

Υποδόρια Ινφλιξιμάμπη: Νέα δυνατότητα στην αντι-TNFα θεραπεία

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Διευκρινίσεις - Σύγκρουση συμφερόντων

Χορηγία για την παρουσίαση από τη ΒΙΑΝΕΞ

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία τετραετία:

Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie, Elli-Lilly, DEMO

Περίγραμμα της παρουσίας

- Είναι η υποδόρια χορήγηση infliximab ισοδύναμη με την ενδοφλέβια;
- Το υποδόριο infliximab είναι ακόμη ένα βιομοειδές αντι-TNF σκεύασμα ή ένα καινούργιο φάρμακο στη Ρευματολογία;
- Πλεονεκτήματα της υποδόριας χορήγησης infliximab στην κλινική πράξη

Υποδόρια vs Ενδοφλέβια χορήγηση mAbs

Λόγοι που οι ασθενείς προτιμούν την υποδόρια έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης βιολογικών παραγόντων

Αποφυγή παραμονής σε νοσοκομείο

Η αυτοχορήγηση παρέχει στον ασθενή ευελιξία και ευκολία ώστε να συνεχίζει κανονικά τις καθημερινές του δραστηριότητες



Ευκολία στη χρήση

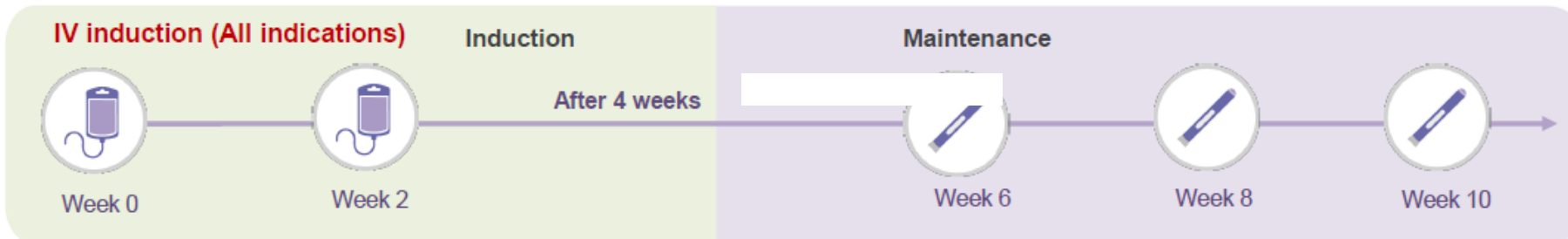
- Έτοιμη προς χρήση πένα περιέχοντας τη σωστή δόση
- Μειωμένη πιθανότητα λαθών καθώς δε χρειάζεται παρασκευή φαρμάκου

Infliximab SC - Δοσολογικό σχήμα

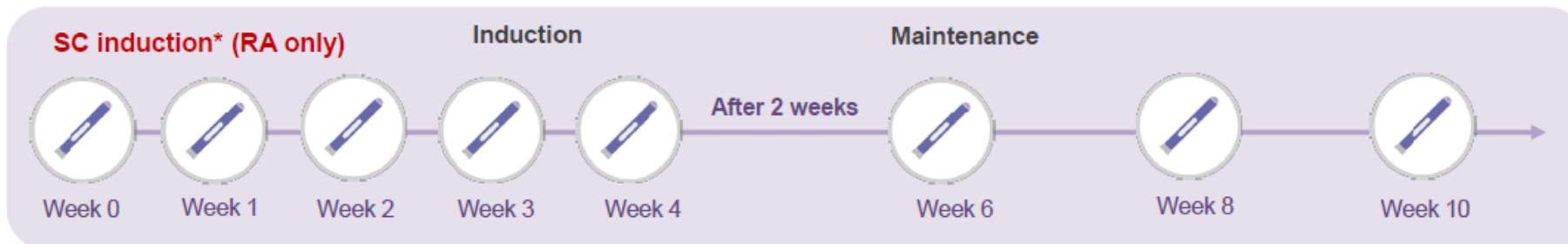
Dosing schedules

① SC initiating patients

SC injection every 2 weeks after 4 weeks from IV induction (5mg/kg) at Week 0, 2

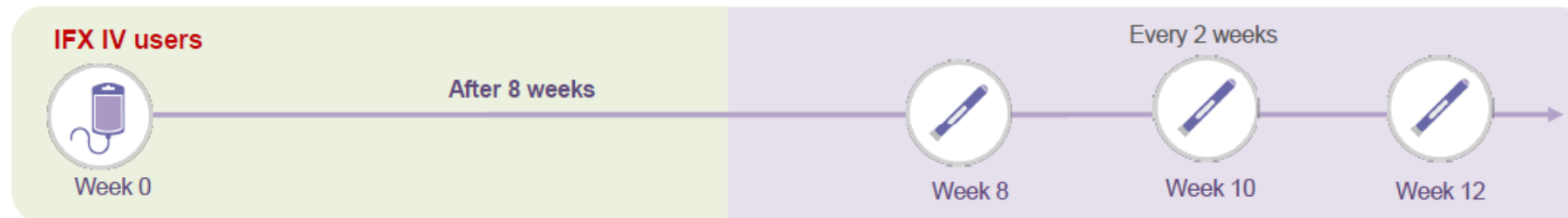


SC injection every 2 weeks after SC induction at Week 0, 1, 2, 3, 4



② Switching from Infliximab IV


SC injection every 2 weeks after 8 weeks from the last infliximab intravenous infusion



Το υποδόριο infliximab στη ΡΑ

Original article

Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial

**Rene Westhovens¹, Piotr Wiland², Marek Zawadzki², Delina Ivanova³,
Alfredo Berrocal Kasay⁴, Elias Chalouhi El-Khoury⁵, Éva Balázs⁶,
Sergii Shevchuk⁷, Larisa Eliseeva⁸, Mykola Stanislavchuk⁷, Roman Yatsyshyn⁹,
Paweł Hrycaj¹⁰, Janusz Jaworski¹¹, Vyacheslav Zhdan¹², Jakub Trefler¹³,
Pavel Shesternya¹⁴, Sang Joon Lee¹⁵, Sung Hyun Kim¹⁵, Jee Hye Suh¹⁵,
Seul Gi Lee¹⁵, Noo Ri Han¹⁵ and Dae Hyun Yoo ¹⁶**

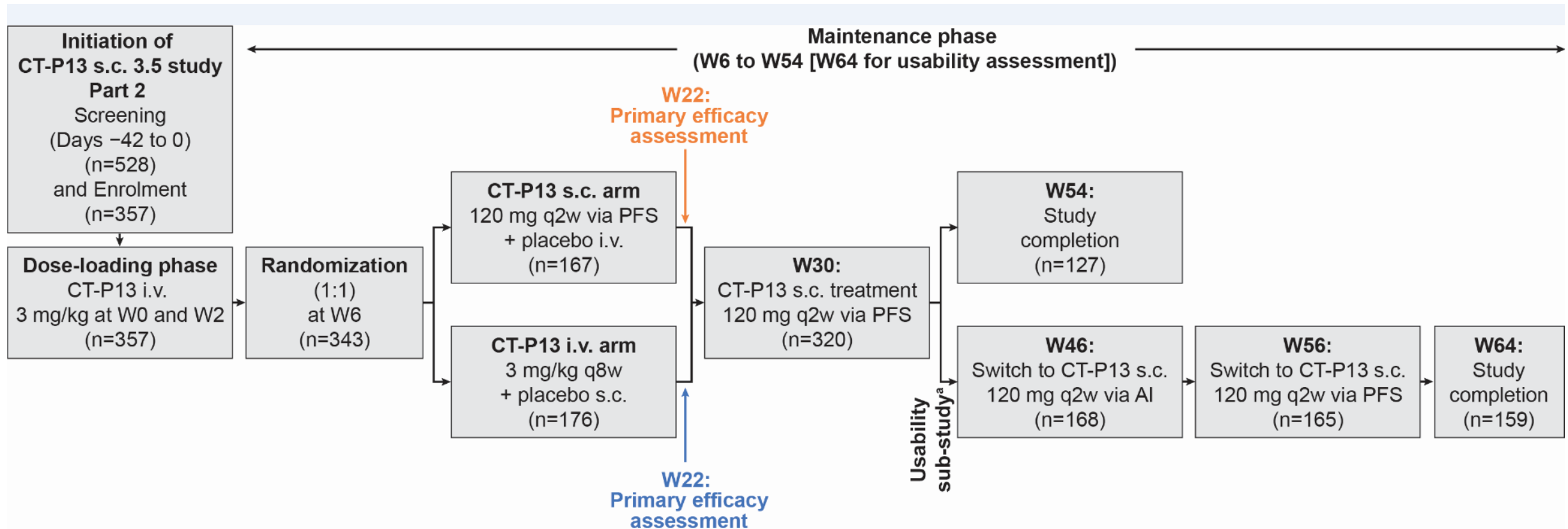
Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

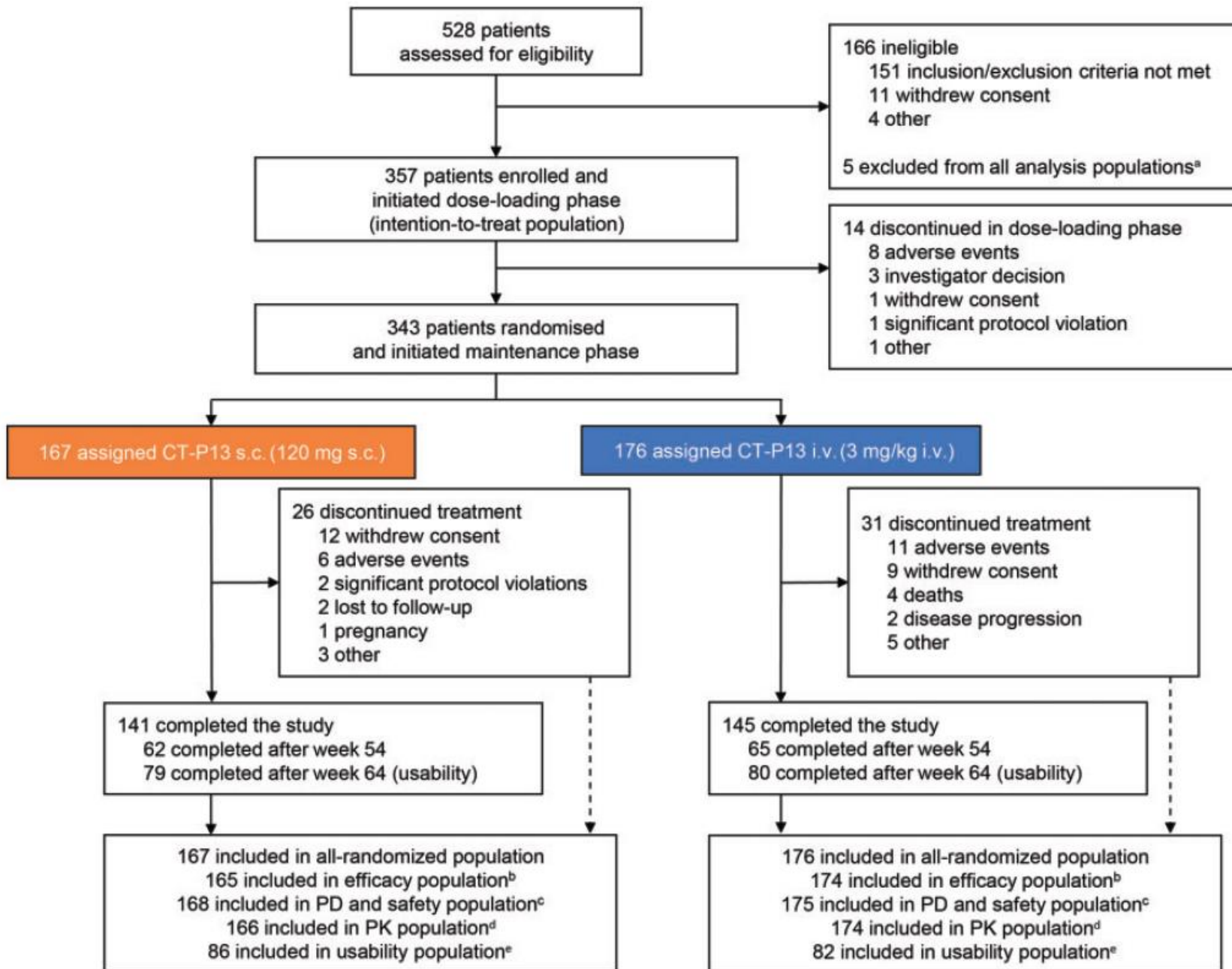
Χαρακτηριστικά μελέτης

- Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, Φάσης I/III μελέτη μη-κατωτερότητας
- Ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα
- 76 κέντρα σε 12 χώρες
- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο
 - ✓ Απόδειξη μη κατωτερότητας του SC σε σχέση με το IV όσον αφορά τη μεταβολή από την αρχική τιμή (baseline) του DAS28-CRP την ΕΒΔ 22 (με περιθώριο μη-κατωτερότητας: -0,6)
- Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία
 - ✓ **Αποτελεσματικότητα:** μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (baseline) επιπλέον δεικτών (DAS28-CRP/ESR, ACR20, ACR50, ACR70, EULAR response rate, CDAI, SDAI)
 - ✓ **PK/PD:** AUCs, AUC W22–30, Cmax, and Ctrough, RF, anti-CCP, CRP, ESR
 - ✓ **Χρησιμότητα (Usability):** αξιολόγηση αυτοχορήγησης με χρήση ερωτηματολογίων και λίστας ελέγχου (checklist). Παράμετροι: αυτοπεποίθηση, πόνος κατά τη διάρκεια και μετά την ένεση, ευκολία χρήσης, ικανοποίηση κλπ
 - ✓ **Ασφάλεια:** Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE), σοβαρές ΑΕ, ΑΕ ειδικού ενδιαφέροντος, ενδείξεις και συμπτώματα φυματίωσης, τοπικός πόνος και ανοσογονικότητα

