



Υποδόρια Ινφλιξιμάμπη: μια νέα θεραπευτική επιλογή στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Κλινικά δεδομένα και παρουσίαση περιστατικών

Αναστάσιος Καραμανάκος
Ρευματολόγος ΓΝΑ Ευαγγελισμός

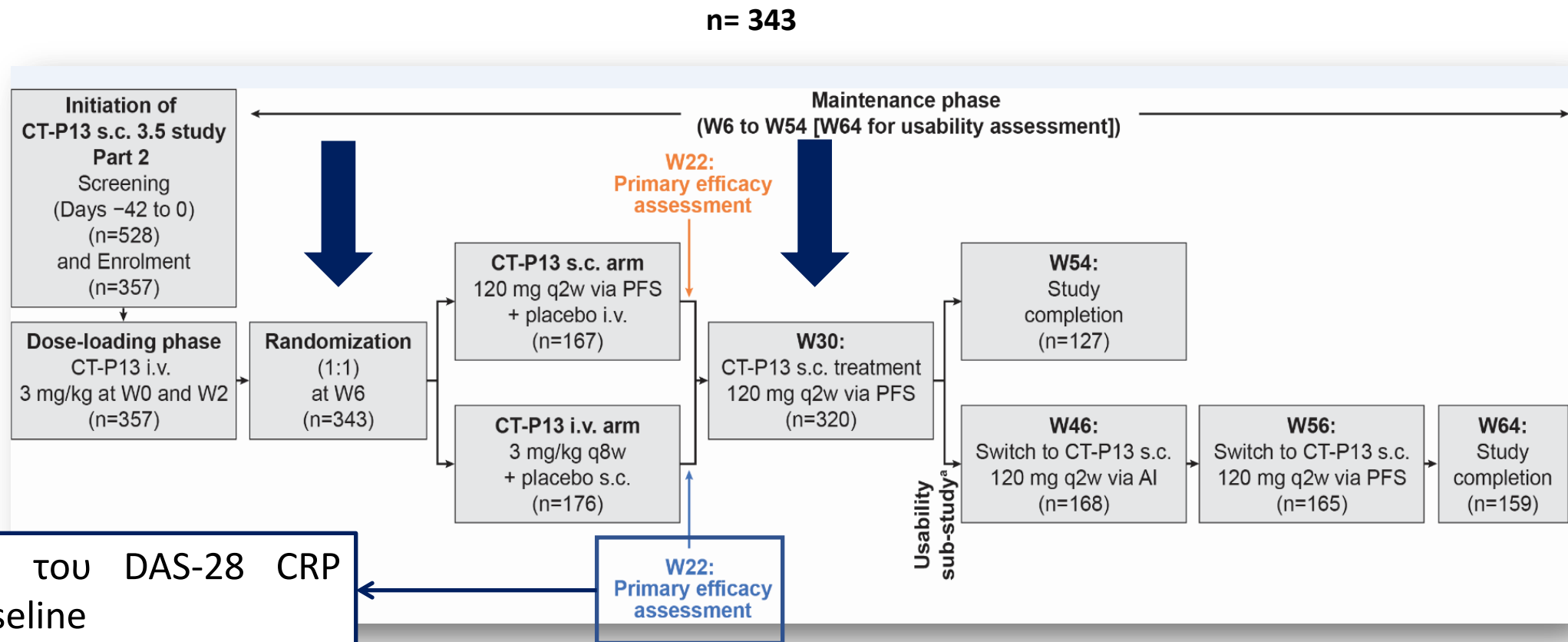


Disclosures

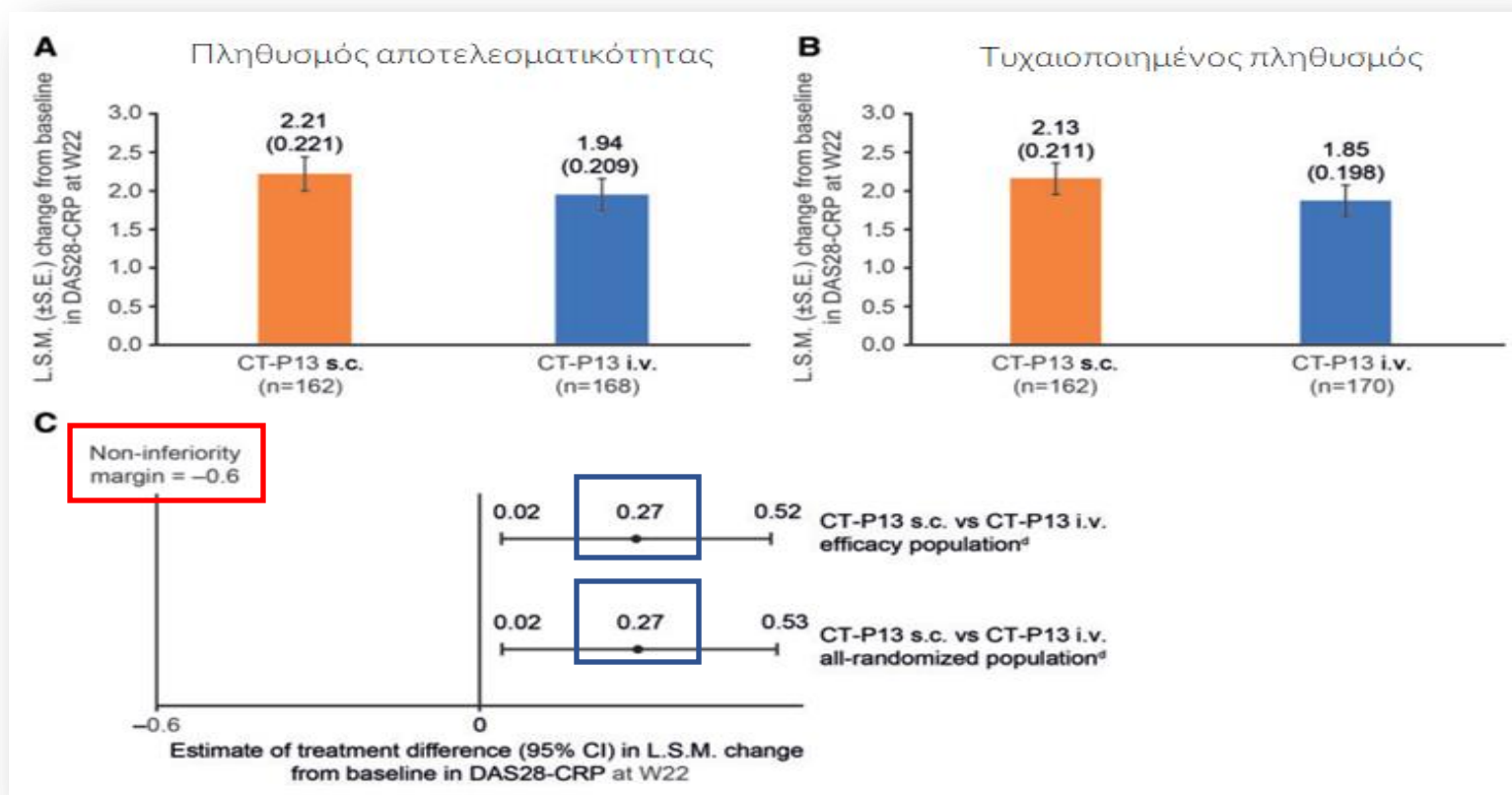
Speaker/honoraria fees (last two years): Aenorasis, Amgen, Janssen, Novartis

