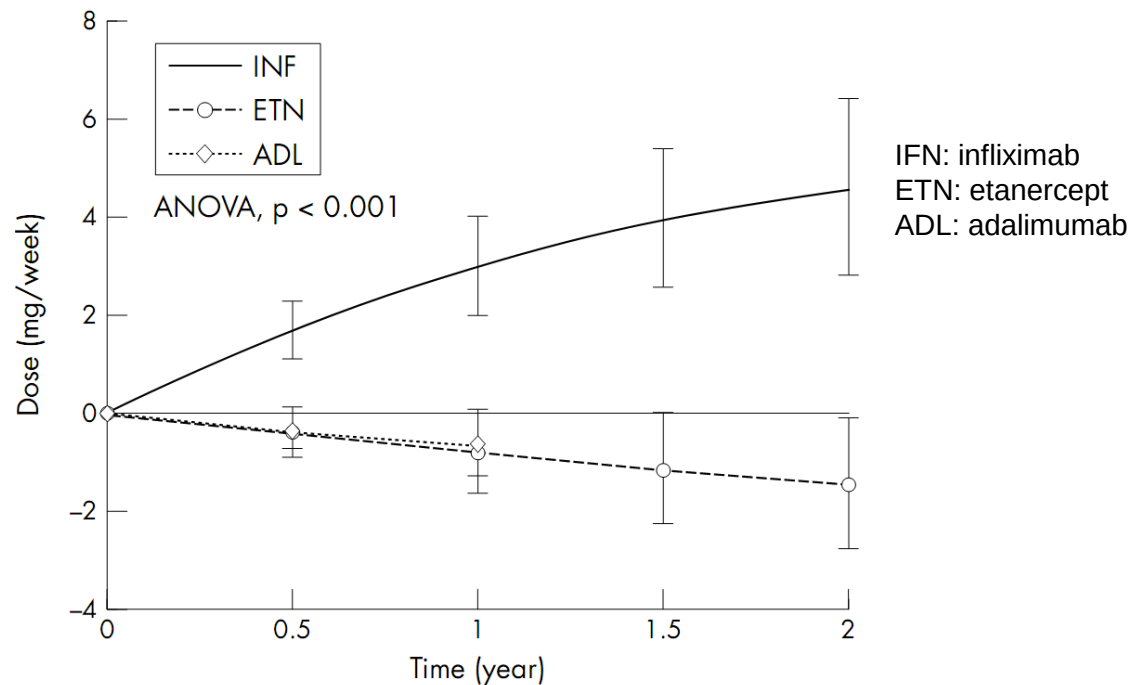


INF: infliximab
ETN: etanercept
ADL: adalimumab

Η συχνότητα εντατικοποίησης των παραδοσιακών DMARDs ήταν σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στα τρία φάρμακα (ANOVA, $P=0.006$)

Δεδομένα κλιμάκωσης της δόσης Ελβετικό αρχείο SCQM

Μεταβολή της δόσης του anti-TNF από το σημείο εκκίνησης



Η κλιμάκωση της δόσης διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους τρεις anti-TNFs (ANOVA, $P < 0.001$) με το Infliximab να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μεταβολή από την αρχική δόση

Baseline characteristics and disease activity of the patients according to treatment- **DANBIO** *

* Except where indicated otherwise, values are the median (range).

The Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) was based on the C-reactive protein (CRP) level with 4 variables.

IgM-RF IgM rheumatoid factor;

DMARDs disease-modifying antirheumatic drugs;

MTX methotrexate; TNF tumor necrosis factor.

† By chi-square test for dichotomous variables and Kruskal-Wallis test for continuous variables.

‡ Median (interquartile range) among patients receiving the drug.

§ Average body weight 72.6 kg.