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Σχεδιασμός μελέτης



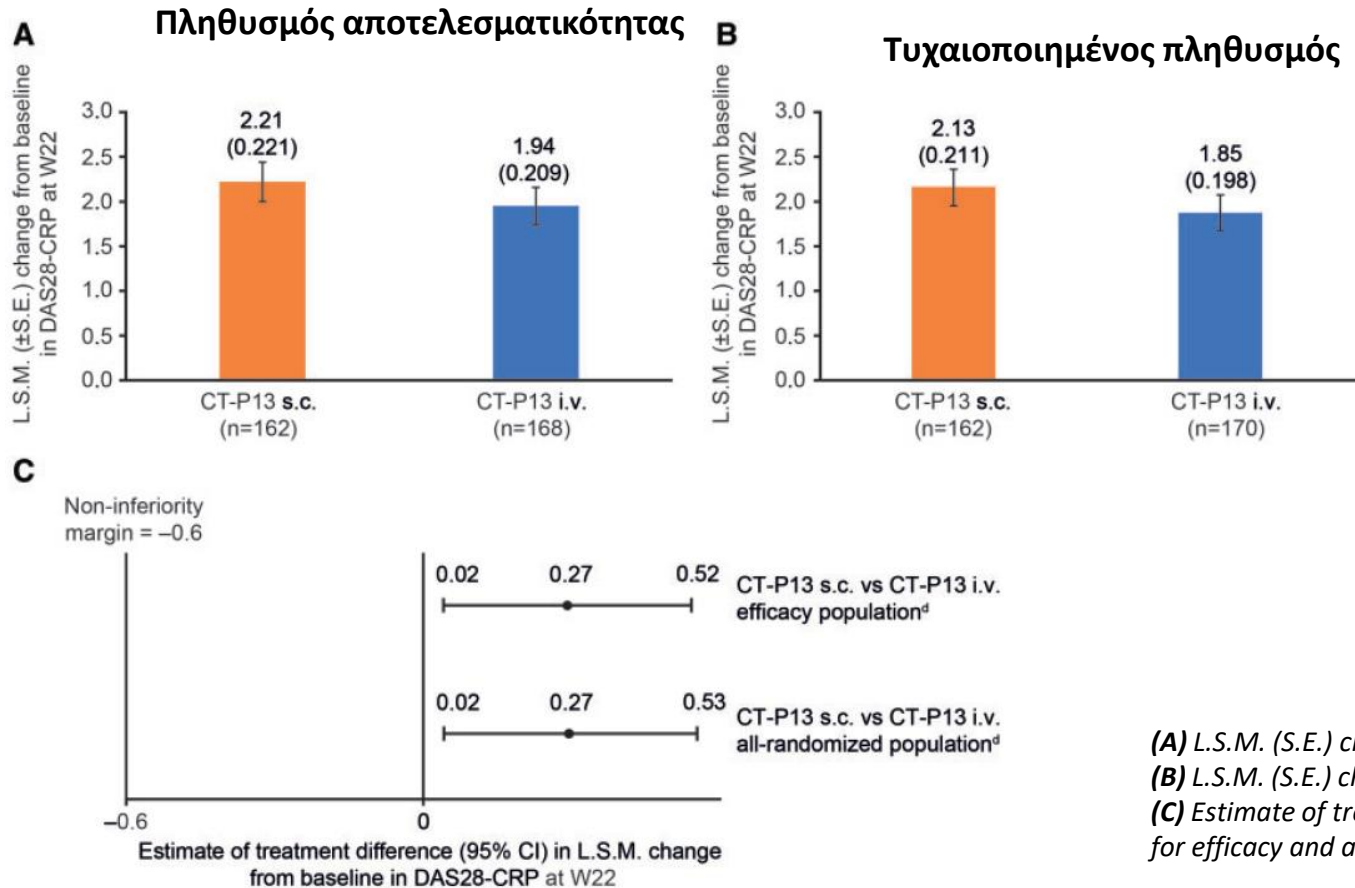


Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη PA

343 were randomized to CT-P13 s.c. (n=167) or CT-P13 i.v. (n=176) at W6

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Πρωτεύον καταληκτικό σημείο



- Η διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων την ΕΒΔ 22 ήταν 0.27 με το αντίστοιχο κατώτερο όριο του CI να είναι το 0.02 (95% CI), που ήταν μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο όριο NI
- Η μεταβολή (95% CI) όχι μόνο ήταν εντός του προκαθορισμένου περιθωρίου μη-κατωτερότητας, αλλά και πάνω από το μηδέν, παρέχοντας ένδειξη ανωτερότητας του SC σε σχέση με το IV, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%

(A) L.S.M. (S.E.) change from baseline in DAS28-CRP at W22 (efficacy population).

(B) L.S.M. (S.E.) change from baseline in DAS28-CRP at W22 (all-randomized population).

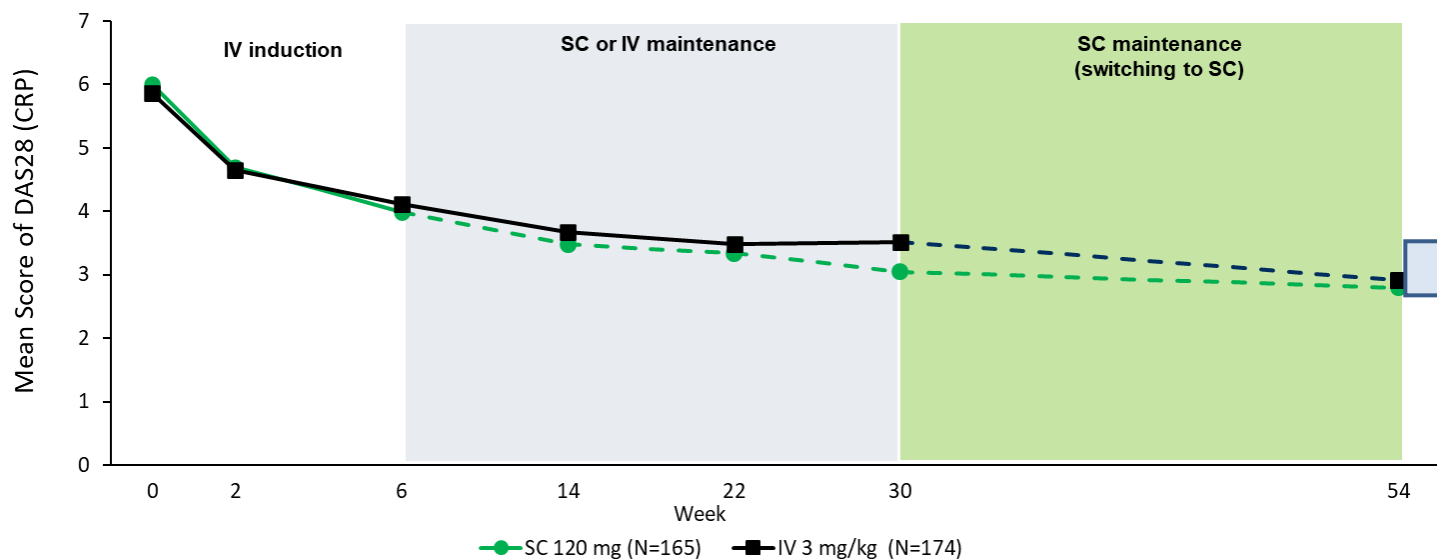
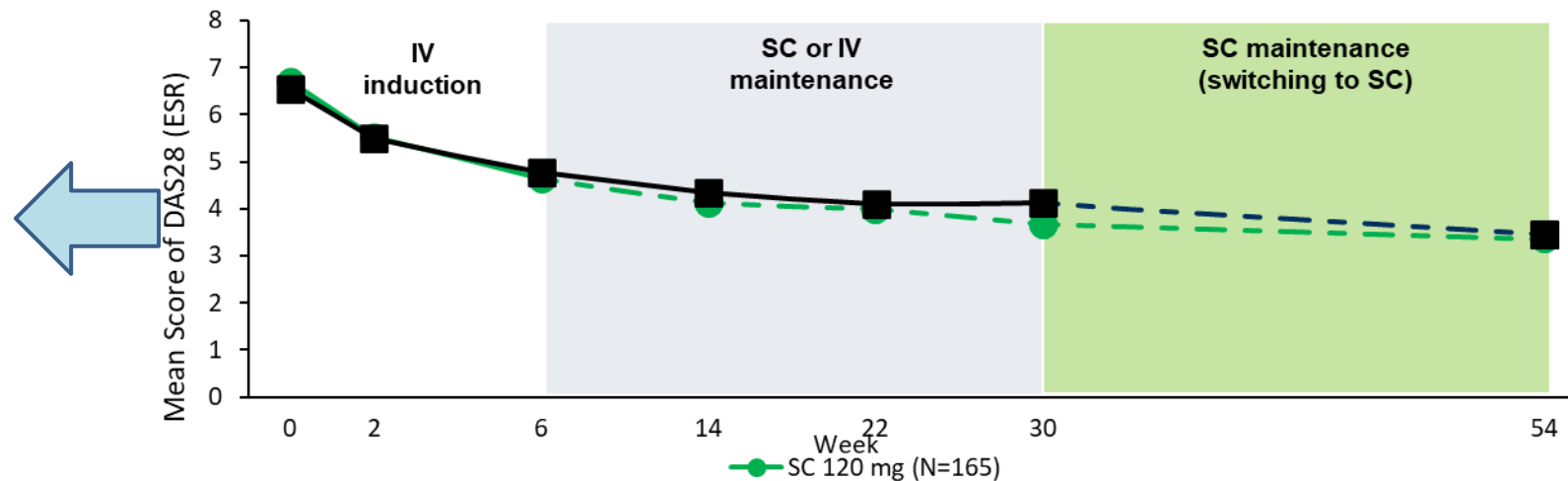
(C) Estimate of treatment difference (95% CI) in L.S.M. change from baseline in DAS28-CRP at W22 for efficacy and all-randomized populations.

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

DAS28-ESR Mean of Actual Score:
Efficacy population

Ελαφρά βελτιωμένη
αποτελεσματικότητα του CT-P13 SC
vs IV την ΕΒΔ 30

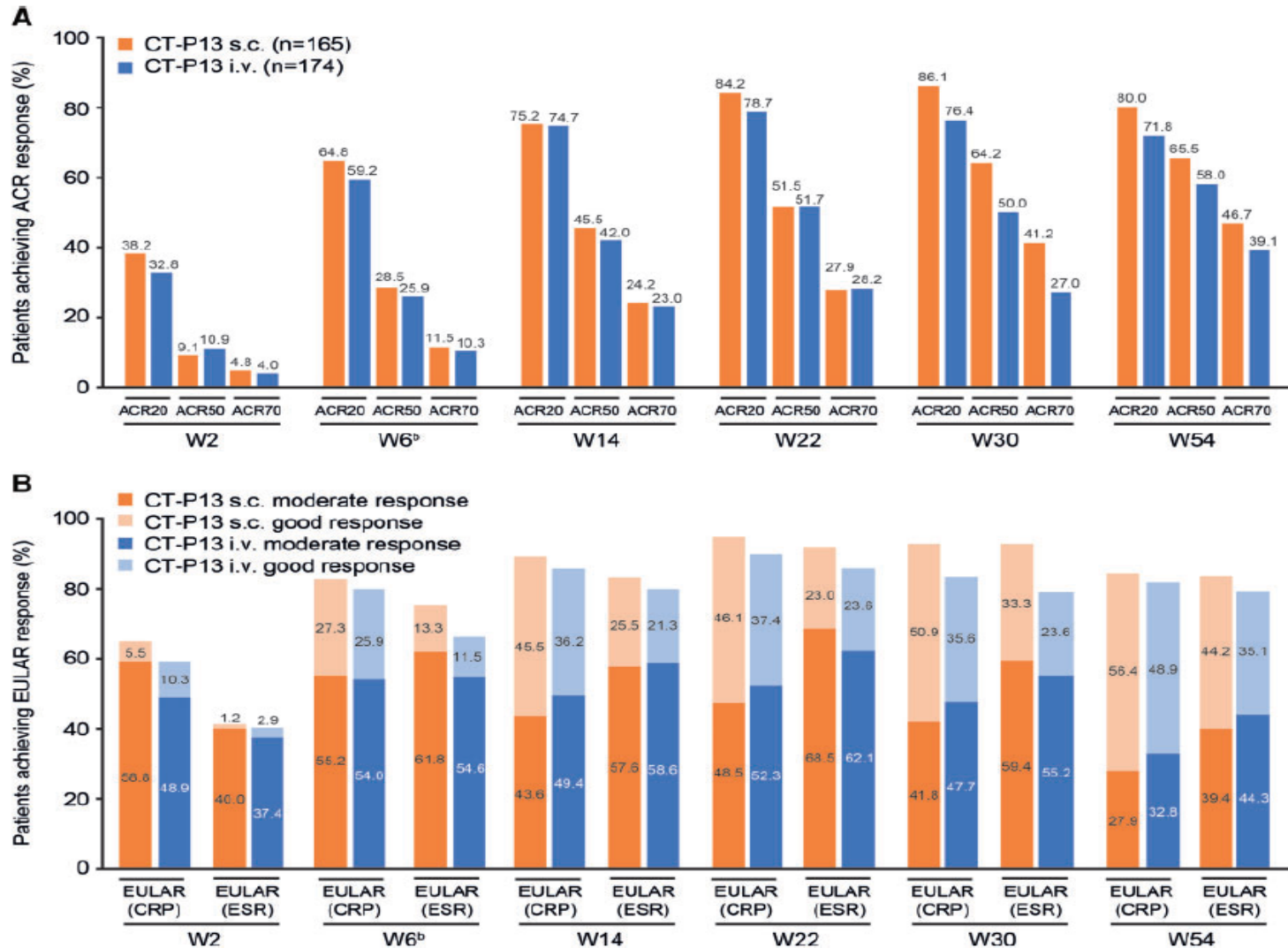


DAS28-CRP Mean of Actual Score: Efficacy population

Ελαφρά βελτιωμένη
αποτελεσματικότητα του CT-P13 SC vs
IV την ΕΒΔ 30

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία



- Το CT-P13 SC φαίνεται να έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα έως την ΕΒΔ 22 και **ελαφρώς βελτιωμένη αποτελεσματικότητα την ΕΒΔ30 σε σχέση με το IV**
- Μετά το switching από CT-P13 IV σε CT-P13 SC την ΕΒΔ 30, παρατηρήθηκε βελτίωση της αποτελεσματικότητας στην ομάδα του CT-P13 IV, εμφανίζοντας παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ομάδα του CT-P13 SC την ΕΒΔ 54

(A) Proportion of patients achieving clinical response according to ACR20, ACR50 and ACR70 criteria. (B) Proportion of patients with good/moderate response according to EULAR (CRP) and EULAR (ESR).