Εγκριτική μελέτη CT- P13 3.5 SC: αποτελεσματικότητα

Σχεδιασμός μελέτης

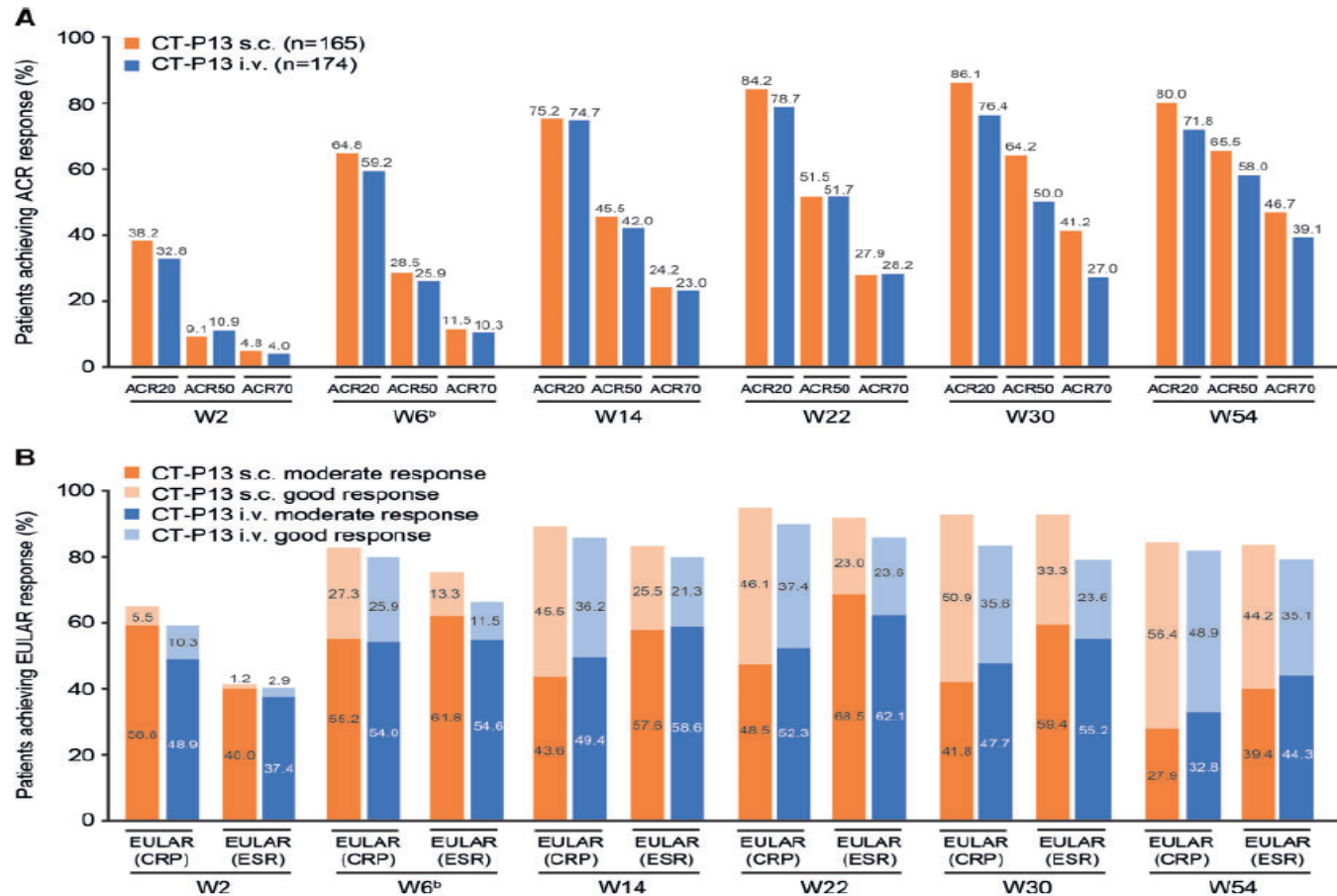


Ένδειξη ανωτερότητας του SC σε σχέση με το IV



- (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.

Ελαφρώς βελτιωμένη αποτελεσματικότητα την W30 σε σχέση με το IV



✓ Βελτίωση της αποτελεσματικότητας στην ομάδα του IV μετά το switching σε SC (W30)

✓ Παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων την W54

(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).

Σταθερή και υψηλή συγκέντρωση με το SC καθόλη τη διάρκεια της μελέτης

✓ Μέση συγκέντρωση C_{trough} : SC > IV

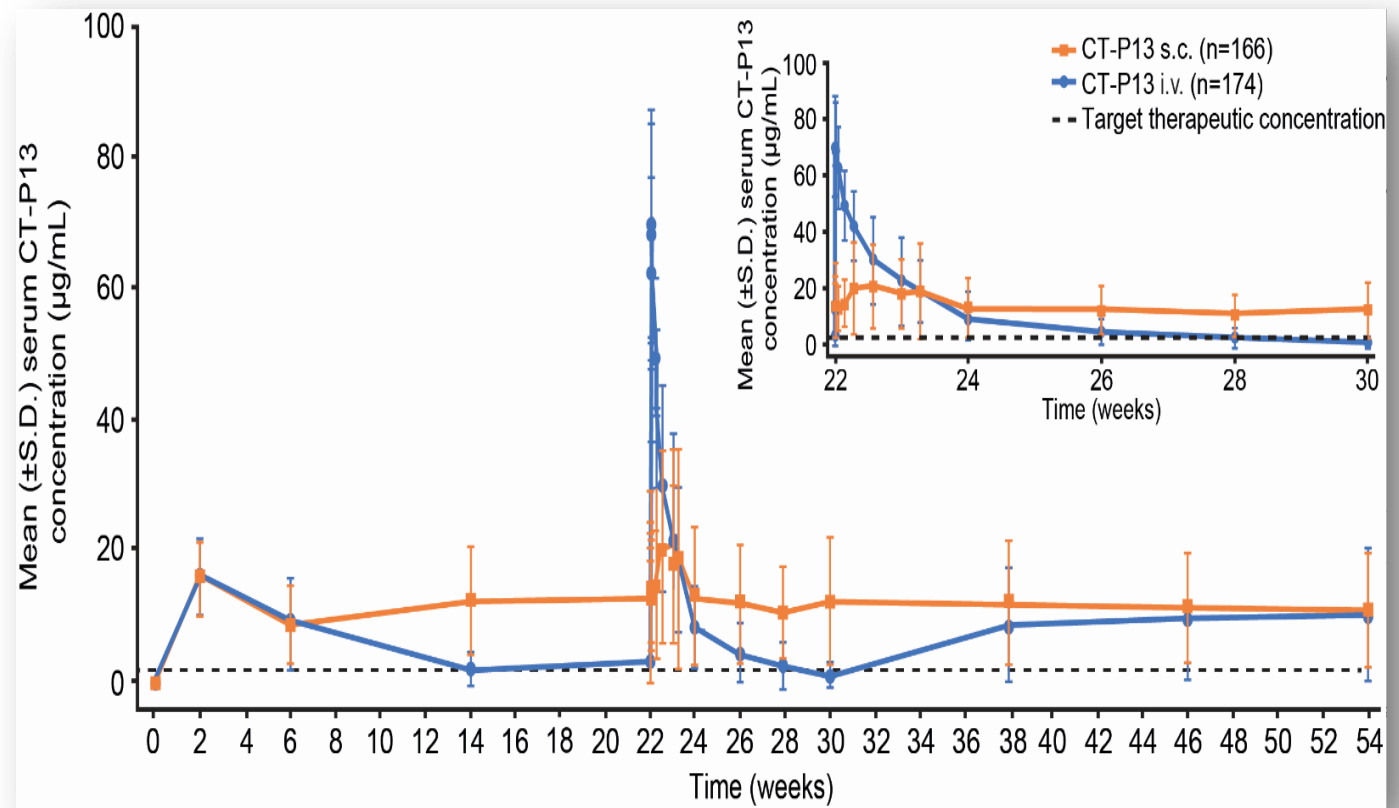
* > κατώτερο θεραπευτικό όριο 1μg/ml

✓ Αύξηση της C_{trough} στην ομάδα του IV μετά το switch σε SC

✓ Παρόμοια C_{trough} και στις δύο ομάδες από την W44 έως την W54

✓ Μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}): IV >>> SC

✓ Παρόμοιο AUC και για τις δύο ομάδες



Ασφάλεια

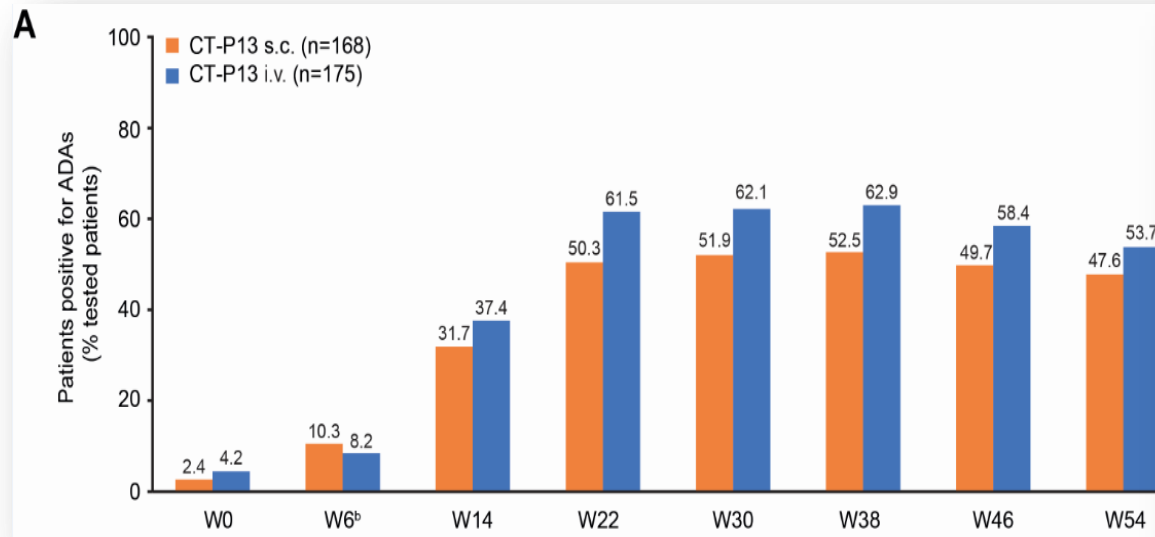
- ✓ ↑ TEAE για την ομάδα του IV
- ✓ ↑ τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ISR) στην ομάδα του SC
- ✓ Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας μεταξύ των δύο ομάδων μετά το switching