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	P†
	(n 544)	(n 425)	(n 908)	
Male sex (%)	25	28	27	0.58
Age, years	56 (15–85)	58 (19–89)	57 (17–85)	0.30
IgM-RF positive(%)	80	84	78	0.10
Disease duration (years)	9 (0–51)	8 (0–47)	9 (0–68)	0.24
No. of previous DMARDs	3 (0–8)	3 (0–8)	3 (0–9)	0.0044
DAS28 at baseline	5.3 (3.3–8.3)	5.4 (3.3–8.4)	5.4 (3.3–8.3)	0.035
Concomitant MTX (%)	70	61	87	0.0001
MTX dosage, mg/week‡	20 (12.5–25)	15 (12.5–20)	15 (10–20)	0.0001
Concomitant prednisolone (%)	40	43	50	0.0003
Prednisolone dosage, mg/day	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	0.0001
TNF inhibitor dose, mean SD§				
First dose, mg/treatment	40 +/-2	45 +/- 10	229+/- 55	–
Maintenance dose, mg/treatment	40 +/-2	45 +/- 11	257 +/- 84	–
Maintenance frequency, weekly interval	1.9+/- 0.5	0.9+/- 0.3	6.9 +/- 1.6	–
Dose at last registered visit, mg/treatment	40 +/-3	44 +/- 11	259+/- 87	–

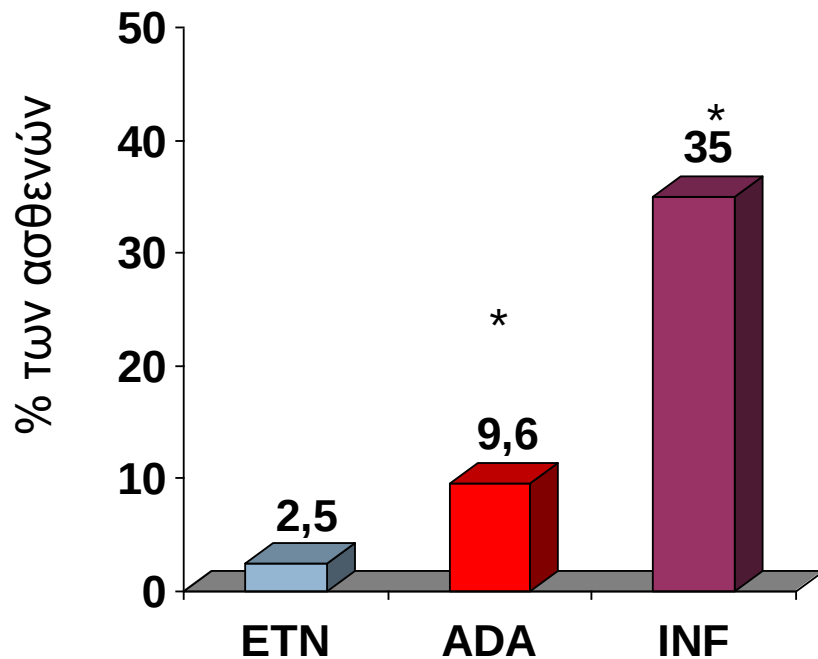
Μελέτη DART:

Σχεδιασμός - Τελικά σημεία αξιολόγησης

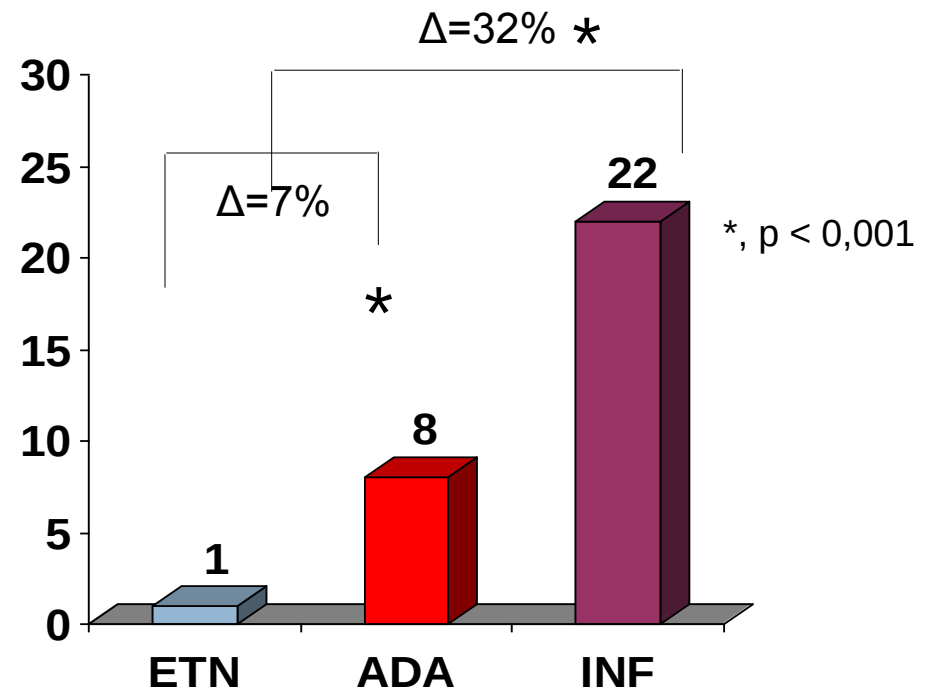
- **Αναδρομική μελέτη σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες, 44 κέντρα**
- **Κριτήρια εισαγωγής**
Ασθενής με RA που λάμβαναν ETN ή ADA ή INF για τουλάχιστον 12 μήνες από 1/1/2003 - 31/12/2004.
- **Κύρια τελικά σημεία:**
Ποσοστό ασθενών που χρειάστηκαν κλιμάκωση της δόσης του βιολογικού παράγοντα, η οποία ορίστηκε ως η 1^η αύξηση της δόσης ή αύξηση της συχνότητας χορήγησης από την ενδεδειγμένη δόση έναρξης και την ενδεδειγμένη συχνότητα χορήγησης
- **Δευτερεύοντα τελικά σημεία:**
Εναλλακτικοί ορισμοί της κλιμάκωσης της δόσης:
 - Ποσοστό ασθενών που άλλαξαν βιολογικό παράγοντα μετά από 12 μήνες
 - Ποσοστό ασθενών που αύξησαν τη δόση των DMARDs ή των στεροειδών ή και των δύο ή πρόσθεσαν επιπλέον DMARD ή/και στεροειδή.