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

CDAI: Efficacy Population

Time point	CT-P13 SC (n=165)		CT-P13 IV (n=174)	
	Mean (SD)	Mean (SD) change from baseline	Mean (SD)	Mean (SD) change from baseline
Baseline	42.53 (10.09)	NA	39.59 (10.08)	NA
W2	29.05 (11.30)	-13.48 (12.20)	27.92 (11.82)	-11.67 (13.24)
W6	19.75 (11.69)	-22.77 (14.52)	20.36 (11.49)	-19.23 (12.70)
W14	15.07 (10.67)	-27.45 (13.79)	15.85 (10.62)	-23.70 (12.44)
W22	13.03 (8.96)	-29.57 (12.41)	13.39 (9.79)	-26.33 (12.04)
W30	10.69 (9.19)	-31.92 (12.77)	13.24 (9.73)	-26.33 (12.27)
W54	8.79 (8.58)	-34.09 (12.22)	9.20 (8.20)	-30.36 (12.37)

- **Ελαφρά βελτιωμένη αποτελεσματικότητα του CT-P13 SC vs IV την ΕΒΔ 30**

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

CDAI: Efficacy Population

Time point	CT-P13 SC (n=165)		CT-P13 IV (n=174)	
	Mean (SD)	Mean (SD) change from baseline	Mean (SD)	Mean (SD) change from baseline
Baseline	42.53 (10.09)	NA	39.59 (10.08)	NA
W2	29.05 (11.30)	-13.48 (12.20)	27.92 (11.82)	-11.67 (13.24)
W6	19.75 (11.69)	-22.77 (14.52)	20.36 (11.49)	-19.23 (12.70)
W14	15.07 (10.67)	-27.45 (13.79)	15.85 (10.62)	-23.70 (12.44)
W22	13.03 (8.96)	-29.57 (12.41)	13.39 (9.79)	-26.33 (12.04)
W30	10.69 (9.19)	-31.92 (12.77)	13.24 (9.73)	-26.33 (12.27)
W54	8.79 (8.58)	-34.09 (12.22)	9.20 (8.20)	-30.36 (12.37)

- **Ελαφρά βελτιωμένη αποτελεσματικότητα του CT-P13 SC vs IV την ΕΒΔ 30**

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

SDAI: Efficacy Population

Time point	CT-P13 SC (n=165)		CT-P13 IV (n=174)	
	Mean (SD)	Mean (SD) change from baseline	Mean (SD)	Mean (SD) change from baseline
Baseline	44.36 (10.65)	NA	41.86 (11.12)	NA
W2	29.63 (11.37)	-14.79 (12.57)	28.57 (12.09)	-13.21 (14.15)
W6	20.50 (11.91)	-23.86 (14.95)	21.34 (11.81)	-20.52 (13.37)
W14	15.85 (10.91)	-28.50 (14.23)	16.83 (11.10)	-25.01 (13.17)
W22	13.72 (9.20)	-30.62 (13.13)	14.52 (10.30)	-27.48 (13.16)
W30	11.31 (9.27)	-33.46 (13.44)	14.44 (10.22)	-27.38 (13.32)
W54	9.29 (8.61)	-35.39 (12.65)	10.02 (8.64)	-31.67 (13.36)

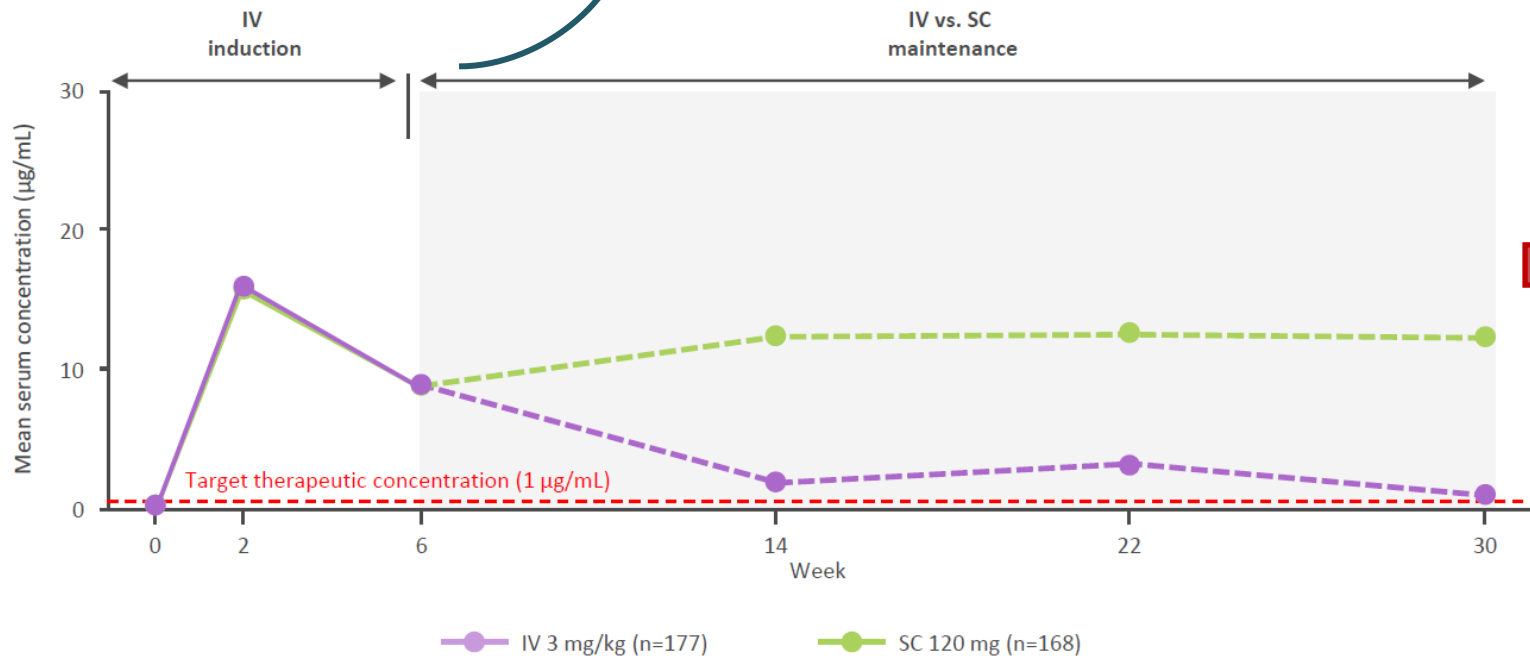
- **Ελαφρά βελτιωμένη αποτελεσματικότητα του CT-P13 SC vs IV την ΕΒΔ 30**

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Φαρμακοκινητική

Το CT-P13 SC είχε σταθερή και υψηλή συγκέντρωση, πάνω από το κατώτερο θεραπευτικό όριο των 1 μg/mL, ενώ η μέση συγκέντρωση C_{trough} ήταν υψηλότερη σε σχέση με το IV



Η AUC ήταν παρόμοια μεταξύ υποδόριας και ενδοφλέβιας μορφής

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ασφάλεια (safety population)

	CT-P13 s.c. (n = 168)	CT-P13 i.v. (n = 175)
Total TEAEs, n	309	313
Patients with ≥1 TEAE	92 (54.8)	117 (66.9)
Treatment-related TEAE	73 (43.5)	72 (41.1)
TEAE grade ≥3	13 (7.7)	8 (4.6)
Total TESAEs, n	8	15
Patients with ≥1 TESAE	6 (3.6)	13 (7.4)
Treatment-related TESAE	3 (1.8)	4 (2.3)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation of study drug	6 (3.6)	14 (8.0)
Patients with ≥1 TEAE classified as localized ISR	30 (17.9) ^e	22 (12.6) ^e
Patients with ≥1 TEAE classified IRR ^b	0	7 (4.0) ^f
Patients with ≥1 TEAE classified as SIR ^b	2 (1.2) ^g	3 (1.7) ^g
Patients with ≥1 TEAE classified as delayed hypersensitivity ^c	4 (2.4) ^h	0
Patients with ≥1 TEAE classified as infections	49 (29.2)	60 (34.3)
Most common infections and infestations ^d		
Viral upper respiratory tract infection	10 (6.0)	14 (8.0)
Upper respiratory tract infection	8 (4.8)	13 (7.4)
Latent tuberculosis	8 (4.8)	10 (5.7)
Urinary tract infection	9 (5.4)	7 (4.0)
Bronchitis	5 (3.0)	4 (2.3)
Patients with ≥1 TEAE classified as malignancy	1 (0.6)	0

- **Περισσότερα περιστατικά TEAEs για την ομάδα του IV**
- **Περισσότερες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης στην ομάδα του SC, όπως αναμενόταν**
- **Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας μεταξύ των δυο ομάδων μετά το switching**

IRR: infusion-related reaction, ISR: injection site reaction, SIR: systemic injection reaction, TEAE: treatment-emergent adverse event, TESAE: treatment-emergent serious adverse event

Αντιδράσεις έγχυσης στο infliximab iv στο Ρευματολογικό τμήμα του ΝΙΜΤΣ (δεδομένα έως το 2010)

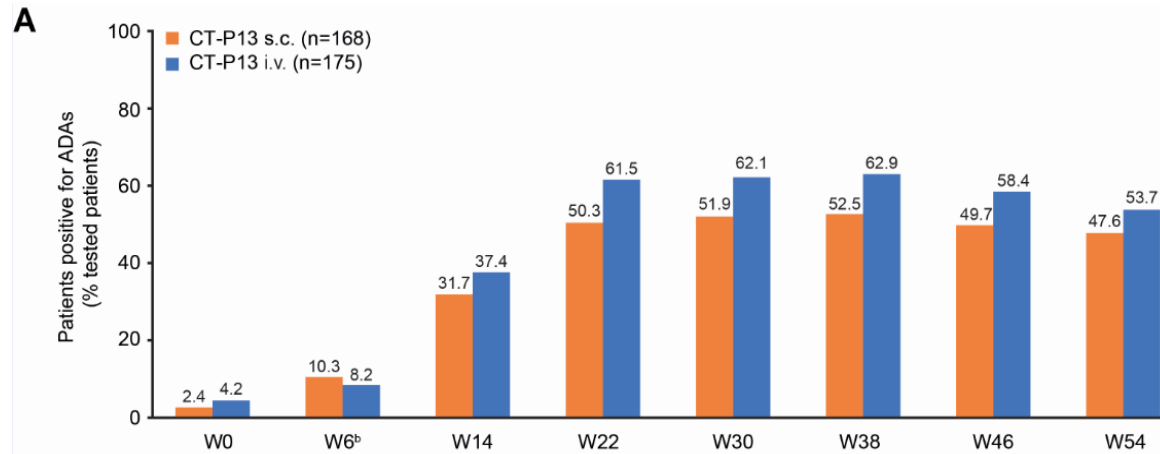
- **Εισαγωγή:** Το Infliximab δύναται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις κατά την έγχυση. Συνολικά η επίπτωση των αντιδράσεων έγχυσης του φαρμάκου εκτιμάται στο 5% σε ασθενείς με νόσο Crohn, και σε 4.6% έως 8.6% σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα που λαμβάνουν κορτικοειδή. Στην παρούσα μελέτη προσδιορίζονται τα ποσοστά αντιδράσεων έγχυσης στο Infliximab ανά κατηγορία νοσημάτων.
- **Υλικό και Μέθοδος:** Στο παρόν ρευματολογικό κέντρο έχουν τεθεί σε θεραπεία με Infliximab συνολικά 143 ασθενείς (Ρευματοειδή Αρθρίτιδα: 75, Ψωριασική Αρθρίτιδα: 13, Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα: 55).
- **Αποτελέσματα:** Αντίδραση κατά την έγχυση Infliximab εμφάνισαν 13 ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (17.3%), 5 ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα (38.5%) και 9 ασθενείς με Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα (16.4%). Με την εφαρμογή του στατιστικού test χ^2 δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά (p -value=0.16) ανάμεσα στις τρεις αυτές κατηγορίες νοσημάτων ως προς την συχνότητα των αντιδράσεων έγχυσης.