	CT-P13 s.c. (n = 168)	CT-P13 i.v. (n = 175)
Total TEAEs, <i>n</i>	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, <i>n</i>	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

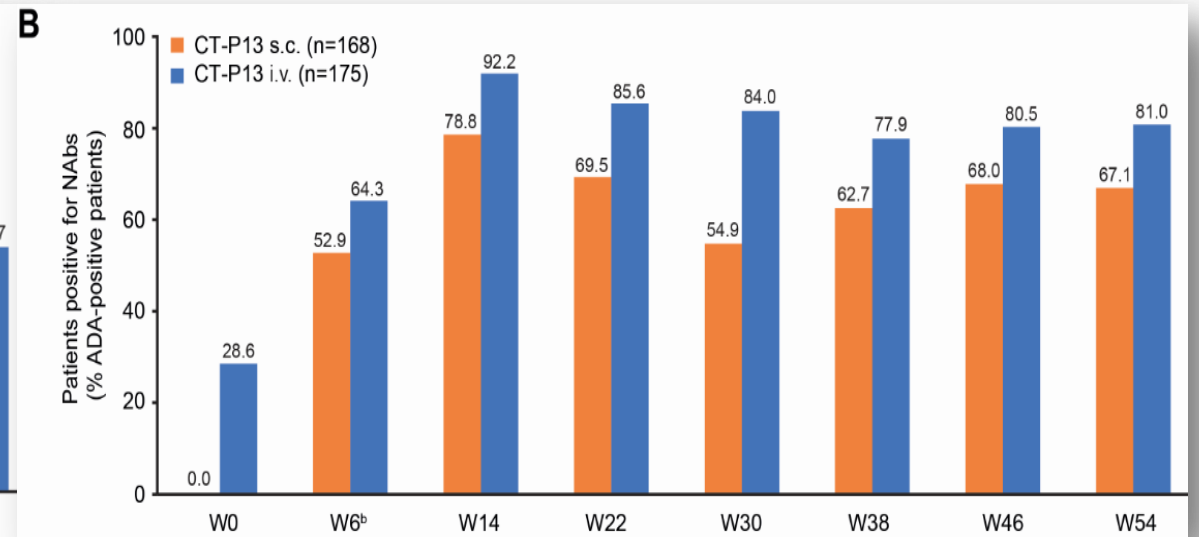
IRR: infusion-related reaction, ISR: injection site reaction, SIR: systemic injection reaction, TEAE: treatment-emergent adverse event, TESAE: treatment-emergent serious adverse event

Ανοσογονικότητα

Ποσοστό ασθενών που ανέπτυξαν ADAs



Ποσοστό ασθενών που ανέπτυξαν NAbs

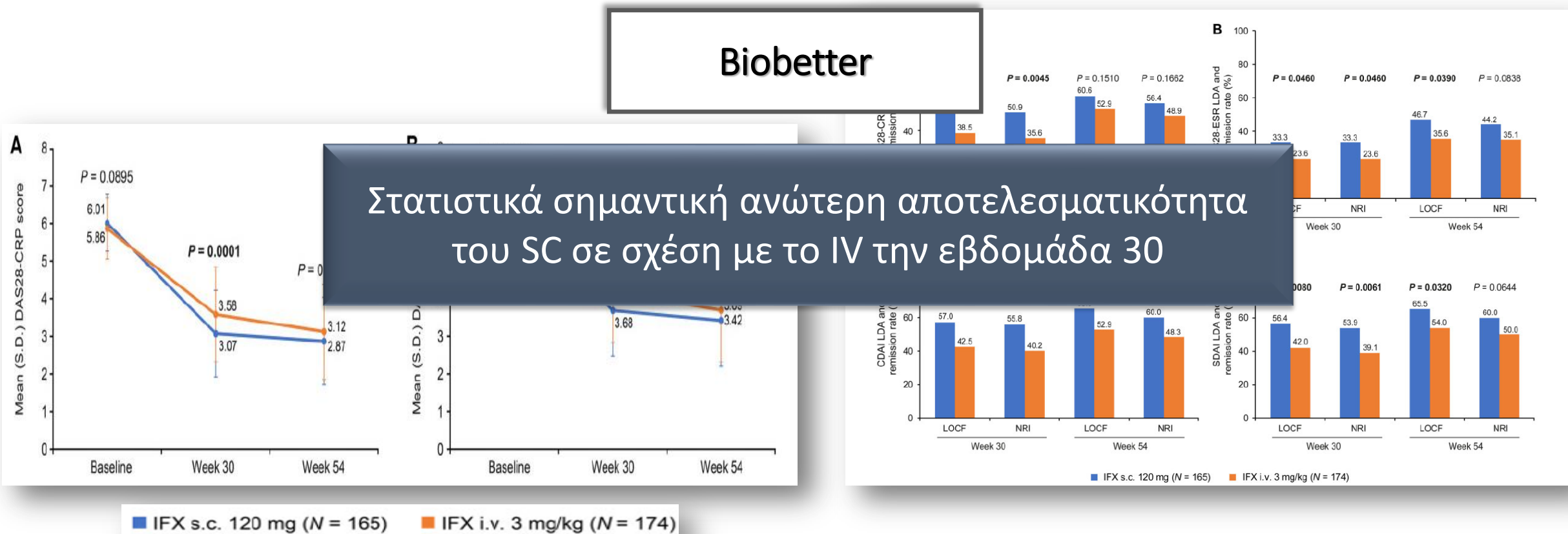


Παρόμοια μεταξύ των δυο ομάδων:

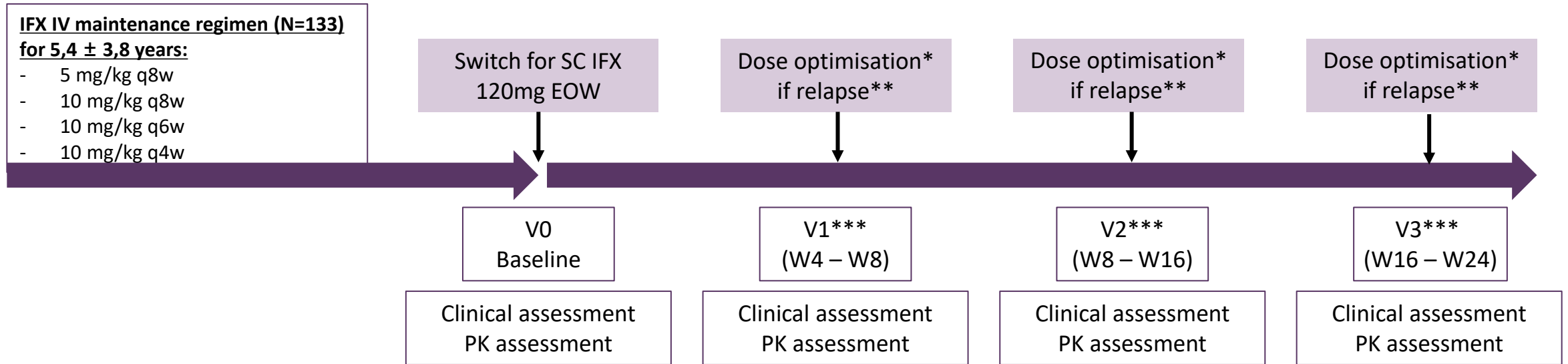
- ✓ 67,9% των ασθενών για το CT-P13 SC και
- ✓ 73,7% των ασθενών για το CT-P13 IV, είχαν τουλάχιστον ένα θετικό αποτέλεσμα ADA

Αποτελεσματικότητα του CT – P13 SC πριν και μετά το switch (W30)

- ✓ Χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι LOCF (Last Observation Carried Forward) και NRI (Non-Responder Imputation)