Κλιμάκωση της δόσης Μελέτη DART

Κλιμάκωση της δόσης των βιολογικών



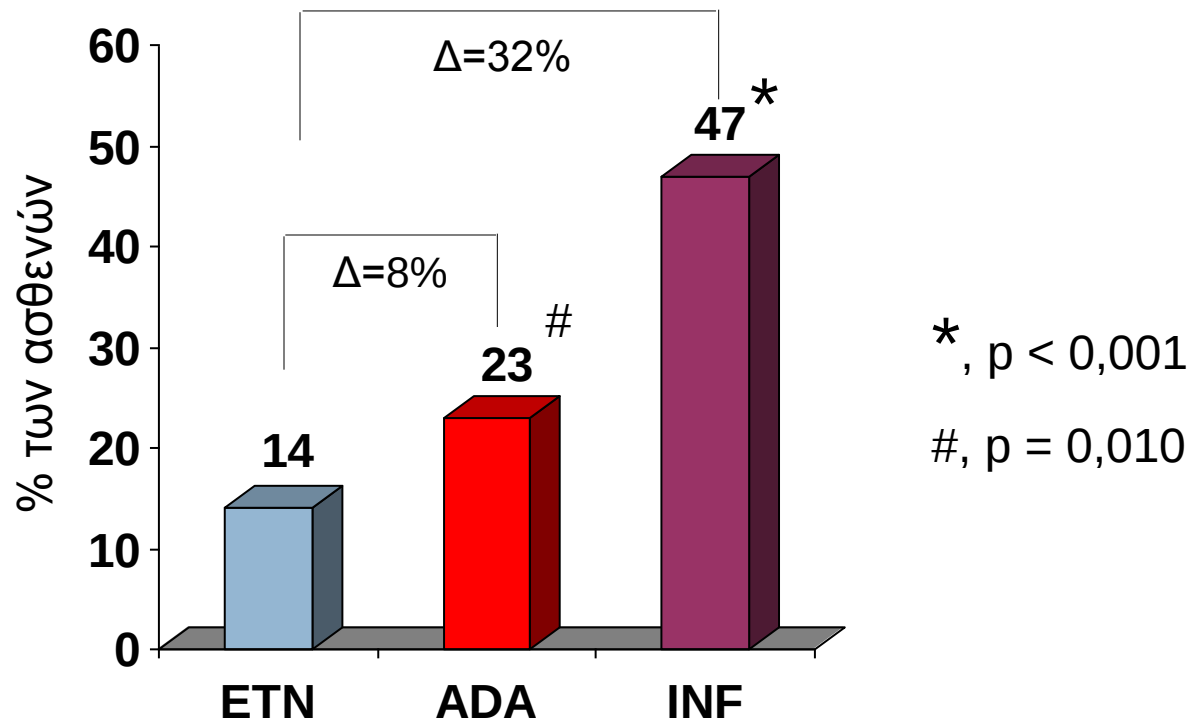
Έλλειψη ανταπόκρισης



- Έλλειψη ή απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης αναφέρθηκε πιο συχνά ως αιτία της κλιμάκωσης της δόσης
- Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε ADA ή INF χρειάστηκε να αυξήσουν τη δόση του βιολογικού σε σύγκριση με ETN

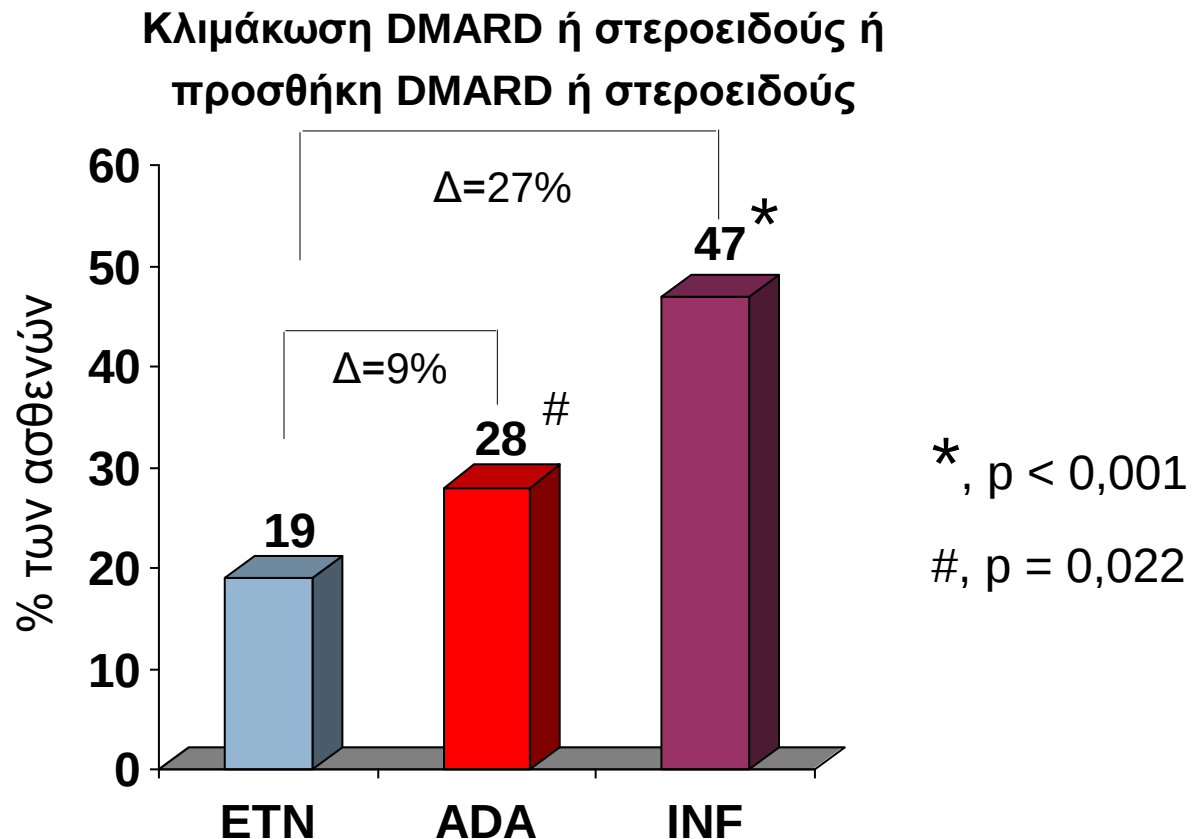
Κλιμάκωση της δόσης Μελέτη DART

Κλιμάκωση DMARD ή προσθήκη DMARD



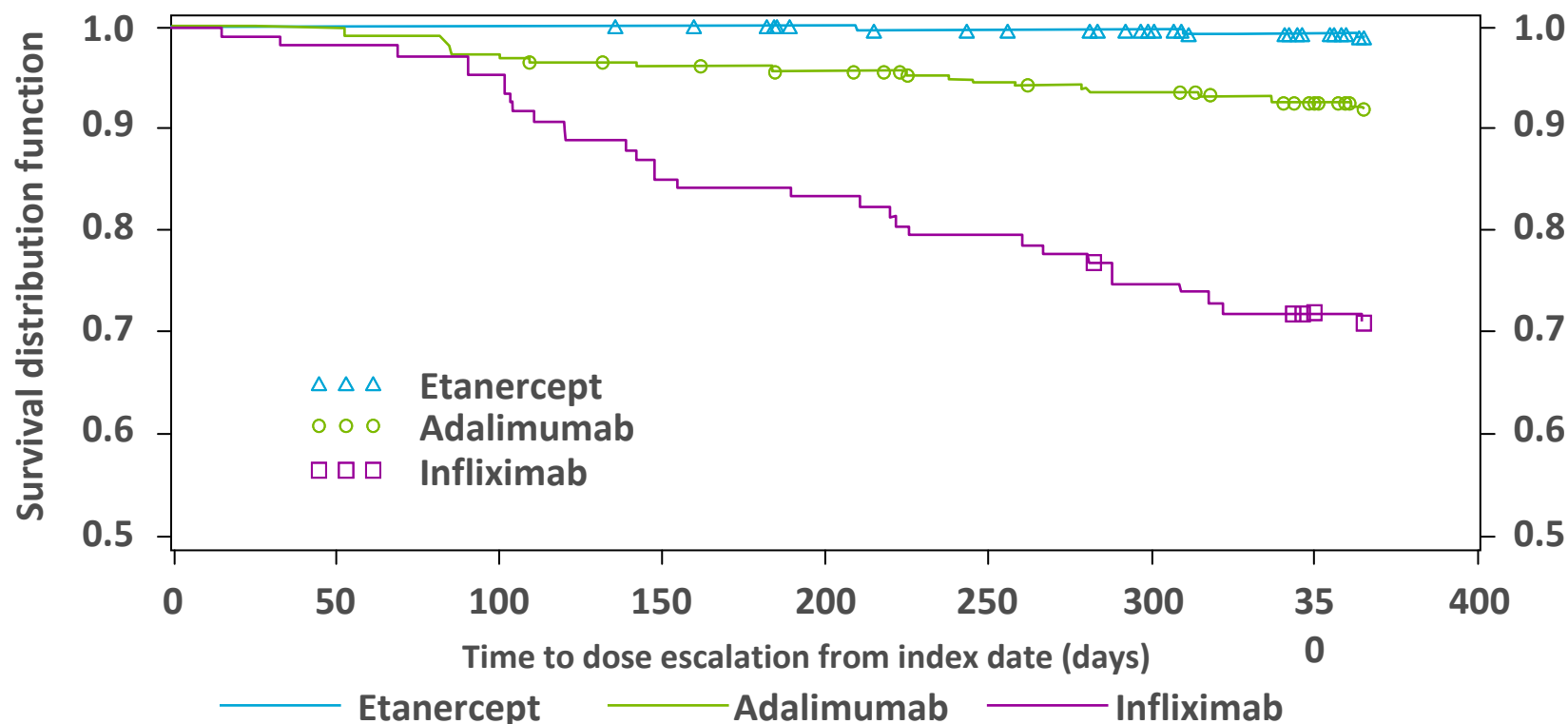
- Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε ADA ή INF χρειάστηκε να αυξήσουν τη δόση του DMARD σε σύγκριση με ασθενείς σε ETN

Κλιμάκωση της δόσης Μελέτη DART



- Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε ADA ή INF χρειάστηκε να αυξήσουν τη δόση του DMARD ή του στεροειδούς σε σύγκριση με ασθενείς σε ETN

Μελέτη DART: Καμπύλη Kaplan-Meier της συμμόρφωσης με την δόση επισήμανσης του βιολογικού παράγοντα



- Η συμμόρφωση με την δόση επισήμανσης ήταν σημαντικά μικρότερη για το ADA και το INF σε σύγκριση με το ETN
- Ήδη από τις 100 ημέρες θεραπείας εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους βιολογικούς

Κλιμάκωση της δόσης

Μελέτη DART: Ετήσιο Κόστος Θεραπείας ανά ασθενή

	Etanercept (n=319)	Adalimumab (n=313)	Infliximab (n=107)
Total cost of care for biologic dose escalators	€17,773	€23,300	€17,153
Total cost of care for biologic non-escalators	€15,507	€17,429	€15,028
Difference in total cost of care among escalators and non-escalators (95% CI)*	€2,266 (-878 – 5,410)	€5,872 (3,862 – 7,882) [†]	€2,126 (411 – 3,840) [†]

*CI: confidence interval; Linear model used to compute mean difference and confidence interval of mean difference. [†] $p < 0.001$ relative to the etanercept group (chi-square).

- Σημαντική διαφορά στο κόστος θεραπείας σε ασθενείς που κλιμακώνουν τη δόση θεραπείας με ADA ή INF σε σύγκριση με το ETN

Αποτελεσματικότητα - Διατήρηση στη θεραπεία με βιολογικούς παραγοντες. Συμπεράσματα

- Τα αρχεία βιολογικών θεραπειών παρέχουν στοιχεία που διαφοροποιούν τους anti-TNFi παράγοντες ως προς την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και την παραμονή στη θεραπεία
- Δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία από τα εθνικά αρχεία για την αξιολόγηση των νεοτέρων βιολογικών παραγόντων όπως abatacept, rituximab, golimumab, certolizumab, ή tocilizumab.
- Δημιουργία τυποποιημένων μεθόδων για τη μέτρηση της παραμονής και συμμόρφωσης της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε πλυθησμιακό επίπεδο.
- Καλύτερη κατανόηση των λόγων παραμονής στη θεραπεία και διαπίστωση των λόγων κακής συμμόρφωσης ώστε να αναπτυχθούν οι κατάλληλοι μηχανισμοί για τη παραμονή στη θεραπεία.

Συμπεράσματα

- Δεδομένα από αρχεία βιολογικών θεραπειών με μεγάλους αριθμούς ασθενών και σε ρεαλιστικές συνθήκες έχουν δείξει ότι οι anti-TNFs αυξάνουν την πιθανότητα επίτευξης κλινικής ύφεσης.
- Κάποια αρχεία δείχνουν ότι το ETN και το ADA είναι πιο αποτελεσματικά έναντι του INF.
- Πολλά αρχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς σε ETN είναι πιο πιθανόν να παραμείνουν στη θεραπεία σε σύγκριση με τα mAbs (λόγω αποτελεσματικότητας ή και ανεπιθύμητων ενεργειών).
- Ο τρεις anti-TNFs φαίνεται να διαφοροποιούνται σημαντικά ως προς την κλιμάκωση της δόσης .
- Το συνολικό κόστος θεραπείας που συσχετίζεται με την κλιμάκωση της δόσης είναι πολύ υψηλότερο σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα σε σύγκριση με το ETN.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων,
Λίμνη Πλαστήρα, Μάρτιος 2012