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

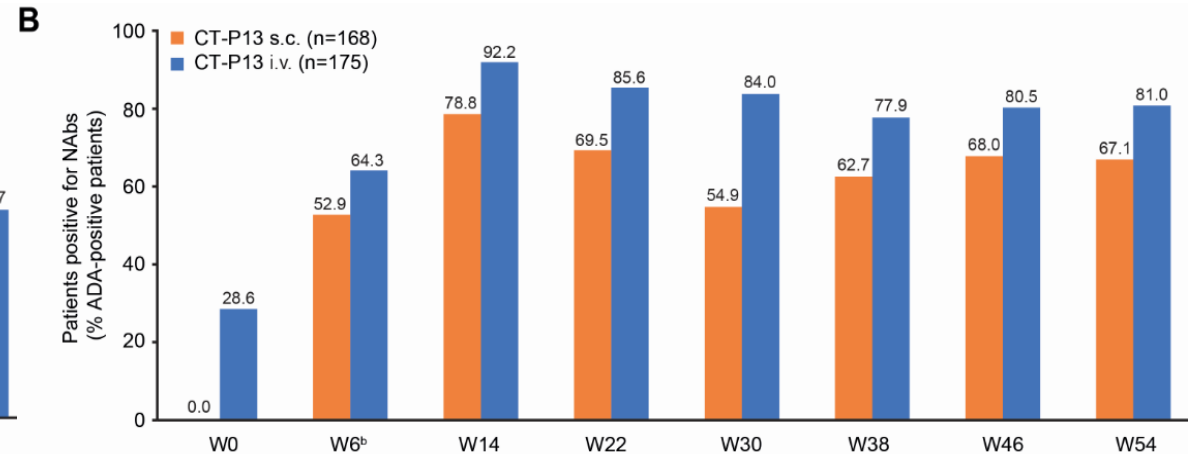
Αποτελέσματα μελέτης - Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ανοσογονικότητα

Ποσοστό ασθενών που ανέπτυξαν ADAs



Ποσοστό ασθενών που ανέπτυξαν NABs



Παρόμοια μεταξύ των δυο ομάδων:

- 67,9% των ασθενών για το CT-P13 SC και
- 73,7% των ασθενών για το CT-P13 IV, είχαν τουλάχιστον ένα θετικό αποτέλεσμα ADA



Clinical science

Efficacy of subcutaneous vs intravenous infliximab in rheumatoid arthritis: a post-hoc analysis of a randomized phase III trial

Arnaud Constantin¹, Roberto Caporali ², Christopher J. Edwards ³, João Eurico Fonseca⁴,
Florenzo Iannone ⁵, Edward Keystone ⁶, Hendrik Schulze-Koops⁷, Taek Kwon⁸,
Seungmin Kim⁸, SangWook Yoon⁹, Dong-Hyeon Kim⁹, Gahee Park¹⁰, Dae Hyun Yoo ^{11*}

¹Rheumatology Department, Purpan University Hospital, and Toulouse III—Paul Sabatier University, Toulouse, France

²Department of Clinical Sciences and Community Health, Research Centre for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, ASST Pini-Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, University of Milan, Milan, Italy

³Musculoskeletal Research Unit, NIHR Clinical Research Facility, University Hospital Southampton, Southampton, UK

⁴Rheumatology Department, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, and Instituto de Medicina Molecular, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

⁵Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, Università Degli Studi Di Bari Aldo Moro, Bari, Italy

⁶Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

⁷Department of Internal Medicine IV, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Munich, Munich, Germany

⁸External Affairs Department, Celltrion Healthcare Co., Ltd, Incheon, Republic of Korea

⁹Medical Affairs, Celltrion Healthcare Co., Ltd, Incheon, Republic of Korea

¹⁰Biometrics Department, Celltrion, Inc., Incheon, Republic of Korea

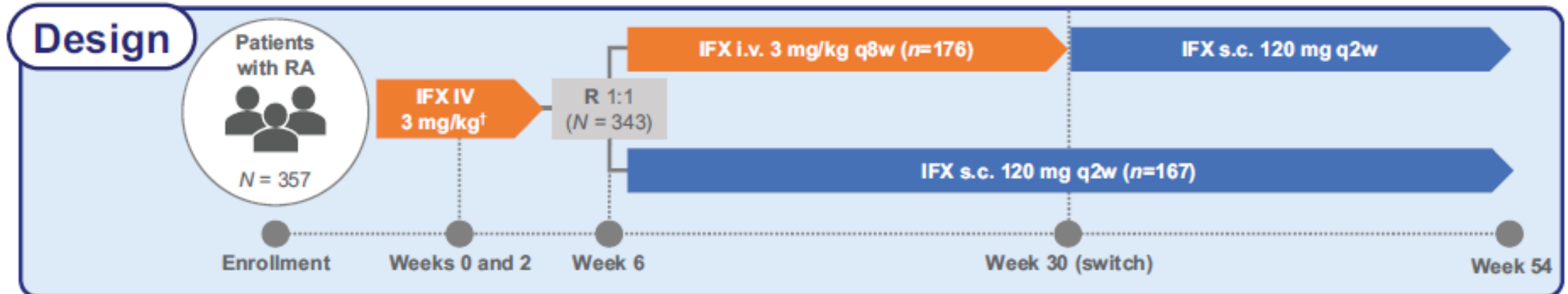
¹¹Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, and Hanyang University Institute for Rheumatology Research, Seoul, Republic of Korea

*Correspondence to: Dae Hyun Yoo, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University Institute for Rheumatology Research, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Republic of Korea. E-mail: dhyoo@hanyang.ac.kr

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ

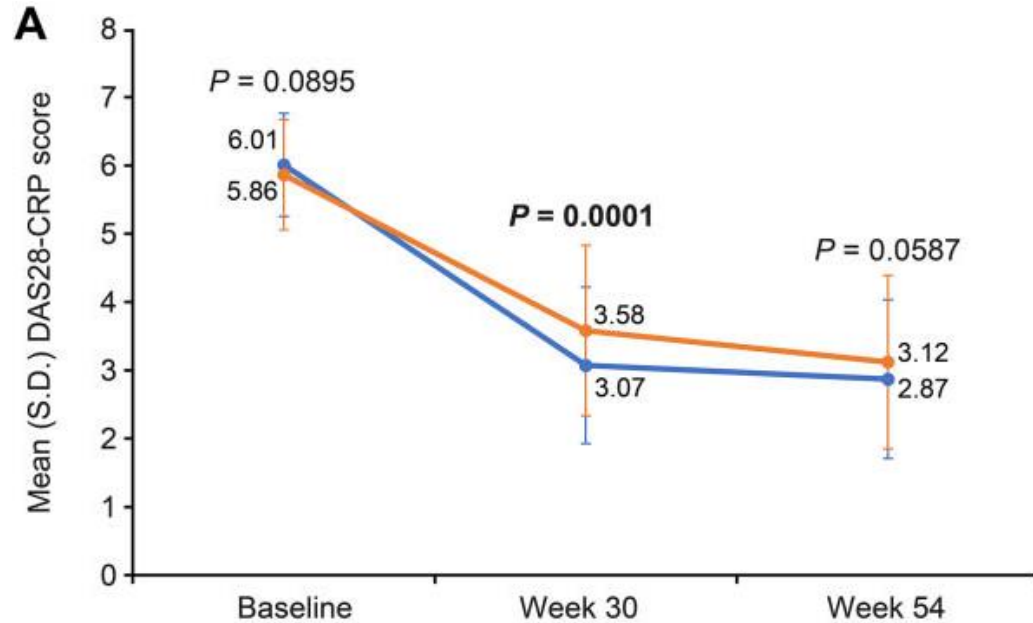
Post-hoc ανάλυση της CT-P13 3.5

- ❖ Post-hoc ανάλυση της μελέτης CT-P13 3.5 προκειμένου να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των s.c και i.v. ομάδων πριν το switch (W30) και μετά το switch (W54) και να εξακριβωθεί εάν η αριθμητική υπεροχή του υποδόριου CT-P13 την Εβδομάδα 30 αντιστοιχεί σε στατιστική σημαντικότητα
- ❖ Χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι LOCF (Last Observation Carried Forward) και NRI (Non-Responder Imputation)

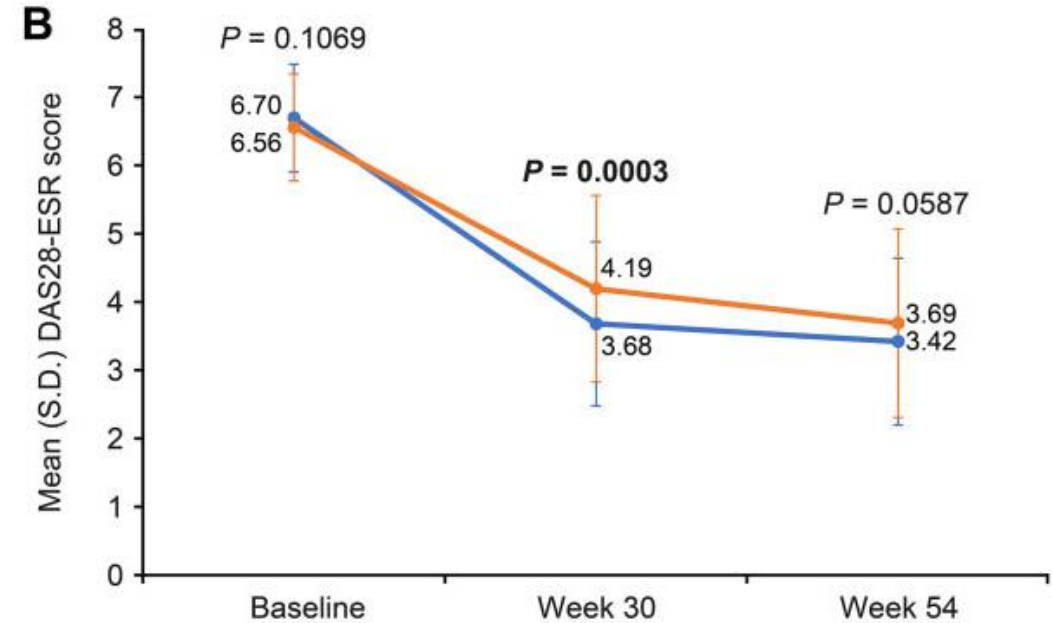


Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη RA

Post-hoc ανάλυση της CT-P13 3.5

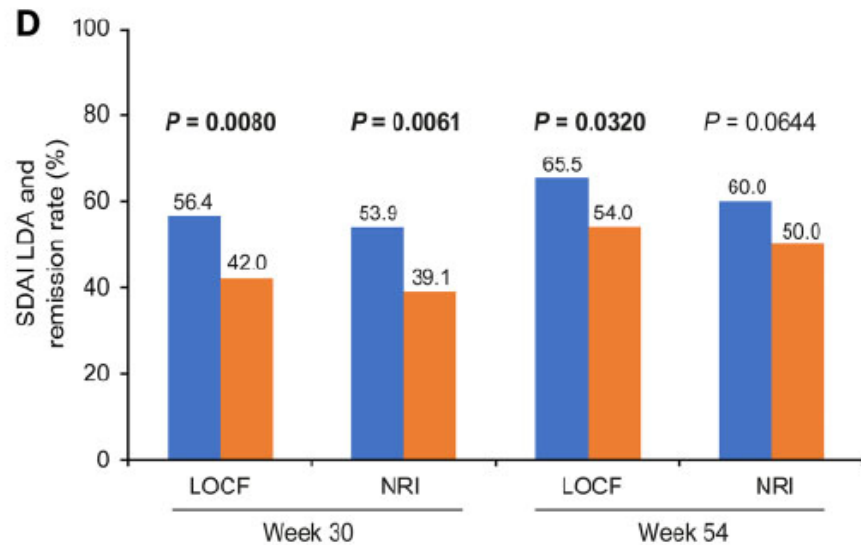
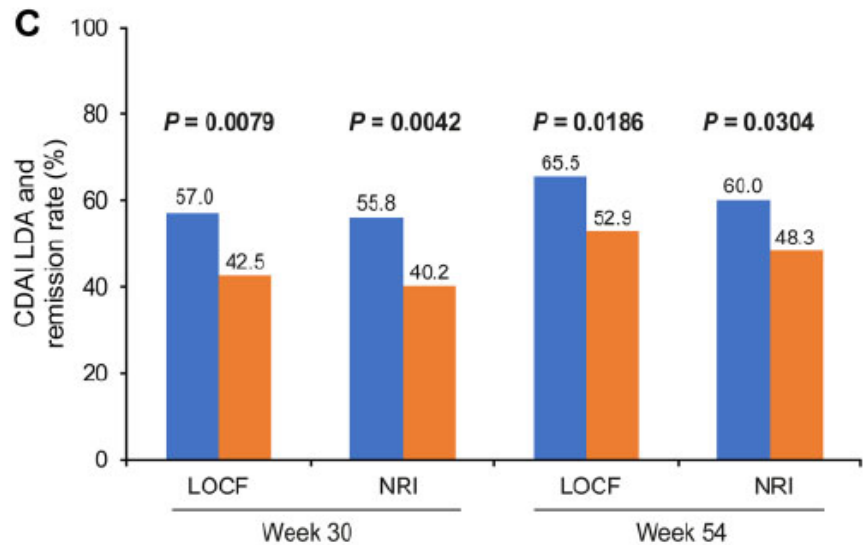
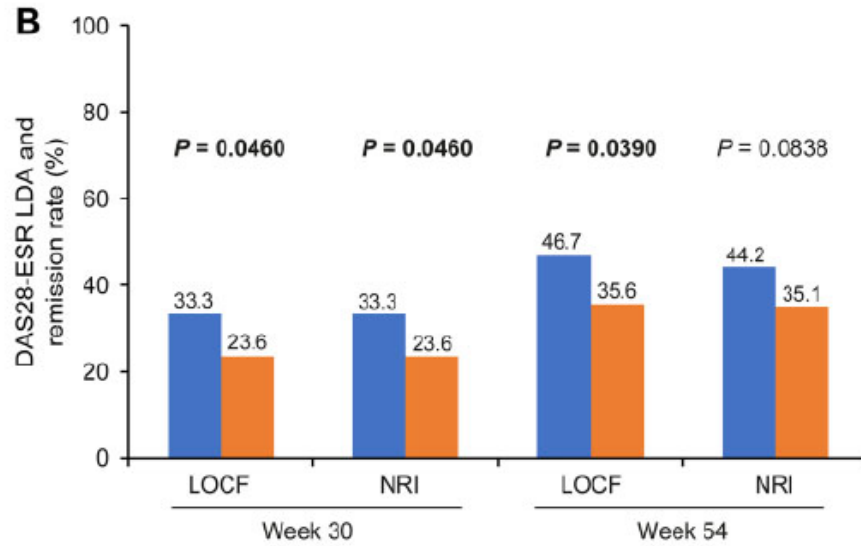
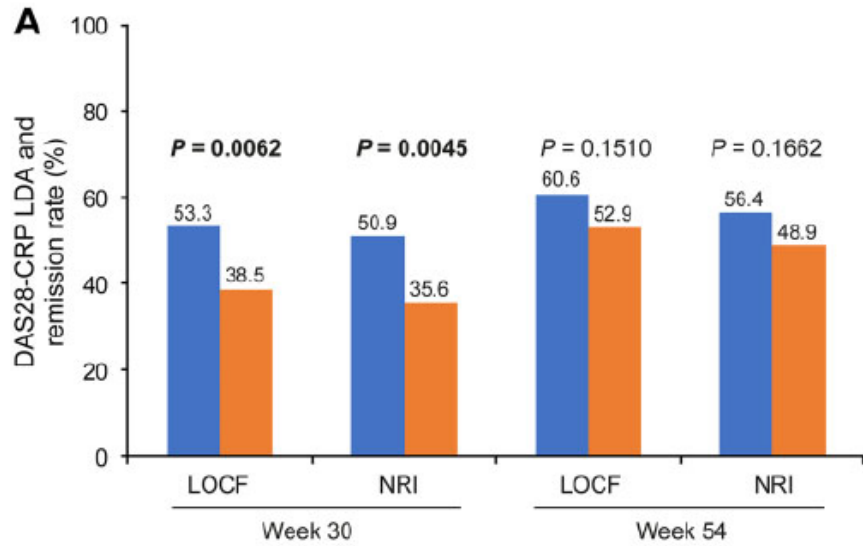