Remswitch μελέτη: Switching από IV σε SC σε ασθενείς με ΦΝΕ



* 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

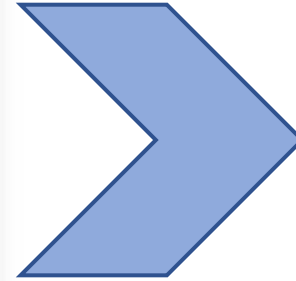
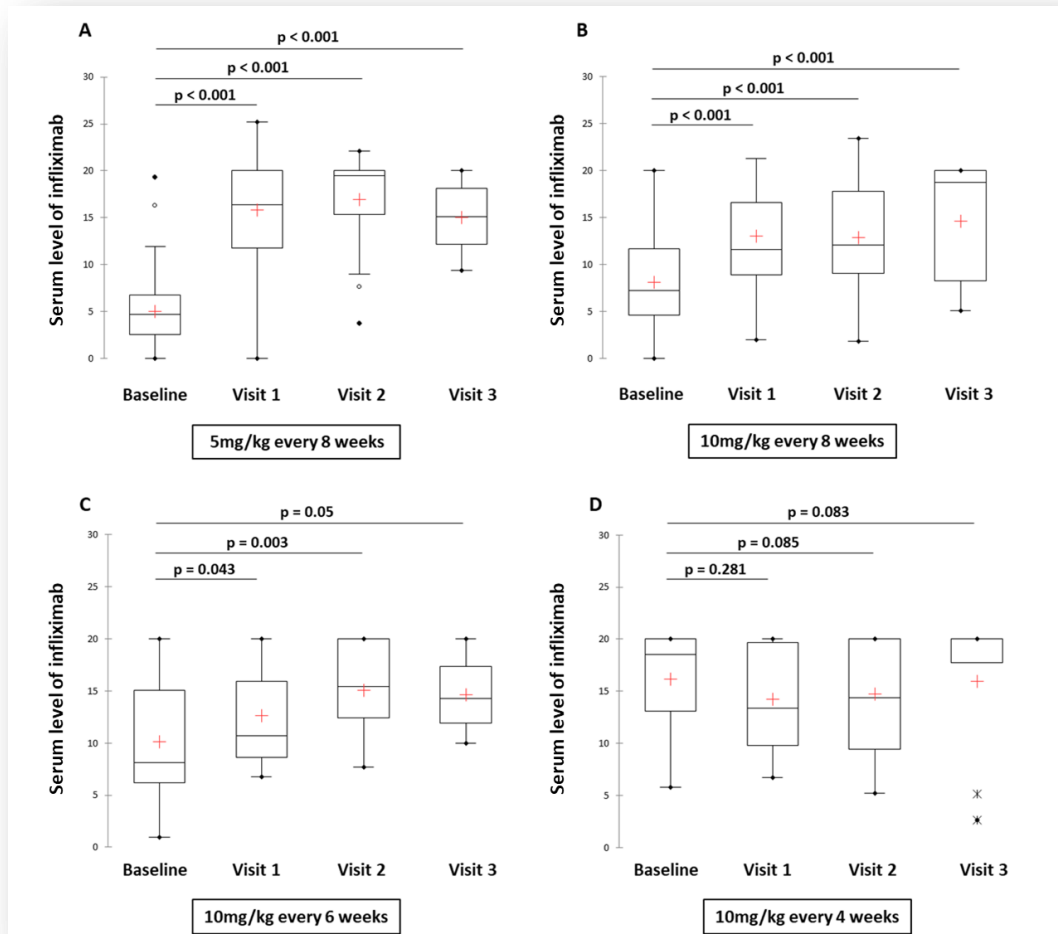
Αθροιστικά ποσοστά υποτροπής στην Επίσκεψη 1, 2 και 3 με βάση το αρχικό IV σχήμα



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

6 υποτροπής, ομάδας που 5mg/kg/4 weeks

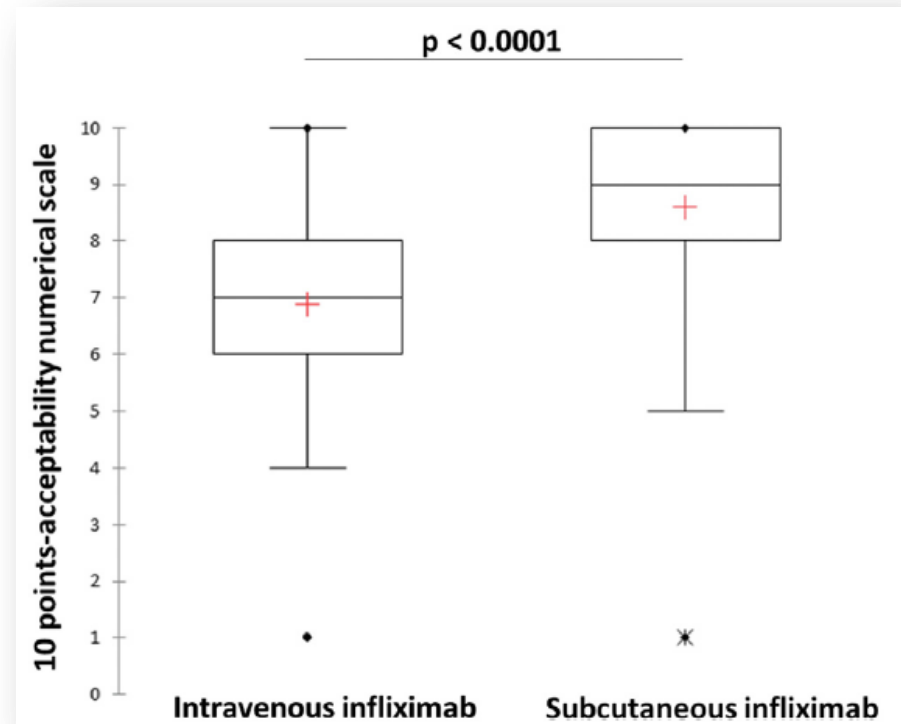
Εξέλιξη των επιπέδων του IFX στον ορό μετά την αλλαγή από IV σε SC



Σημαντική ↑ των επιπέδων IFX μετά το switch σε όλες τις ομάδες πλην της ομάδας που λάμβανε 10 mg/kg q4w

Βαθμός αποδοχής θεραπείας

- ✓ Ο βαθμός αποδοχής της θεραπείας παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά το switch




Συμπεράσματα μελέτης

- ✓ Χαμηλός κίνδυνος υποτροπής μετά το switching σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με εντατικοποιημένο δοσολογικό IV σχήμα
- ✓ 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)

Χρόνος παραμονής στη θεραπεία



IV IFX	SC CT-P13
5mg/kg q8w (n=131)	120 mg q2wk (n=129) 120 mg qwk (n=2)
5 mg/kg q4-6w (n=50)	120 mg qwk (n=26) 120 mg q2wk (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 έως 16,0 στους 3 μήνες και παρέμεινε σταθερό έως το τέλος της μελέτης
- ✓ Τα επίπεδα IFX επηρεάστηκαν μόνο από τα αντισώματα στην IFX (ATIs) 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

Από τη μεριά του ασθενούς

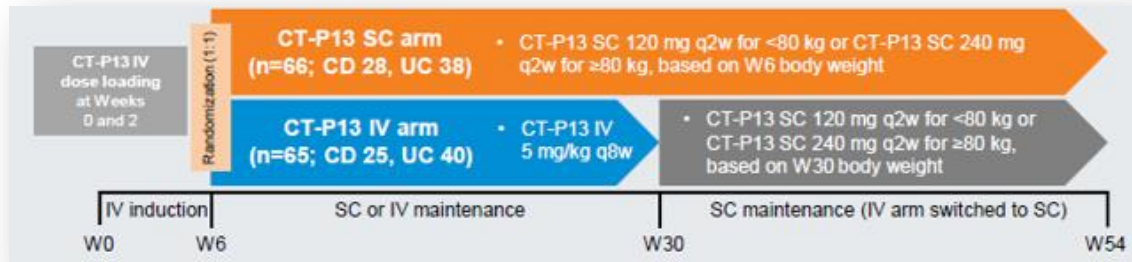
88 ασθενείς συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο ικανοποίησης:



- ✓ Το 92% το βρήκε εύκολο στη χρήση
- ✓ Το 86,4% ένιωσε ασφάλεια κατά τη χρήση
- ✓ Το 85,2% δήλωσε ότι το SC ήταν πιο βολικό για τον τρόπο ζωής του

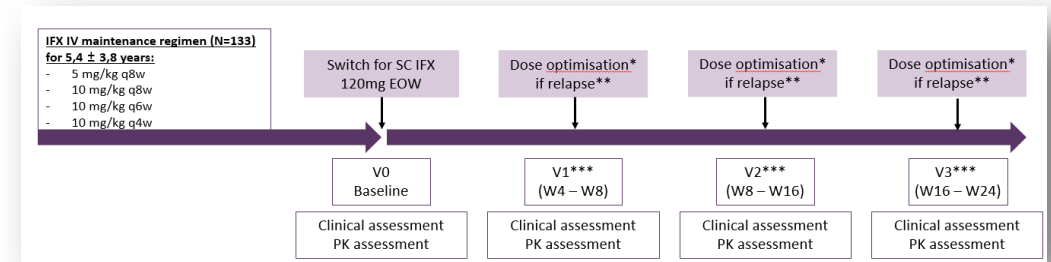
Ανοσογονικότητα

Εγκριτική μελέτη 1.6 στα ΙΦΝΕ



- ✓ % ασθενών με ADA(+): Χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων έως την W54
- ✓ % ασθενών που ανέπτυξε NAb έως το τέλος της μελέτης: IV >> SC (p=0,0194)