	Mean (S.D.) change from baseline at Week 30	Mean (S.D.) change from baseline at Week 54
IFX s.c. 120 mg	-2.94 (1.33)	-3.14 (1.34)
IFX i.v. 3 mg/kg	-2.28 (1.30)	-2.74 (1.38)
<i>P</i> value	<0.0001	0.0079



	Mean (S.D.) change from baseline at Week 30	Mean (S.D.) change from baseline at Week 54
IFX s.c. 120 mg	-3.02 (1.37)	-3.28 (1.42)
IFX i.v. 3 mg/kg	-2.37 (1.42)	-2.87 (1.51)
<i>P</i> value	<0.0001	0.0116

Ενδοφλέβιο έναντι υποδόριου infliximab στη ΡΑ: Post-hoc ανάλυση της CT-P13 3.5



■ IFX s.c. 120 mg (N = 165) ■ IFX i.v. 3 mg/kg (N = 174)

Η υποδόρια IFX παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά ανώτερη αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 30 σε σχέση με την ενδοφλέβια IFX

Ανοσογονικότητα

Δεδομένα

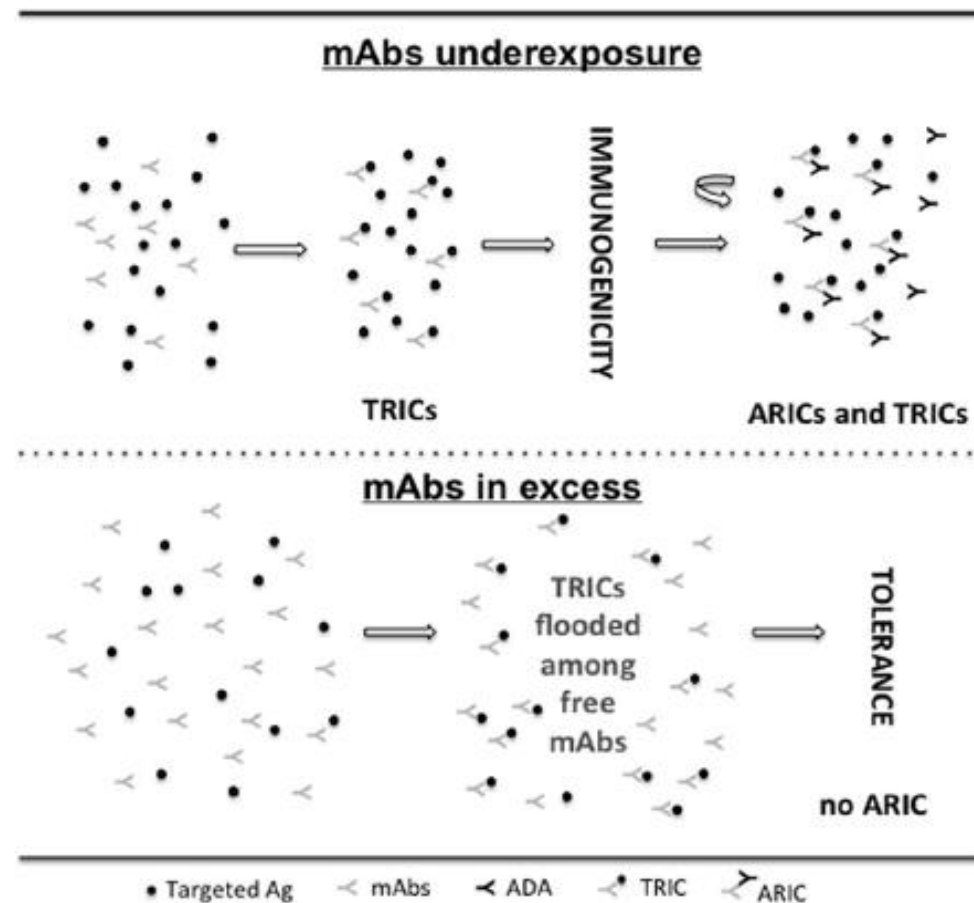
- Ο σχηματισμός TRICs (mAbs + αντιγόνα-στόχοι) είναι ανοσογονικός, ενώ τα ελεύθερα mAbs επάγουν ανοχή (tolerogenic)
- Οι αρχικές χαμηλές mAb συγκεντρώσεις σχετίζονται με υψηλότερο επίπεδο ανοσογονικότητας

Υπόθεση

- Οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων mAbs στον ορό είναι tolerogenic καταστέλλοντας την ανοσογονικότητα των TRICs
- Η συχνή χορήγηση του CT-P13 SC οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις «ελεύθερου» CT-P13 περιορίζοντας το σχηματισμό ADAs

mAbs binding to their target **→** target-related immune complexes (TRICs)

ADAs binding to mAbs **→** ADA-related immune complexes (ARICs)

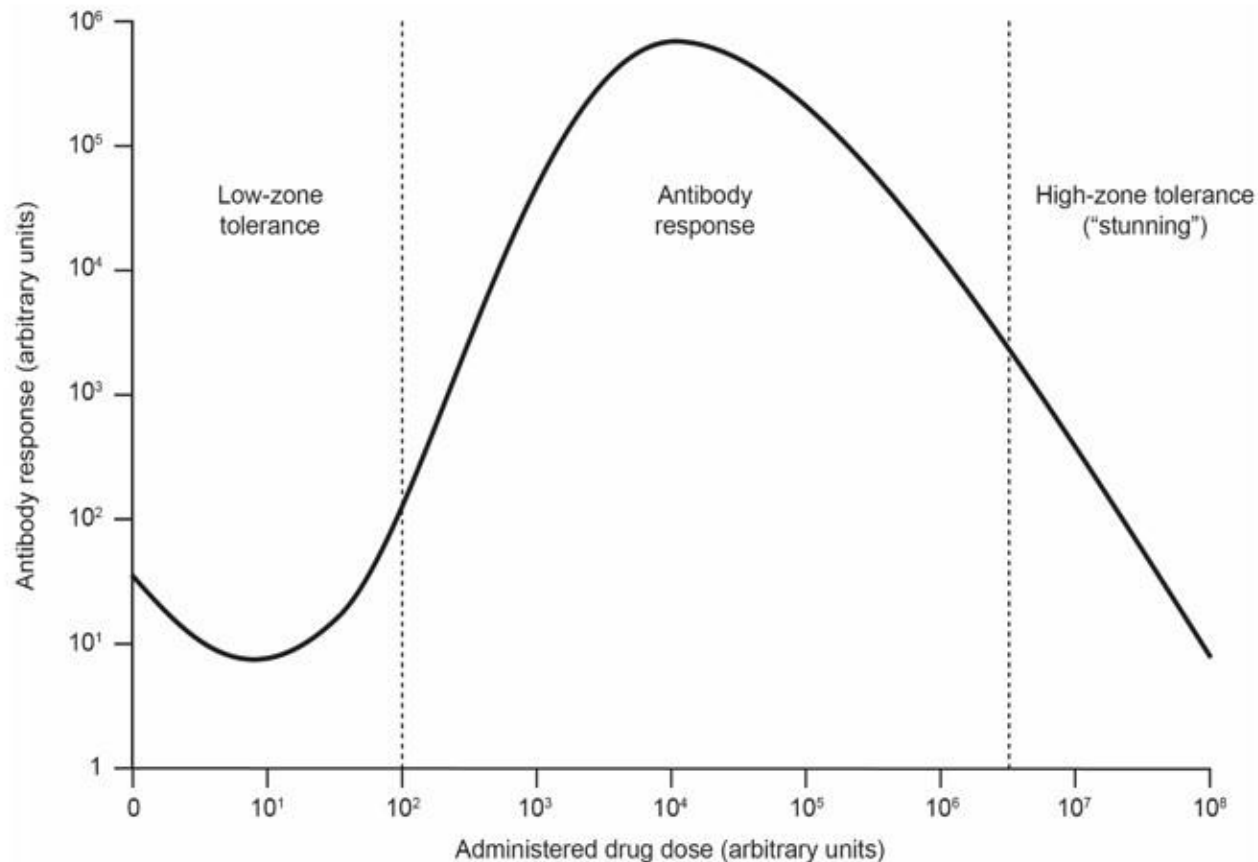


Ανοσογονικότητα

Antibody responses are impacted by antigen dose: high doses of a biologic may lead to high-zone tolerance, reducing ADA formation.¹¹¹

Adapted from *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease 5th Edition* by Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al.

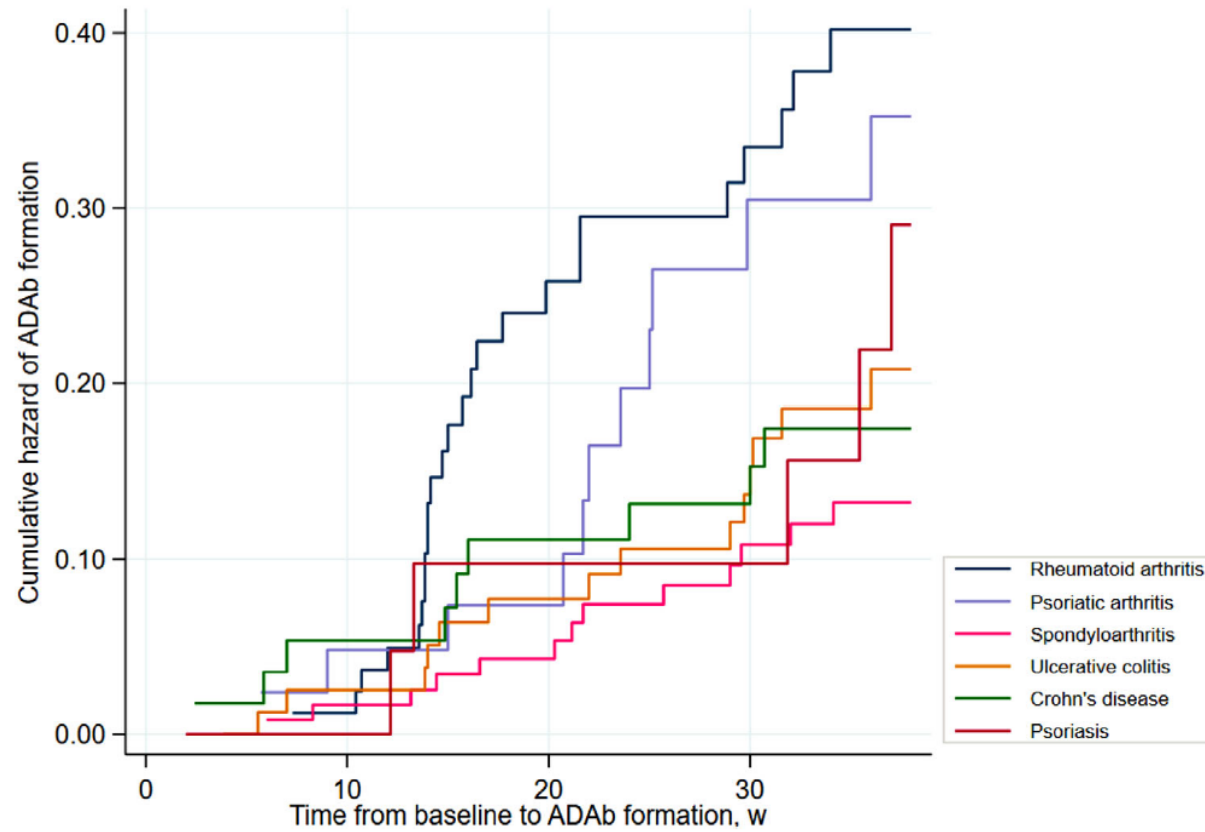
Copyright © 2001 by Garland Science. Used with permission of the publisher, W.W. Norton & Company.¹¹²



- Antibody responses are impacted by the antigen dose, with both very low and high doses able to induce immune tolerance.
- Hypothesis - higher trough concentrations achieved following SC administration remain within the high-zone tolerance range, and thereby offset the potentially more immunogenic nature of the SC route.

Τα σταθερά και χωρίς διακυμάνσεις επίπεδα IFX με το CT-P13 SC προστατεύουν από την ανάπτυξη ανοσογονικότητας καθώς τα επίπεδα παραμένουν στο «**high zone tolerance range**»

Risk factors for anti-drug antibody formation to infliximab: Secondary analyses of a randomised controlled trial



Παράγοντες κινδύνου ανοσογονικότητας στο infliximab iv

ADAb were detected in 78 (19%) patients. A diagnosis of **rheumatoid arthritis** (RA) (odds ratio [OR], 1.9 [95% confidence interval [CI] 1.0–3.6]) and lifetime **smoking** (OR, 2.0 [CI 1.1–3.6]) were baseline risk factors, while baseline use of **concomitant immunosuppressors** (OR, 0.4 [CI 0.2–0.8]) and a diagnosis of **spondyloarthritis** (SpA) (OR, 0.4 [CI 0.2–0.8]) reduced the risk of ADAb. Higher disease activity during follow-up (OR, 1.1 [CI 1.0–1.1]) and “**drug holidays**” of more than 11 weeks (OR, 4.1 [CI 1.2–13.8]) increased the risk of ADAb, whereas **higher infliximab doses** (OR, 0.1 [CI 0.0–0.3]) and **higher serum infliximab concentrations** (OR, 0.7 [CI 0.6–0.8]) reduced the risk of immunogenicity.