REMSWITCH



- ✓ Μόνο 2 ασθενείς είχαν αντισώματα στην IFX (ATIs) στην αρχή της μελέτης
- ✓ Στον 1/2 μέχρι το τέλος της μελέτης είχαν εξαφανιστεί και στον δεύτερο τα ATIs διατηρήθηκαν στα ίδια επίπεδα
- ✓ Κανένας άλλος ασθενής δεν ανέπτυξε αντισώματα

Ανοσογονικότητα

32 ασθενείς με CD:

- ✓ Όλοι με ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥ 2 βιολογικούς
- ✓ 20 με προηγούμενη έκθεση σε IFX IV

17/20 είχαν αναπτύξει ATIs

➔ Οι ασθενείς έλαβαν IFX SC

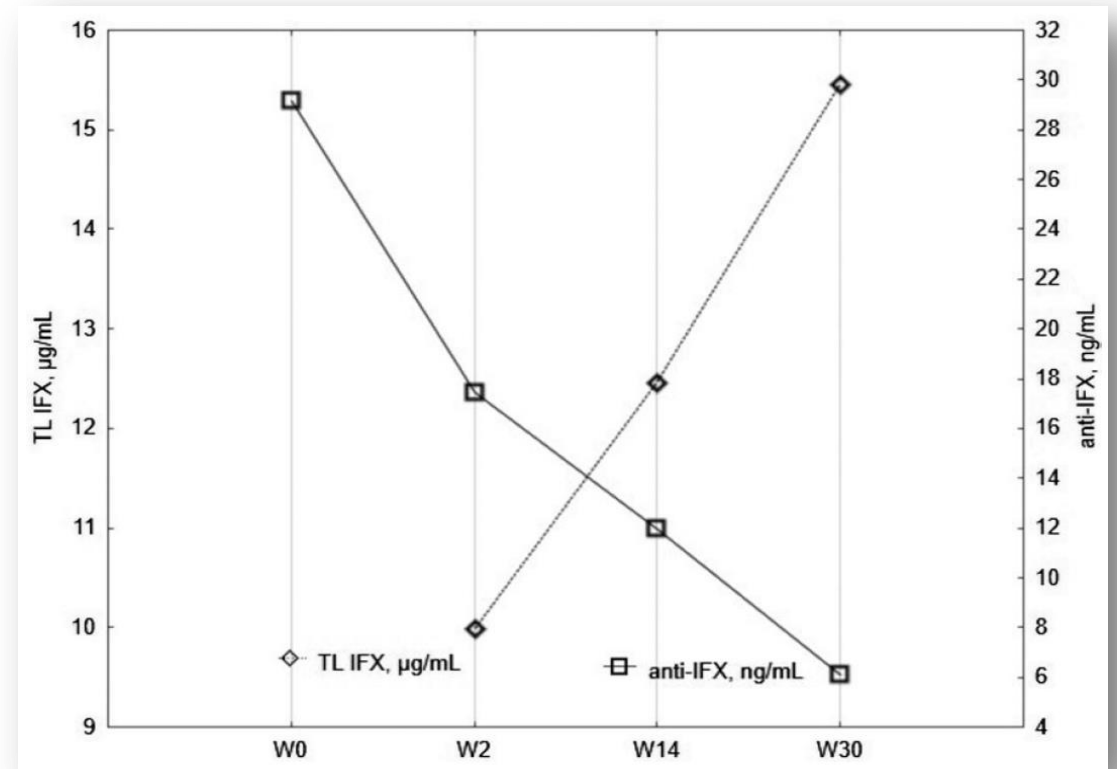
Διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών

30 Εβδομάδες με προγραμματισμένες επισκέψεις τις Εβδομάδες 0, 2, 14 και 30

Ανοσογονικότητα

Ανοσογονικότητα IFX SC την Εβδομάδα 30

- ✓ Από τους 15 ασθενείς που δεν είχαν ATIs, ένας μόνο ανέπτυξε αντισώματα
- ✓ Από τους 17 ασθενείς που είχαν ATIs, στους 10 τα αντισώματα εξαφανίστηκαν



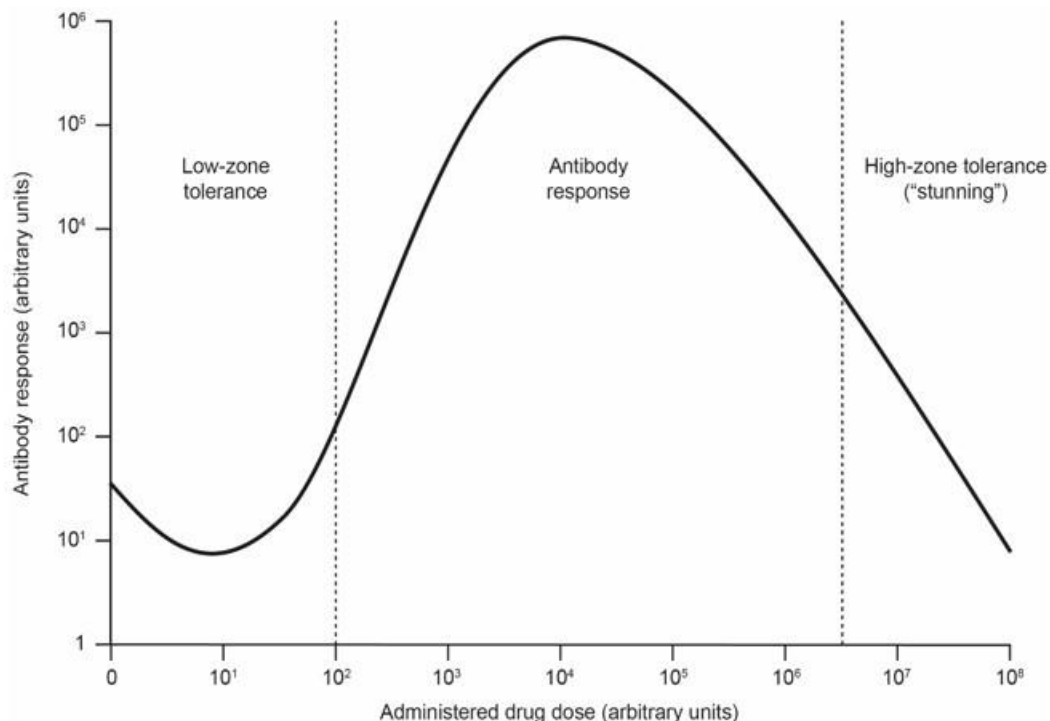
- ✓ Σημαντική ανοδική πορεία των IFX TL (> 15μg/ml την W30)
- ✓ Σημαντική μείωση των επιπέδων των ATIs

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**»

Ανοσογονικότητα

Δεδομένα

- Ο σχηματισμός TRICs (mAbs + αντιγόνα-στόχοι) είναι ανοσογονικός, ενώ τα ελεύθερα mAbs επάγουν ανοχή (tolerogenic)
- Οι αρχικές χαμηλές συγκεντρώσεις CT-P13 οδηγούν σε υψηλότερο επίπεδο ανοσογονικότητας

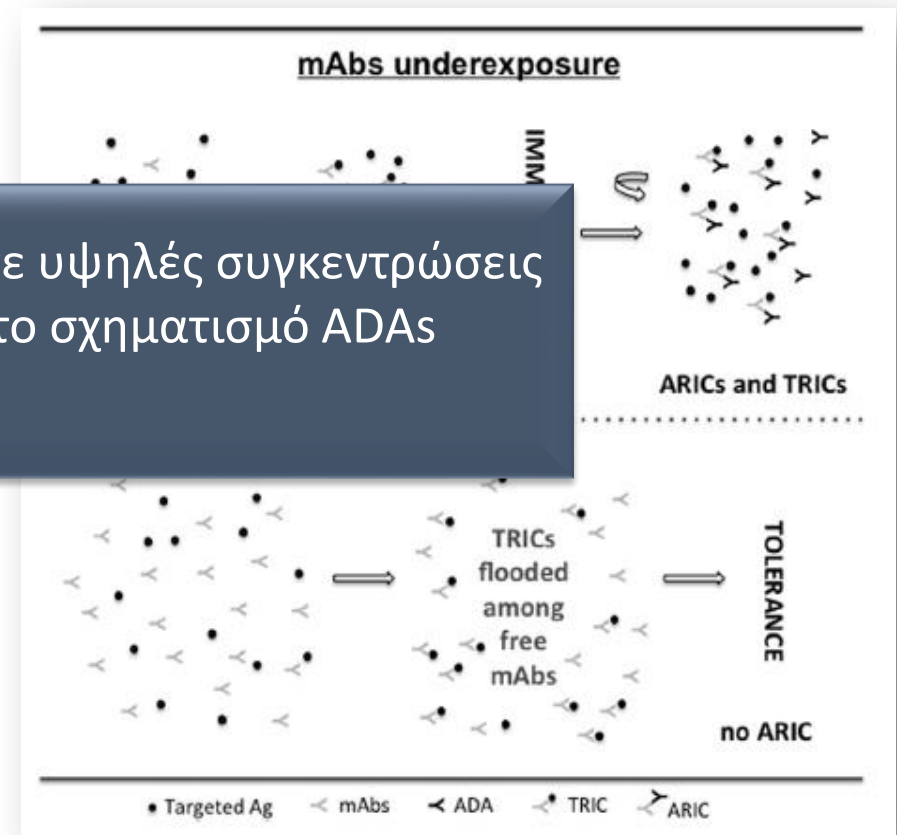
Η συχνή χορήγηση του CT-P13 SC οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις «ελεύθερου» CT-P13 περιορίζοντας το σχηματισμό ADAs

Υπόθεση

- Οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων mAbs στον ορό είναι tolerogenic καταστέλλοντας την ανοσογονικότητα των TRICs

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

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



BMI και κλινική ανταπόκριση

Post-hoc REMSWITCH

21 από τους 130 ασθενείς (16,2%) ήταν παχύσαρκοι, ενώ 6 (28,6%) από αυτούς είχαν BMI >35 kg/m²

Δοσολογικό σχήμα IFX IV πριν το switch σε 120 mg q2w

8/21 → 5 mg/kg/q8w

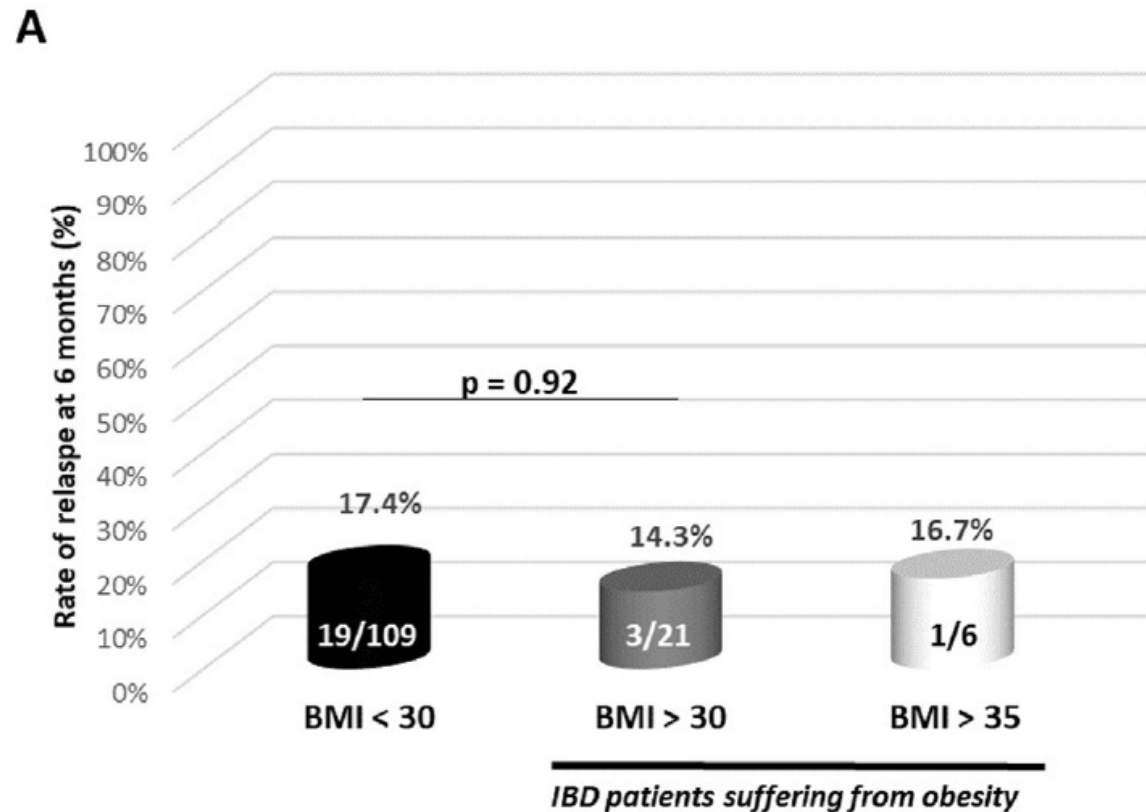
8/21 → 10 mg/kg/q8w

4/21 → 10 mg/kg/q6w

1/21 → 10 mg/kg/q4w

BMI και κλινική ανταπόκριση

Post-hoc REMSWITCH

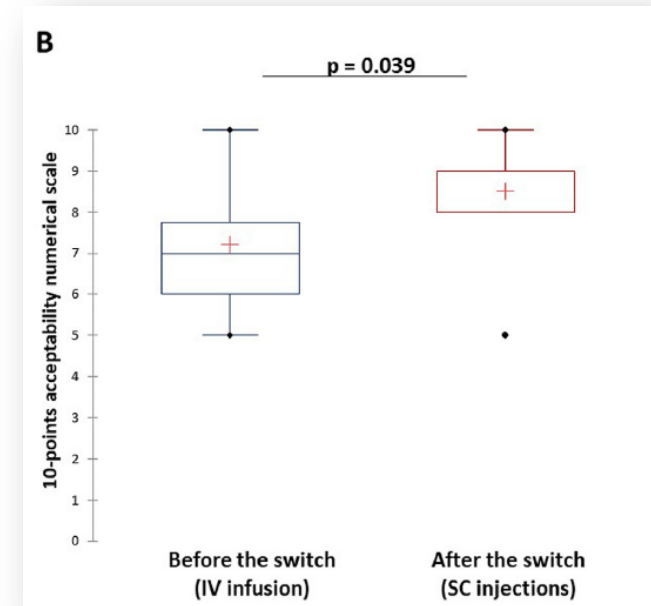


Τα ποσοστά υποτροπής μετά το switch από IFX IV σε IFX SC δεν επηρεάστηκαν από το ΔΜΣ των ασθενών

ΒΜΙ και κλινική ανταπόκριση

Post-hoc REMSWITCH

- ✓ Η εντατικοποίηση σε 240 mg/q2w οδήγησε σε κλινική ύφεση στο 100% των ασθενών που υποτροπίασαν
- ✓ Τα trough levels ήταν σημαντικά υψηλότερα μετά το switch και αυξήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν 5 mg/kg/q8w ή 10 mg/kg/q8w, ενώ παρέμειναν σταθερά σε αυτούς που λάμβαναν 10 mg/kg/q6w ή 10 mg/kg/q4w
- ✓ **Κανείς ασθενείς δεν ανέπτυξε ATIs**