THU0187 IMPACTS OF BODY MASS INDEX ON CLINICAL RESPONSE OF NOVEL SUBCUTANEOUS INFLIXIMAB (CT-P13 SC) IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: 1-YEAR RESULTS FROM A PART 2 OF PHASE I/III RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

D. Yoo¹, R. Westhovens², P. Wiland³, M. Zawadzki³, D. Ivanova⁴, A. Berrocal⁵, E. Chalouhi⁶, É. Balázs⁷, S. Shevchuk⁸, S. J. Lee⁹, S. H. Kim⁹, N. Han⁹, Y. Jung⁹

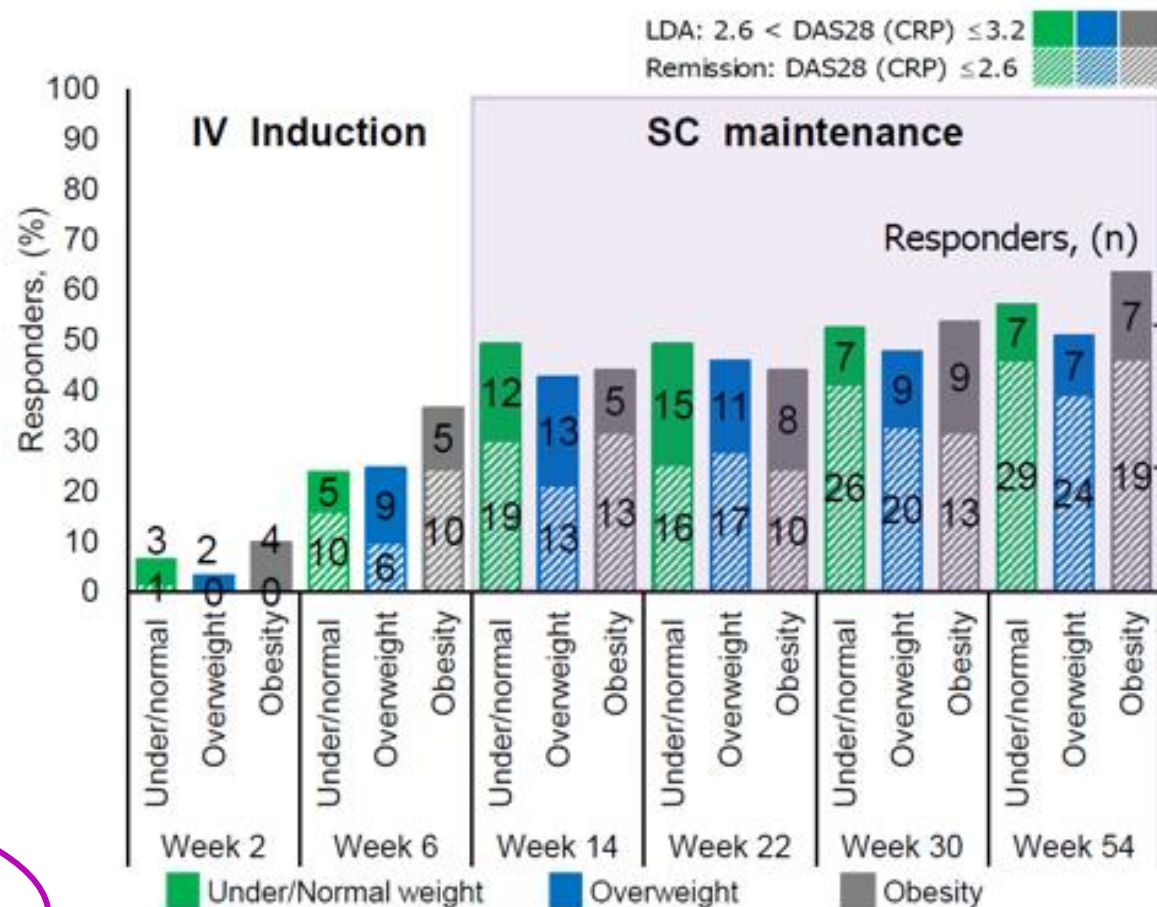
Post-hoc ανάλυση της CT-P13 3.5 (Part 2) προκειμένου να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος του BMI στην κλινική απόκριση του CT-P13 SC σε RA ασθενείς

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει BMI:

- Με φυσιολογικό βάρος/λιποβαρείς (<25 kg/m²)
- Υπέρβαροι (≥25 kg/m², <30 kg/m²)
- Παχύσαρκοι (≥30 kg/m²)

Το ποσοστό ύφεσης και το ποσοστό LDA ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων, χωρίς στατιστικώς σημαντικές διαφορές (p>0,05)

Υποδόριο infliximab και BMI



Υποδόριο infliximab σε σπονδυλαρθροπάθειες


Received: 12 October 2021 | Revised: 29 November 2021 | Accepted: 30 November 2021

DOI: 10.1002/ccr3.5205

CASE REPORT

Clinical Case Reports Open Access WILEY

Real-world evidence for subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) treatment in patients with psoriatic arthritis during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A case series

Xenofon Baraliakos¹ | Styliani Tsiami¹ | Sooraj Vijayan^{2,3} | Haewon Jung⁴ | Nick Barkham² 

Received: 19 October 2021 | Revised: 1 December 2021 | Accepted: 9 December 2021

DOI: 10.1002/ccr3.5233

CASE REPORT

Clinical Case Reports Open Access WILEY

Real-world evidence for subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) treatment in patients with ankylosing spondylitis during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A case series

Sooraj Vijayan¹ | Kyungmin Hwangbo² | Nick Barkham¹ 

The COVID-19 pandemic highlighted the benefits of subcutaneous (SC) administration for healthcare systems. The first SC infliximab, CT-P13 SC, was safe and effective for the treatment of psoriatic arthritis. Observed patient preferences for continuing CT-P13 SC suggest that patients receiving IV infliximab should be offered a switch to CT-P13 SC

Baraliakos X, Clin Case Rep. 2022;10(1):e05205.

Σύγκριση υποδόριου infliximab με iv, etanercept και adalimumab



Expert Review of Clinical Immunology



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierm20>

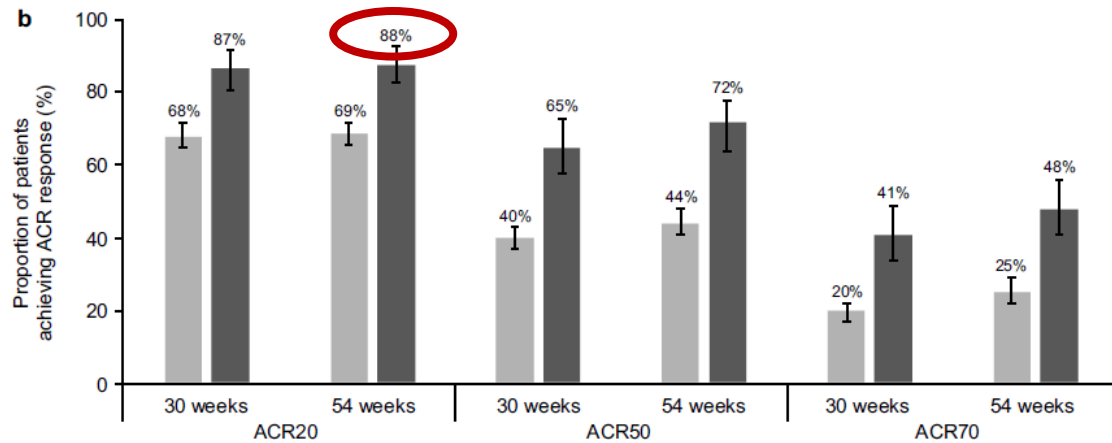
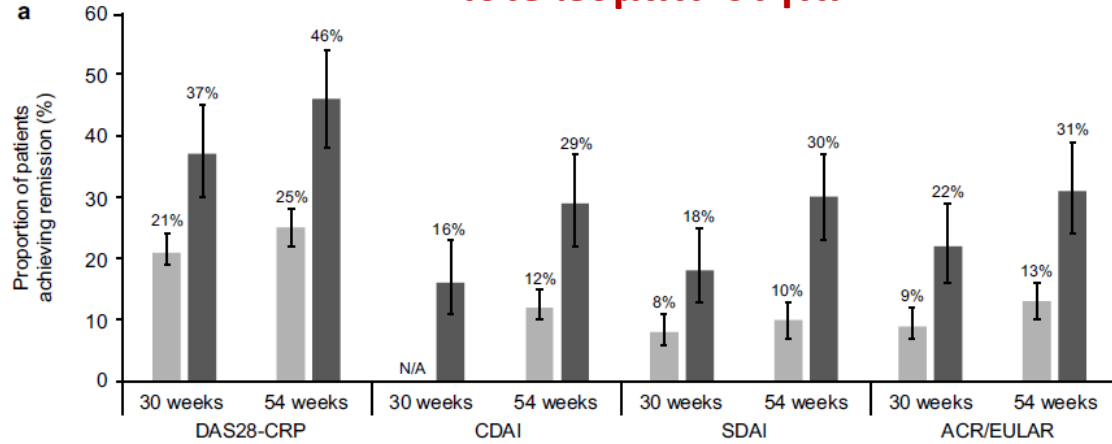
Efficacy and safety of subcutaneous infliximab versus adalimumab, etanercept and intravenous infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis

Roberto Caporali, Yannick Allanore, Rieke Alten, Bernard Combe, Patrick Durez, Florenzo Iannone, Mike T. Nurmohamed, Sang Joon Lee, Taek Sang Kwon, Jean Soo Choi, Gahee Park & Dae Hyun Yoo

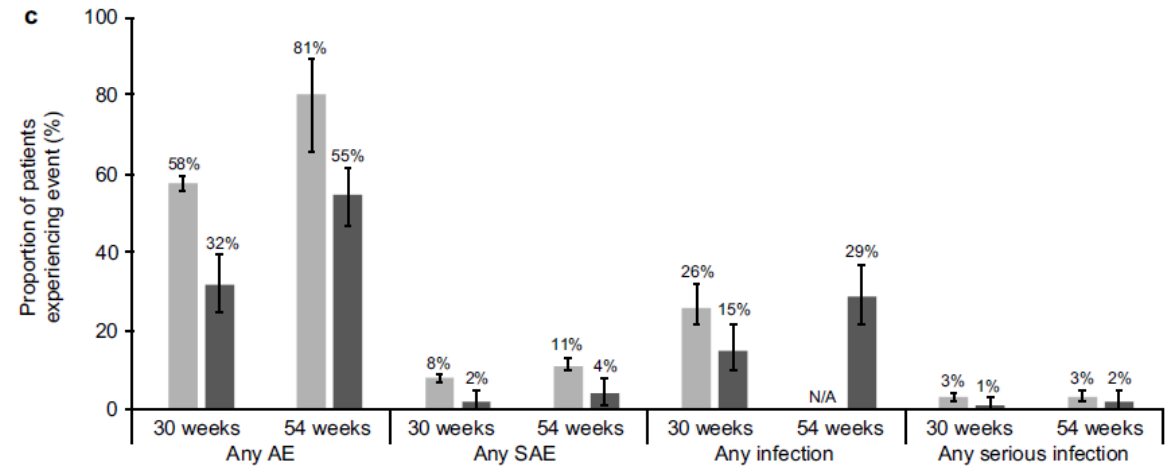
Συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση στην οποία ιστορικά δεδομένα από προϊόν αναφοράς infliximab και βιο-ομοειδών της, καθώς και από adalimumab και etanercept συγκεντρώθηκαν και συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα από τη μελέτη Φάσης 3 του CT-P13 SC

IFX IV vs CT-P13 SC

Αποτελεσματικότητα

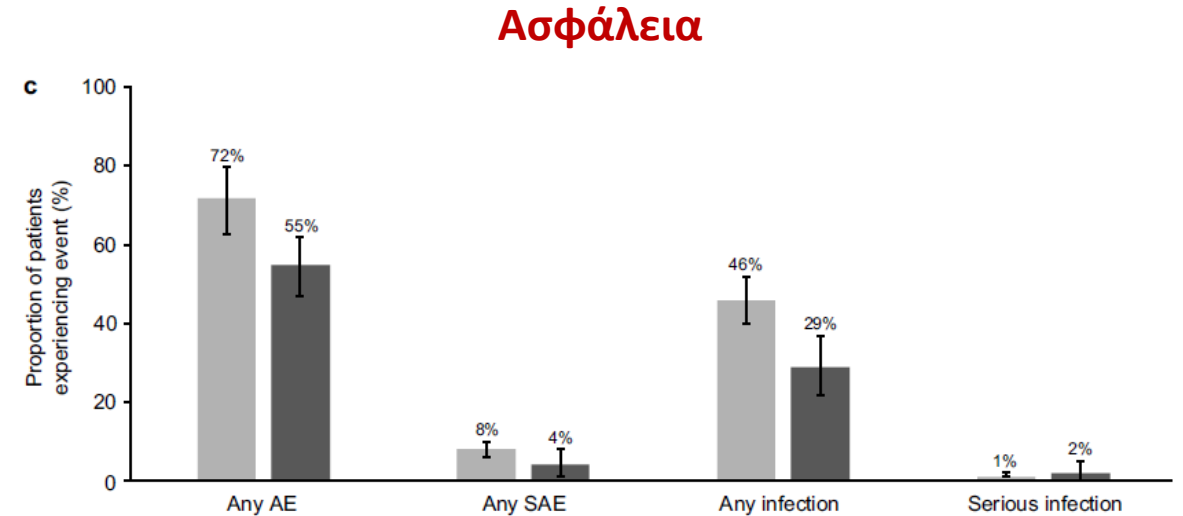
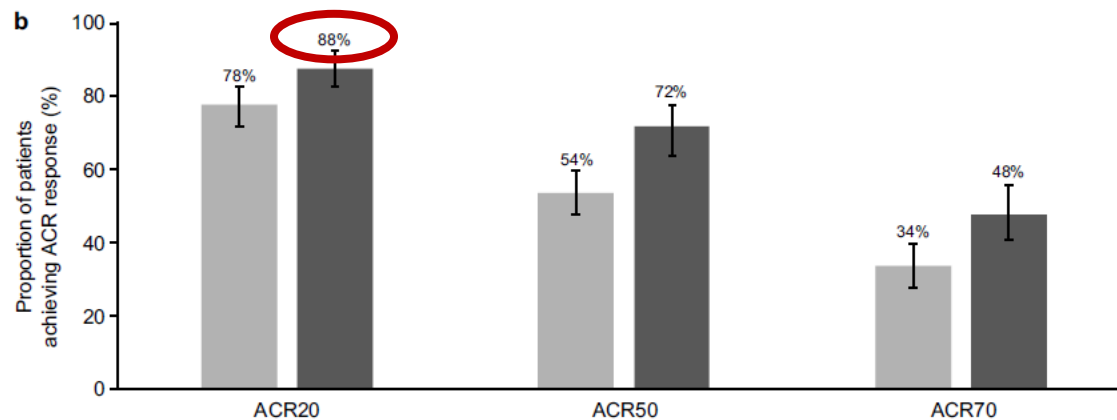
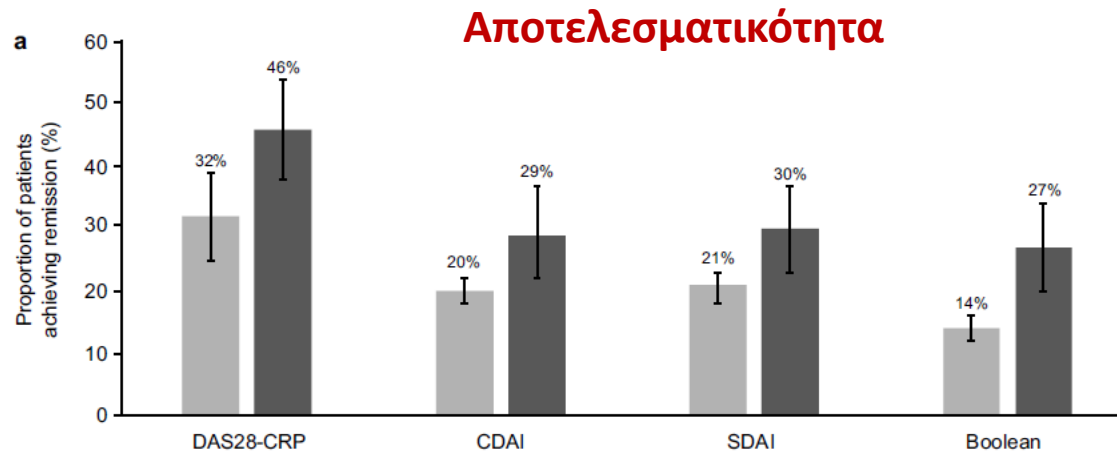


Ασφάλεια



■ Infliximab IV ■ CT-P13 SC

Adalimumab/etanercept vs CT-P13 SC



■ Adalimumab/etanercept ■ CT-P13 SC

Σύγκριση υποδόριου infliximab με iv, etanercept και adalimumab



Efficacy and safety of subcutaneous infliximab versus adalimumab, etanercept and intravenous infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis

Roberto Caporali, Yannick Allanore, Rieke Alten, Bernard Combe, Patrick Durez, Florenzo Iannone, Mike T. Nurmohamed, Sang Joon Lee, Taek Sang Kwon, Jean Soo Choi, Gahee Park & Dae Hyun Yoo

Conclusion: CT-P13 SC offers **an improved or similar** benefit-to-harm ratio compared with infliximab (intravenous) and adalimumab/etanercept, for the treatment of moderate-to-severe RA

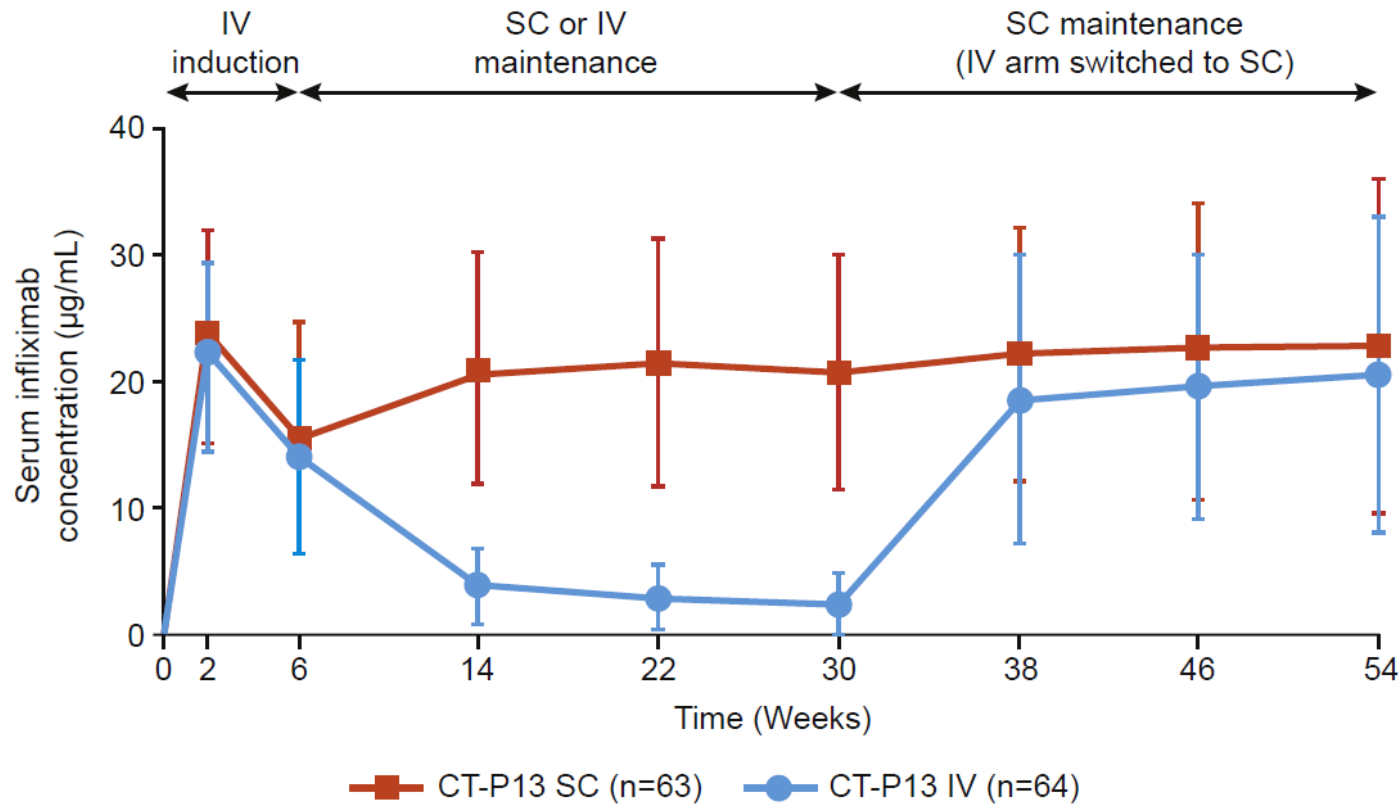
Το υποδόριο infliximab στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease





Stefan Schreiber,^{1,*} Shomron Ben-Horin,^{2,*} Jaroslaw Leszczyszyn,³ Robert Dudkowiak,^{3,4} Adi Lahat,² Beata Gawdis-Wojnarska,⁵ Aldis Pukitis,⁶ Marek Horynski,⁷ Katalin Farkas,⁸ Jaroslaw Kierkus,⁹ Maciej Kowalski,¹⁰ Sang Joon Lee,¹¹ Sung Hyun Kim,¹² Jee Hye Suh,¹² Mi Rim Kim,¹² Seul Gi Lee,¹³ Byong Duk Ye,¹⁴ and Walter Reinisch¹⁵

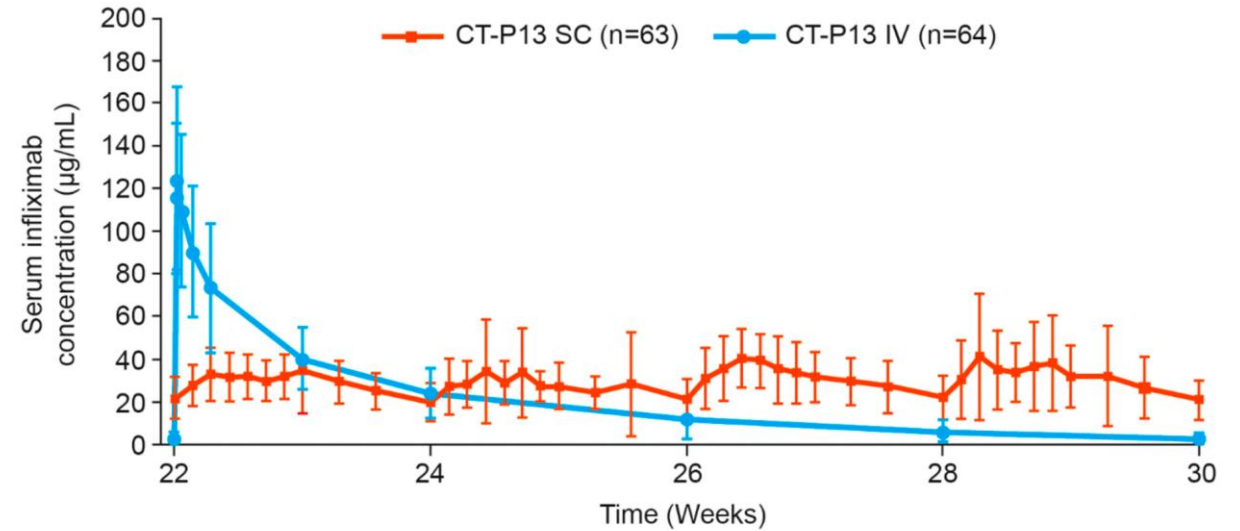
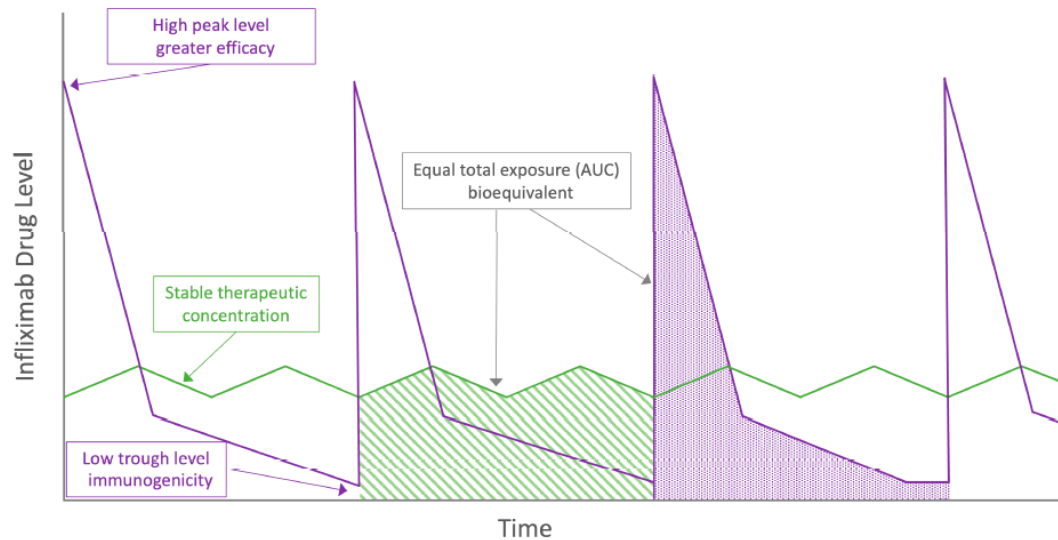
Επίπεδα infliximab στον ορό πριν κάθε χορήγηση



Mean (\pm SD) predose serum infliximab concentration for CT-P13 SC and CT-P13 IV arms (PK population). PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation. Concentrations below the lower limit of quantification (BLQ) before W0 were set to zero; other concentrations BLQ were set to the lower limit of quantification.

Therapeutic Drug Monitoring of Subcutaneous Infiximab in Inflammatory Bowel Disease—Understanding Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships in a New Era of Subcutaneous Biologics

Robert D. Little ¹ , Mark G. Ward ¹ , Emily Wright ², Asha J. Jois ³, Alex Boussioutas ¹, Georgina L. Hold ⁴, Peter R. Gibson ¹ and Miles P. Sparrow ^{1,*}



IV, intravenous; PK, pharmacokinetic; SC, subcutaneous; SD, standard deviation.