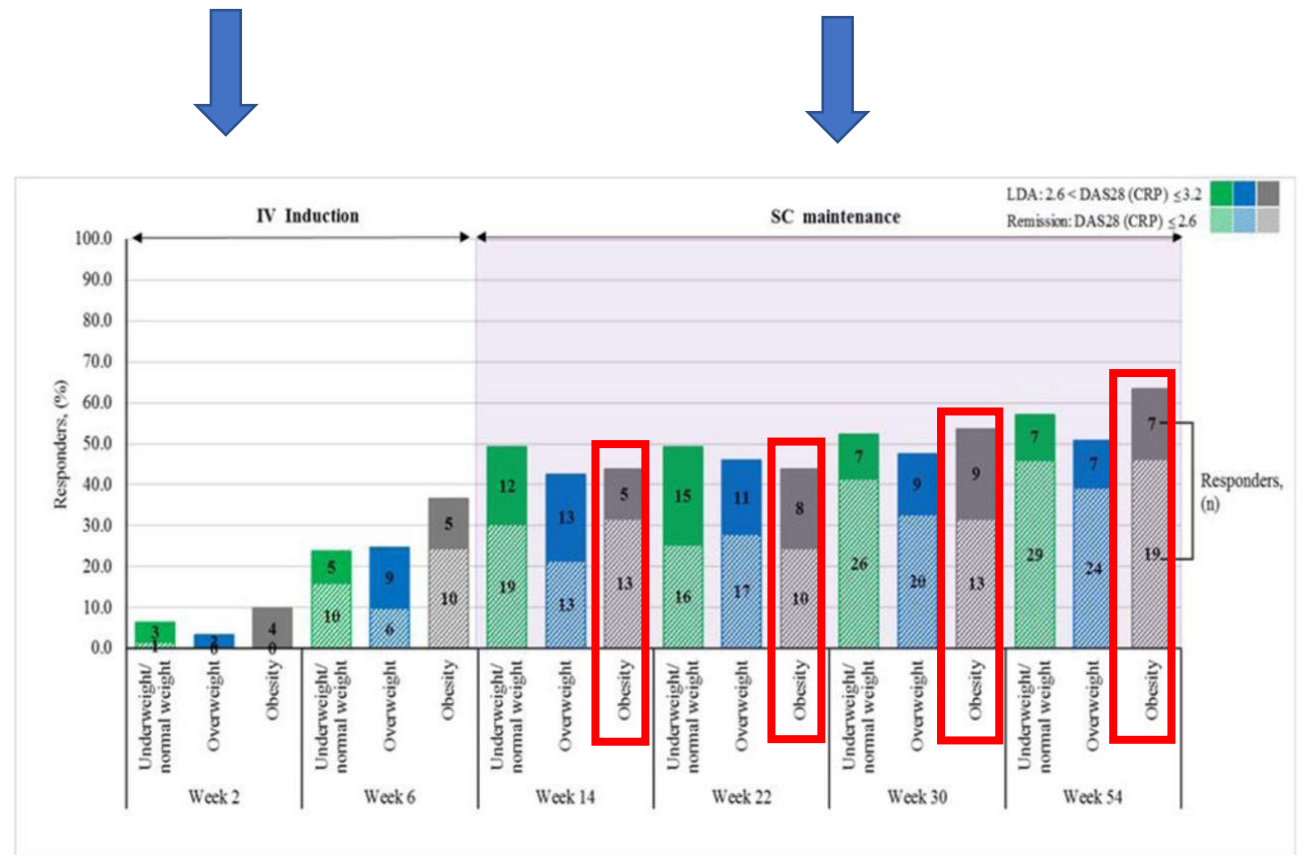
Ο βαθμός αποδοχής της θεραπείας ήταν υψηλότερος με τις SC ενέσεις από ότι με τις IV εγχύσεις

BMI και κλινική ανταπόκριση

Post-hoc της CT-P13 3.5 (RA)

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει BMI

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



Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκριτικά με άλλους TNFi

ORIGINAL RESEARCH

OPEN ACCESS [Check for updates](#)

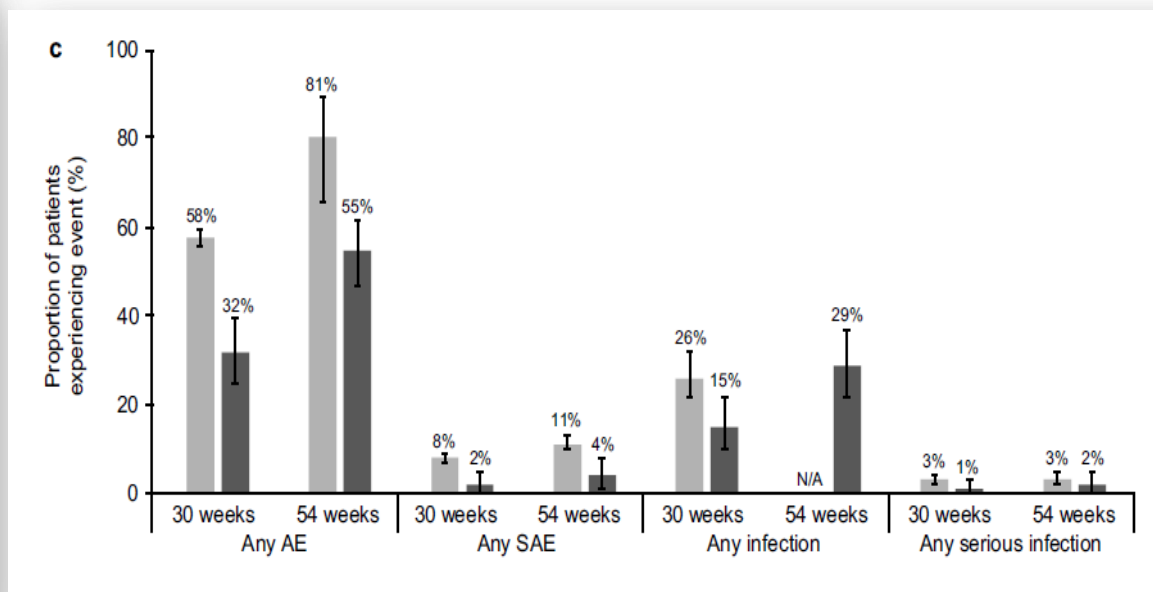
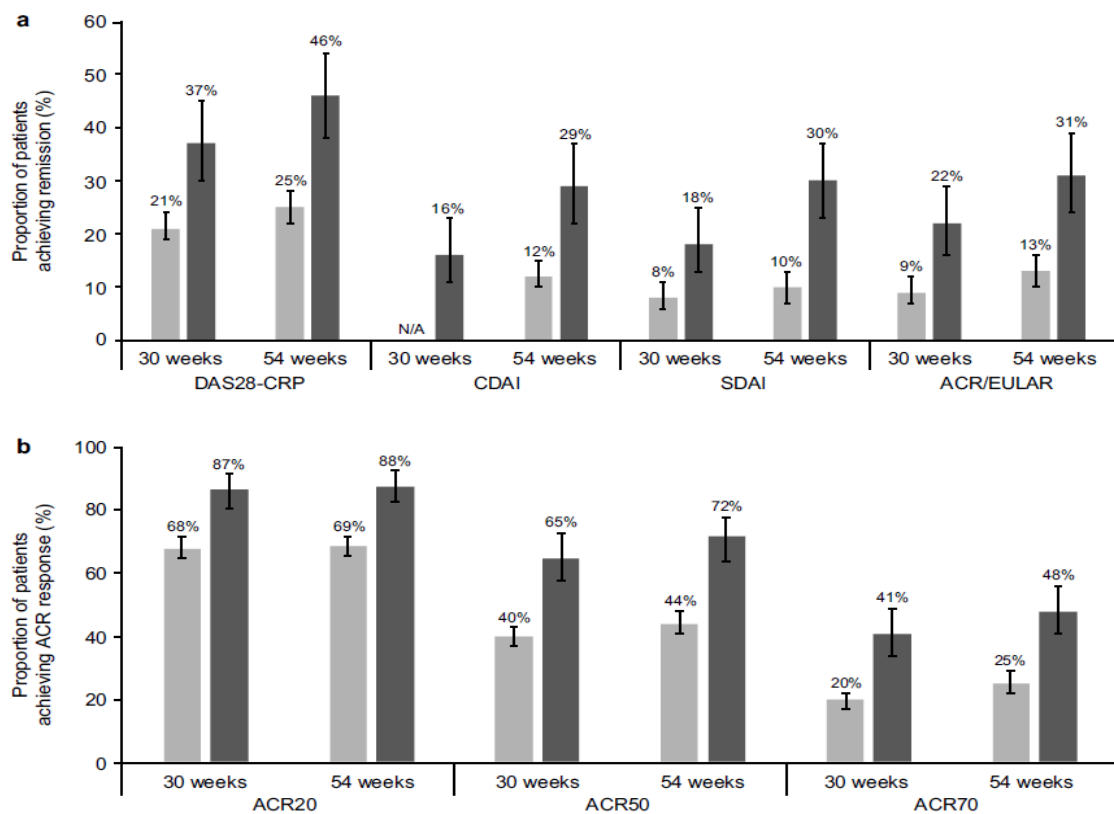
Efficacy and safety of subcutaneous infliximab versus adalimumab, etanercept and intravenous infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis

Roberto Caporali ^a, Yannick Allanore ^b, Rieke Alten ^c, Bernard Combe ^d, Patrick Durez ^e, Florenzo Iannone ^f, Mike T. Nurmohamed ^{g,h}, Sang Joon Lee ⁱ, Taek Sang Kwon ^j, Jean Soo Choi ^j, Gahee Park ⁱ and Dae Hyun Yoo ^k

Ιστορικά δεδομένα από προϊόν αναφοράς infliximab και βιο-ομοειδών της, καθώς και από adalimumab και etanercept συγκεντρώθηκαν και συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα από μελέτη Φάσης 3 του CT-P13 SC

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκριτικά με άλλους TNFi

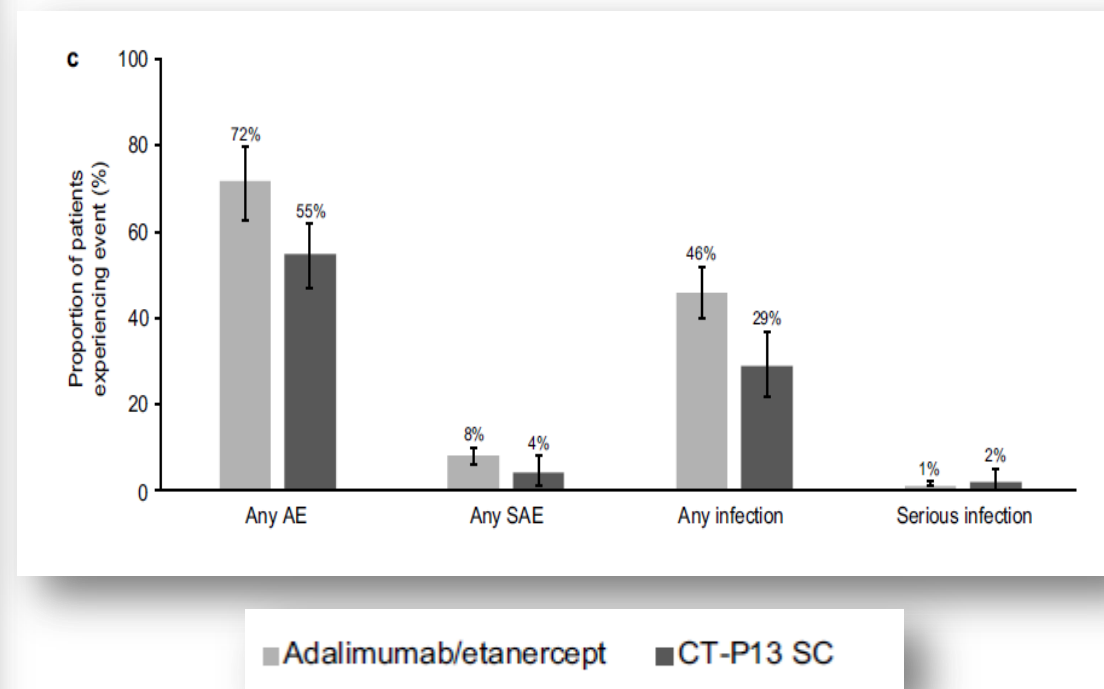
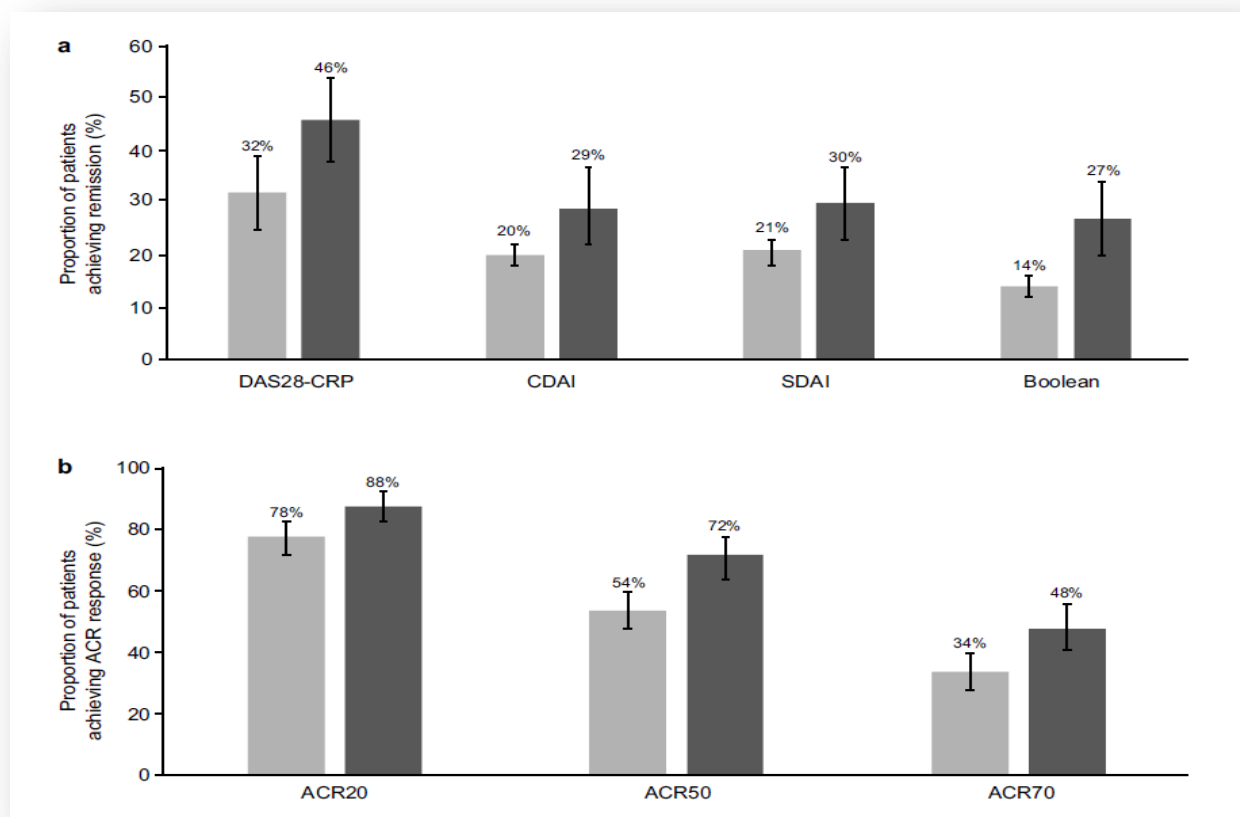
IFX IV vs CT-P13 SC



■ Infliximab IV ■ CT-P13 SC

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκριτικά με άλλους TNFi

Adalimumab/etanercept vs CT-P13 SC



Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκριτικά με άλλους TNFi

Συμπέρασμα

Αριθμητική υπεροχή του CT-P13 SC έναντι IFX IV, adalimumab/etanercept για όλες σχεδόν τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, χωρίς αλληλοεπικάλυψη των 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης μεταξύ των ομάδων

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε ό,τι αφορά τα προφίλ ασφάλειας

Δεδομένα από το τμήμα μας

AxSpa - PsA (n=12)

- ✓ 7/8 (88%) των ασθενών με REM/LDA τη στιγμή του switch διατήρησαν την ύφεση μέχρι το τελευταίο follow up
- ✓ Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά το switch

Characteristics		mean±SD or N (%)
Demographics	Males/Females	11 (92) / 1 (8)
	Age, years	46 ± 4
	BMI (range)	27 (21 – 36)
	Smoking	5 (42)
	Disease Duration, years (range)	13 (1 – 23)
	Follow up, months (range)	12 (3 – 15)
Disease	AxSpA / AxSpA + IBD	8 (67)/ 2(17)
	PsA	2 (17)
Previous –concurrent treatments	cDMARDs (switch)	5 (42)
	bDMARDs	6 (50)
	- ≥ 3	4 (33)
	Glucocorticoids (switch)	1 (8)
Disease activity (switch)	REM/LDA	8 (67)
	Moderate disease activity	2 (17)
	High disease activity	2 (17)
Disease activity (last follow up)	REM/LDA	7 (58)
	Moderate disease activity	3 (25)
	High disease activity	2 (17)
Adverse Events (post switch)	Injection site reactions (ISRs)	-
	Infections	-

Δεδομένα από το τμήμα μας

RA

Sex	Age	BMI	Disease duration (years)	REM/LDA (switch)	cDMARDs (switch)	GCs (switch)	Previous bDMARDs	No of bDMARDs	Follow up (months)	REM/LDA (last follow up)	SAE
M	59	30	7	✓	✓	-	-	-	12	✓	-
M	44	26	10	✓	✓	-	-	-	13	✓	-
F	73	29	14	- (MDA)	✓	✓	✓	1	6	✓	LRTI

- ✓ Διατήρηση της ύφεσης – χαμηλής ενεργότητας νόσου
- ✓ Μία λοίμωξη κατωτέρου αναπνευστικού

Συνοψίζοντας:

☐ Biobetter:

- Ασφάλεια, αποτελεσματικότητα
- Βελτιωμένη φαρμακοκινητική - ανοσογονικότητα

☐ Υψηλός δείκτης ικανοποίησης των ασθενών:

- Μεγαλύτερος χρόνος παραμονής στη θεραπεία
- Ελαχιστοποίηση ενδονοσοκομειακών επιπλοκών
- Χαμηλότερο κόστος – φόρτος προσωπικού υγείας

Όχι απλά άλλη μια Ινφλιξιμάμπη





Σας Ευχαριστώ