REMSWITCH

Αλλάζοντας το ενδοφλέβιο infliximab σε υποδόριο σε ΙΦΝΕ

Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study

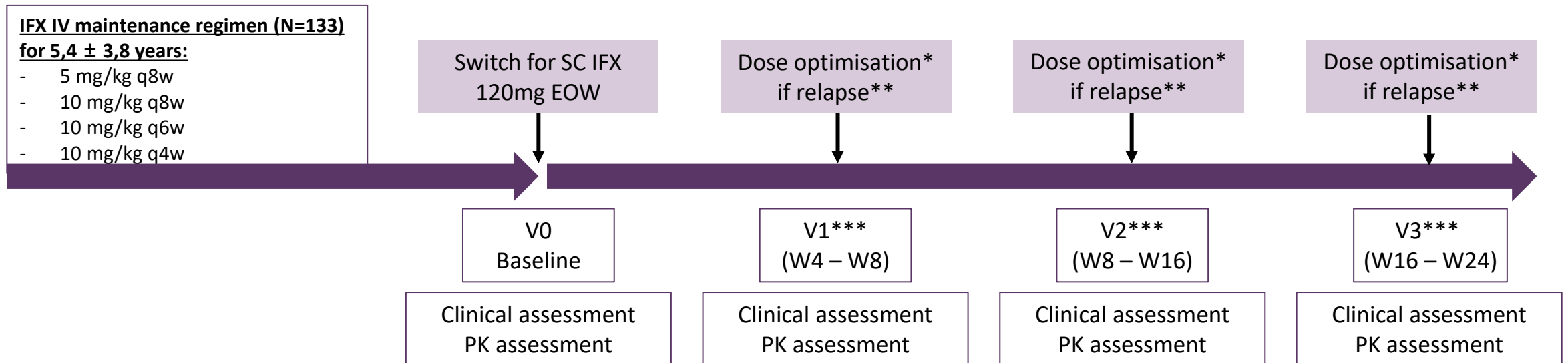
Anthony Buisson,^{1,2} Maria Nachury,³ Maud Reymond,¹ Clara Yzet,⁶ Pauline Wils,³ Kayre Payen,¹ Marie Laugie,¹ Luc Manlay,¹ Nicolas Mathieu,⁴ Bruno Pereira,⁵ and Mathurin Fumery⁶

¹Service d'Hépatogastro-Entérologie, 3iHP, INSERM, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; ²M2iSH, USC-INRA 2018, INSERM U1071, 3iHP, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; ³INSERM U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université de Lille, Lille, France; ⁴Department of Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France; ⁵Unité de Biostatistiques, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; and ⁶Unité Peritox, Centre Hospitalier Universitaire de Amiens, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France

REMSWITCH

Αλλάζοντας το ενδοφλέβιο infliximab σε υποδόριο σε ΙΦΝΕ

Σχεδιασμός μελέτης



* Dose optimisation: 120mg EOW → 240mg EOW

** Relapse defined as clinical relapse or increase of faecal calprotectin > 150µg/g compared to baseline

*** At the theoretical day of IV infusion between 4 to 8 weeks

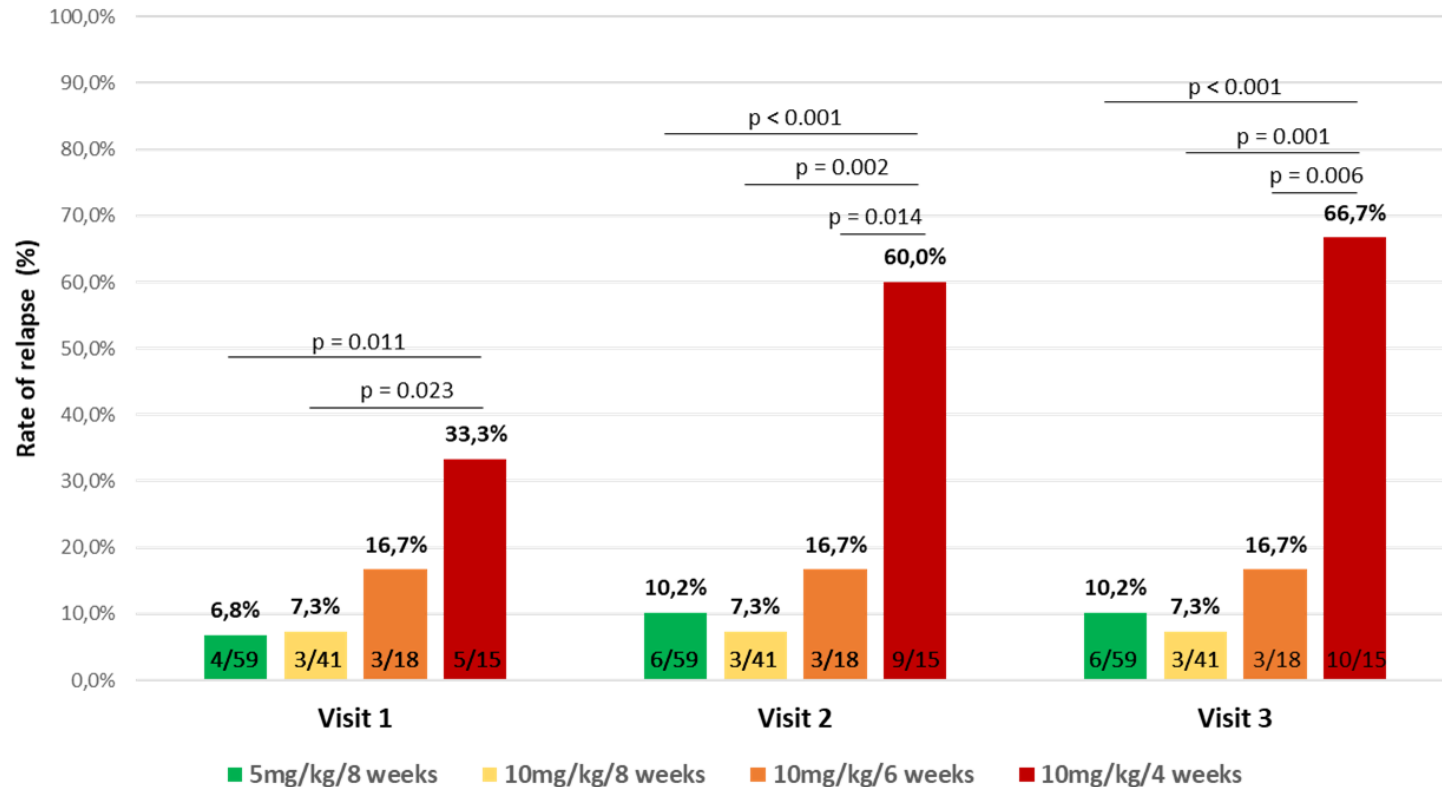
EOW, every other week; HBI, Harvey-Bradshaw index; IFX, infliximab; IV, intravenous; q4w, every 4 weeks; q6w, every 6 weeks; q8w, every 8 weeks; SC, subcutaneous; V, visit; W, week

REMSWITCH

Αποτελέσματα μελέτης

Αθροιστικά ποσοστά υποτροπής στην Επίσκεψη 1, 2 και 3 με βάση το αρχικό IV σχήμα

Αλλάζοντας το ενδοφλέβιο infliximab σε υποδόριο σε ΙΦΝΕ



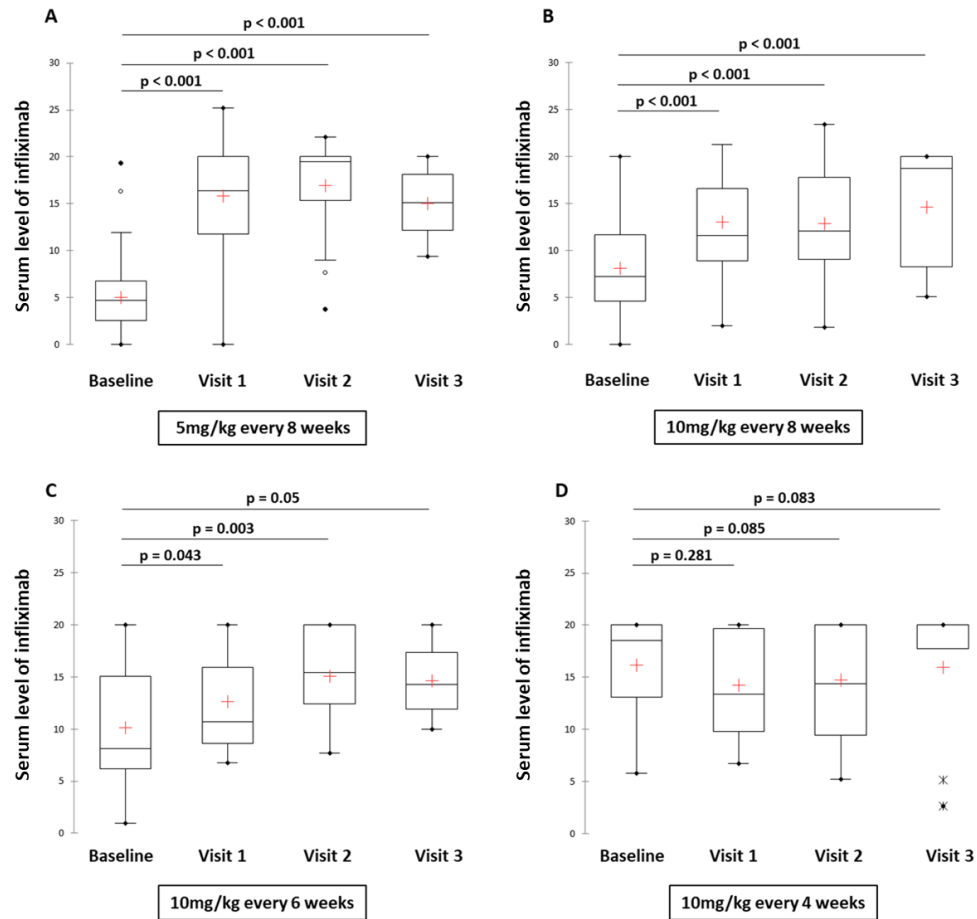
Το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασε μετά το switch ήταν πολύ μικρό, πλην την ομάδα που έπαιρνε 10 mg/kg/4 weeks IV IFX

REMSWITCH

Αποτελέσματα μελέτης

Εξέλιξη των επιπέδων του IFX στον ορό μετά την αλλαγή από IV σε SC

Αλλάζοντας το ενδοφλέβιο infliximab σε υποδόριο σε ΙΦΝΕ



Τα επίπεδα IFX στον ορό αυξήθηκαν σημαντικά μετά το switch σε όλες τις ομάδες πλην της ομάδας που λάμβανε 10 mg/kg q4w

REMSWITCH

Αποτελέσματα μελέτης

Αλλάζοντας το ενδοφλέβιο infliximab σε υποδόριο σε ΙΦΝΕ

- ✓ Η αλλαγή από IV σε SC IFX 120mg ανά 2 εβδομάδες είναι εφικτή και καλώς αποδεκτή και οδηγεί σε χαμηλό κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με εντατικοποιημένο δοσολογικό ενδοφλέβιο σχήμα
- ✓ Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με σχήμα 10 mg/kg ανά 4 εβδομάδες θα πρέπει να λάβουν υψηλότερη δόση SC (240mg ανά 2 εβδομάδες)

Η εντατικοποίηση του σχήματος (240mg/kg ανά 2 εβδομάδες) οδήγησε σε επανεπίτευξη της κλινικής ύφεσης στους ασθενείς που υποτροπίασαν μετά την αλλαγή από IV σε SC.

- 93,3% (14/15) των ασθενών πέτυχαν κλινική ύφεση και 80% (12/15) πέτυχαν συνδυασμό κλινικής και βιολογικής ύφεσης (FC<150μg/g)

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα προαιρετικού switching από iv σε sc IFX: Μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη (ΙΦΝΕ)

Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16, 1436–1446
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac053>
Advance access publication 7 April 2022
Original Article



Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study

Philip J. Smith,^{a, ID} Lisa Critchley,^a Daniel Storey,^{a, ID} Belle Gregg,^a June Stenson,^a
Andrew Kneebone,^b Tracy Rimmer,^b Stevena Burke,^b Shamas Hussain,^c Wan Yi Teoh,^c
Stephan Vazeille,^c Solange Serna,^{d, ID} Alan Steel,^{a, ID} Edmund Derbyshire,^{a, ID} Paul Collins,^a
Martyn Dobb,^{a, ID} Paul Flanagan,^{b, ID} Christopher Probert,^{a, e, ID} Ajay M. Verma,^{d, ID}
Sreedhar Subramanian^{a, f, ID}

^aDepartment of Gastroenterology, Royal Liverpool Hospital, Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool, UK

^bDepartment of Gastroenterology, Aintree University Hospital, Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool, UK

^cLiverpool School of Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK


^dDepartment of Digestive Diseases, Kettering General Hospital, Kettering, UK

^eMolecular and Cellular Physiology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

^fDepartment of Gastroenterology, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK

Corresponding author: Dr Philip J. Smith, Department of Gastroenterology, Royal Liverpool Hospital, Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Prescot Street, Liverpool L7 8XP, UK. Email: drphilipsmithbsg@gmail.com

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα προαιρετικού switching από iv σε sc IFX: Μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη (ΙΦΝΕ)



IV IFX 5mg/kg q8w (n=131)	SC CT-P13 120 mg EOW (n=129) 120 mg OAW (n=2)
5 mg/kg q4-6w (n=50)	120 mg OAW (n=26) 120 mg EOW (n=24)

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:
Παραμονή στη θεραπεία στο τέλος
της μελέτης (12 μήνες)

- ✓ Το ποσοστό ασθενών που παρέμεινε στη θεραπεία ήταν πολύ υψηλό (92,3%)
- ✓ Το διάμεσο επίπεδο ινφλιξιμάμπης αυξήθηκε από 8,9 μg/dl σε 16,0 μg/dl στους 3 μήνες και παρέμεινε σταθερό έως το τέλος της μελέτης
- ✓ Τα επίπεδα ινφλιξιμάμπης επηρεάστηκαν μόνο από τα αντισώματα στην IFX και όχι από το BMI
- ✓ Μόνο 14 ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα στην IFX, εκ των οποίων οι 9 λάμβαναν ανοσορρυθμιστικά και μόνο 2 χρειάστηκαν διακοπή θεραπείας

Patient Satisfaction Survey



88 patients surveyed at LUHFT

(Likert scale, 1 = strongly disagree to 5 = strongly agree)



77.3% of patients prefer using SC infliximab vs IV infliximab



85.2% (75/88) of patients agreed they are happier on SC infliximab compared to IV infliximab



88.6% (78/88) feel at least the same or better on SC infliximab



92% (81/88) and 86.4% (76/88) agree that SC infliximab was easy to use and felt safe using it, respectively

Υποδόρια vs ενδοφλέβια χορήγηση mAbs στην ελληνική κλινική πράξη

- Δυνατότητα εύκολης πρόσβασης στην αγωγή με infliximab σε ρευματολόγους εκτός νοσοκομείων
- Αποφυγή έκθεσης των ασθενών σε νοσοκομειακό περιβάλλον σε συνθήκες πανδημίας covid
- Περιορισμός της αντίδρασης έγχυσης του ενδοφλέβιου που φθάνει το 15% των ασθενών
- Χρήση του υποδόριου infliximab σαν πρώτου βιολογικού αλλά και σε περιπτώσεις αποτυχίας άλλων βιολογικών παραγόντων
- Το infliximab καλύπτει των σύνολο των αρθρικών και εξωαρθρικών βλαβών των ρευματικών νοσημάτων
- Το υποδόριο infliximab προσφέρει μια νέα θεραπευτική δυνατότητα στα αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα