

**«Αυτοάνοσες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι
και CTP-13.**

**Νέα δεδομένα που επαληθεύουν την
εμπειρία:
Η σκοπιά του Γαστρεντερολόγου»**

Μόσχος Ιωάννης MD, PhD

Γαστρεντερολόγος

Στρατιωτικός Ιατρός, Γεν Αρχίατρος Ε.Α.

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας ΔΙΠΑΕ

Ορισμοί

Νοσολογικές οντότητες ΙΦΝΕ

1. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)
2. Νόσος του Crohn (Crohn)
3. Αδιευκρίνιστη κολίτιδα (ΑΚ)

- Κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τάση χρόνιας ή υποτροπιάζουσας ανοσοδιέγερσης και φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα
- Σήμερα θεωρείται ότι αποτελεί δυσλειτουργική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στο μικροπεριβάλλον του γαστρεντερικού σωλήνα

Inflammatory Bowel Disease

Geographic Distribution



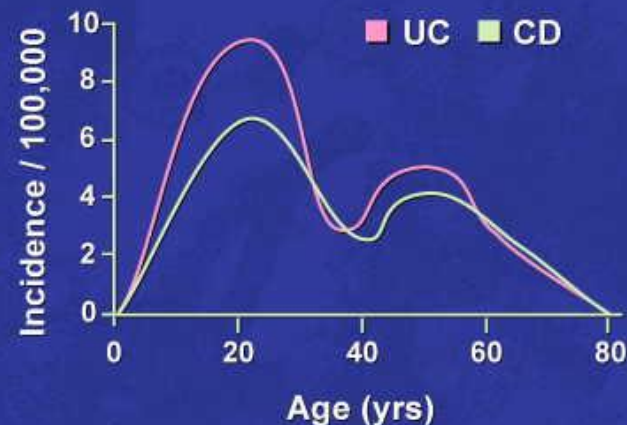
- Διεθνώς η επίπτωση της ΙΦΝΕ είναι περίπου 0.5-24.5 cases per 100,000 person-years για την ΕΚ και 0.1-16 cases per 100,000 person-years για τη νόσο του Crohn, ενώ ο ετήσιος επιπολασμός της ΙΦΝΕ είναι 396 cases per 100,000 persons
- 10% των περιπτώσεων ΙΦΝΕ κατ' έτος αλλάζουν διάγνωση:

v.C ↔ ΕΚ

- Σχεδόν 1:1 προσβολή των δυο φύλων, μικρή υπεροχή γυναικών
- Η ηλικία προσβολής έχει κωδωνοειδή καμπύλη
- Η κορυφή αντιπροσωπεύει τη 2^η δεκαετία της ζωής
- Η πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται στις ηλικίες μεταξύ 15-40 ετών
- Μια δεύτερη μικρή κορυφή διαμορφώνεται (με αυξητικές τάσεις) στην ηλικία των 55-65 ετών

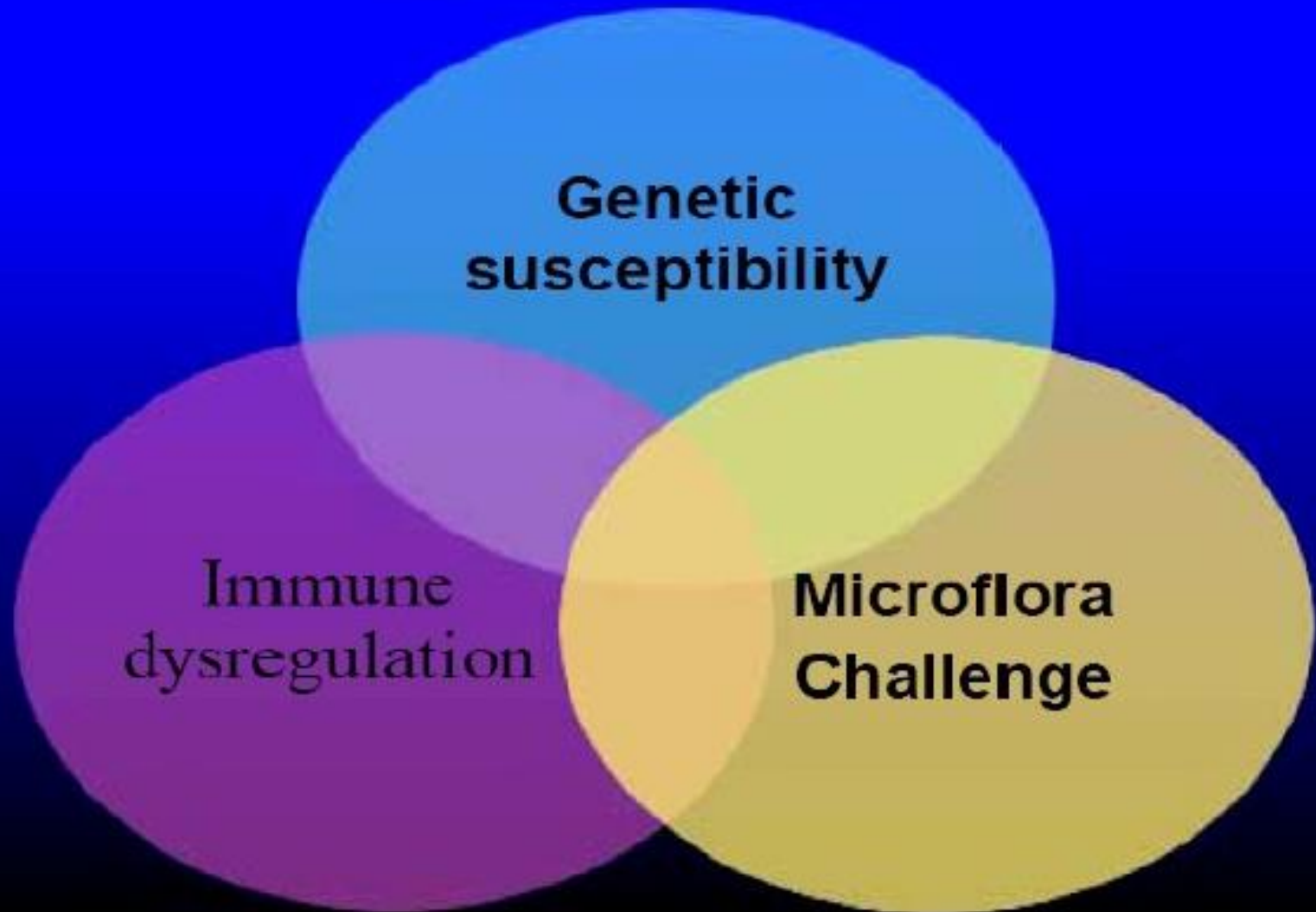
**Χ 5-20 ο σχετικός
κίνδυνος σε συγγενείς
πρώτου βαθμού**

Age-Specific Incidence of IBD



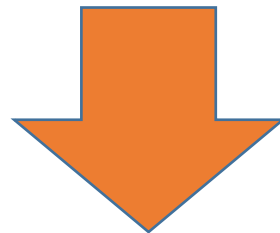
Lashner BA. In: Stein SH, Inflammatory Bowel Disease: A Guide for Patients and Their Families, 1999

Παθοφυσιολογία



Αιτιολογία ΙΦΝΕ

- Περιβάλλον (δίαιτα, κάπνισμα)
- Μικροβίωμα (CD ↑ **bacteroidetes**, proteobacteria, ↓ **firmicutes**)
- Γενετικοί παράγοντες (CD: NOD2, CD, UC: IL23R)
- Ανοσολογική απάντηση (CD: κυκλ αντισ. *Saccharomyces cerevisiae*, *E. coli*, Proteobacteria, UC: Anti ANCA)



Χρόνια φλεγμονή

Γονίδια

Περιβαλλοντικοί
παράγοντες

Βλεννογονικός
φραγμός

Βλεννογονικό ανοσολογικό σύστημα

Εντερική χλωρίδα

Χρόνια φλεγμονή

Ανατομική και λειτουργική βλάβη εντέρου

Συμπτώματα

Μακροχρόνιες
Επιπλοκές

Συστηματικές
εκδηλώσεις

Εξωεντερικές
εκδηλώσεις

Δεν υπάρχει κάτι που
έκανες ή που δεν έκανες
και εμφάνισες την νόσο.

Κλινική Εικόνα

❑ Διάρροια

- 92 – 96% των ασθενών
- 2% δυσκοιλιότητα
- Νυχτερινή διάρροια

❑ Αίμα από το ορθό

- 92 – 96% των ασθενών
- Απουσία αιμορραγίας : νόσος Crohn?

❑ Κοιλιακός πόνος

- 40 – 50% των ασθενών (ήπιος)
- Έντονος πόνος : 4%



❑ Μη ειδικά συμπτώματα πεπτικού

- Πυρετός
- Ανορεξία
- Κόπωση
- Αρθραλγίες

Κλινική εικόνα

- ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΜΟΡΦΗ

- Διάρροια 80%
(μη αιματηρή, νυκτερινή, μεγάλου όγκου)

- Πόνος 70%
(χρόνιος, κωλικοειδής, υφίεται με κένωση, ΔΛΒ)
- Απώλεια βάρους 50%
- Αίμα από το ορθό 30%

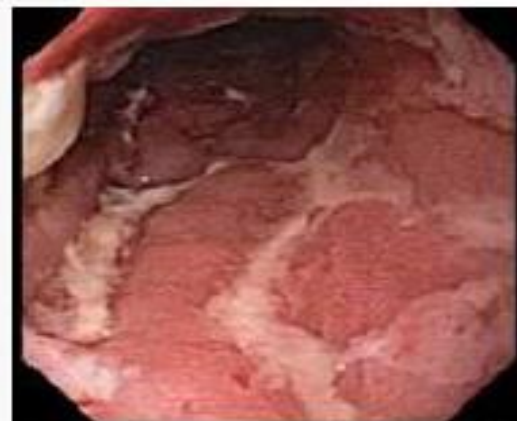
- ΣΤΕΝΩΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Κοιλιακός πόνος
- Έμετος
- Διάταση κοιλίας
- Μείωση διάρροιας, δυσκοιλιότητα

- ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΥΣΑ ΜΟΡΦΗ

- Συρίγγια, Αποστήματα
- Περιπρωκτική νόσος: 14-38%

NC



ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

• ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

- Οζώδες ερύθημα
- Στοματικά έλκη
- Δερματική αγγειΐτιδα
- Σ. Sweet
- Ιριδοκυκλίτιδα
- Περιφερική Αρθρίτιδα τύπου 1 (< 5 μεγάλες αρθρώσεις)

- 33% τουλάχιστον 1
 - Περιφερική αρθρίτιδα
 - Οζώδες ερύθημα
 - Επισκληρίτιδα
- ≈ 40% προηγίτο διάγνωσης
- Συχνότερες σε:
 - Γυναίκες/καπνιστές
 - CD
 - Εκτεταμένη ΕΚ

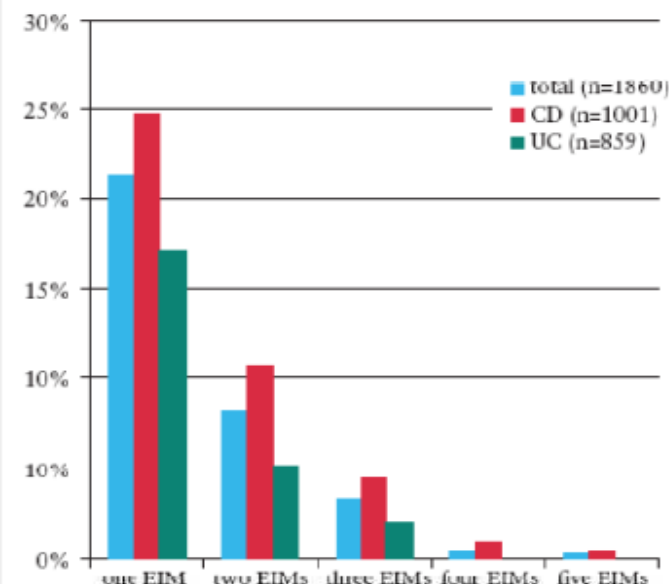


Figure 1. Prevalence of extraintestinal manifestations according to disease type.

Karmiris K et al, JCC 2016

• ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

- Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειΐτιδα (PSC)
 - 70% των ασθενών με PSC έχουν ελκώδη κολίτιδα
 - 3 -5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα έχουν PSC
 - Σε νόσο Crohn με συμμετοχή παχέος εντέρου (πανκολίτιδα)
- Περιφερική Αρθρίτιδα τύπου 2 (>5 μικρές)
- Ιερολαγονίτις
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις
- Γαγγραινώδες πυόδερμα



ΙΦΝΕ και καρκίνος π. εντέρου

- CA π.εντέρου στην ΙΦΝΕ = 2.6-5.4 x γενικό πληθυσμό
- Ο αυξημένος κίνδυνος αφορά την ελκώδη κολίτιδα και την ν. Crohn με προσβολή π. εντέρου
- Αυξημένο ρίσκο:
 - Διάρκεια της νόσου: 18% μετά τα 30 χρόνια
 - Εκταση της νόσου: πανκολίτις>αριστερή>πρωκτοσιγμοειδίτις
 - Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα
 - Θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Η χρόνια λήψη 5-ASA ή ουρσοδεοξυχολικού (URSOFALK) πιθανά σχετίζεται με ελαττωμένο ρίσκο.

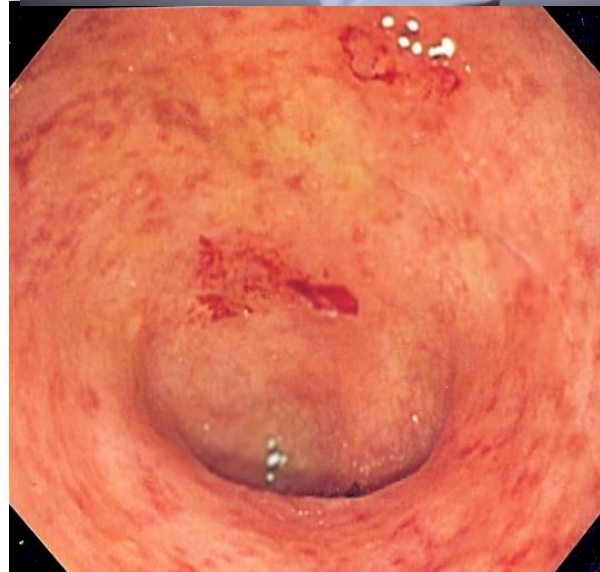
Eaden et al. Gut 2001;48:526-535



Δικαιολογείται πρόγραμμα επιτήρησης για πρόληψη CA π.εντέρου στην ΙΦΝΕ με έγκαιρη ανίχνευση δυσπλασίας

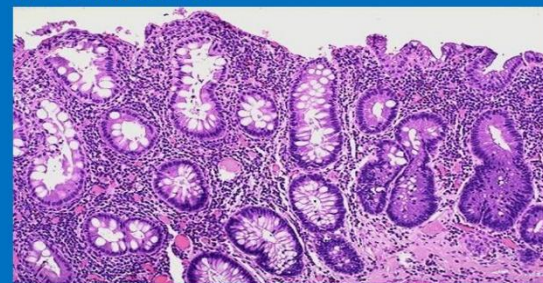
Διάγνωση

- Ετερογενής ομάδα
- Δεν υπάρχει ένα μοναδικό gold standard στη διάγνωση των ΙΦΝΕ
- Απαιτείται συνδυασμός παραμέτρων:
 - κλινικών
 - ενδοσκοπικών
 - ιστολογικών
 - απεικονιστικών
 - εργαστηριακών
- Διάγνωση αποκλεισμού ως ένα βαθμό;



Ιστολογικά ευρήματα

β) Ελκώδης κολίτιδα



ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ Η ΕΓΚΥΡΗ ΚΑΙ ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΜΕΙΩΣΗ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ !!!

Εκτίμηση βαρύτητας ΕΚ

Σύστημα κατά Truelove and Witts (τροποποιημένο)

	Ηπια	Βαριά*	κεραυνοβόλος
# κενώσεων	<4	>6	>10
αίμα	<25% κενώσεων	>25%	100%
Θερμοκρασία	<37.8	>37.8	>37.8
Σφύξεις	<90	>90	>90
Αιμοσφαιρίνη	<10.5	>10.5	μετάγγιση
ΤΚΕ	<30	≥ 30	≥ 30
Κλινική εξέταση	Κ.φ.	Ευαίσθησία	Αναπηδώσα Απουσία εντ.ήχων
Ακτινογραφία			Διάταση π.εντέρου

* Βαριά: >6 κενώσεις και ένα κριτήριο ακόμη

Κλινική βαρύτητα

Δραστηριότητα νόσου-νόσος Crohn

Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
CDAI = 150-220 Περιπατητικός ασθενής με απώλεια βάρους <10%. Χωρίς σημεία απόφραξης, εμπύρετου, αφυδάτωσης ή ψηλαφητής κοιλιακής μάζας. Αυξημένη CRP.	CDAI = 220-450 Περιπατητικός ασθενής με εμέτους ή απώλεια βάρους >10%. Αναποτελεσματική θεραπεία για ήπια νόσο ή ψηλαφητή κοιλιακή μάζα. Μη εμφανής απόφραξη. Αυξημένη CRP.	CDAI >450 Καχεξία (BMI <18 Kg/m ²), ή παρουσία απόφραξης ή αποστήματος. Εμμένοντα συμπτώματα παρά την εντατική θεραπεία. Αυξημένη CRP.

ενδοσκοπική βαρύτητα: Mayo score

βαθμός 0

- απουσία ευθρυπτότητας ή κοκκίωσης
- αγγειακό δίκτυο : κφ



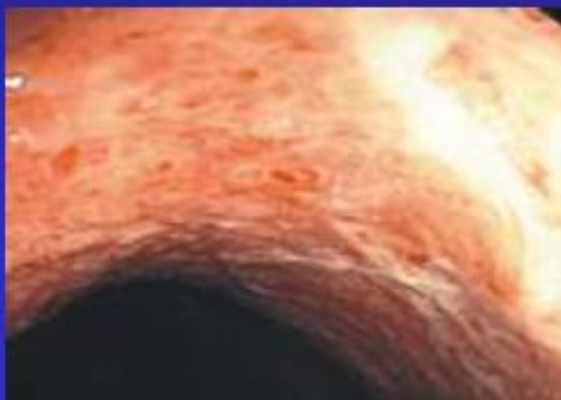
βαθμός 1



- ερύθημα
- ασαφές αγγειακό δίκτυο
- ήπια ευθρυπτότητα

βαθμός 2

- εκσεσημασμένο ερύθημα
- απουσία αγγειακού δικτύου
- ευθρυπτότητα
- διαβρώσεις

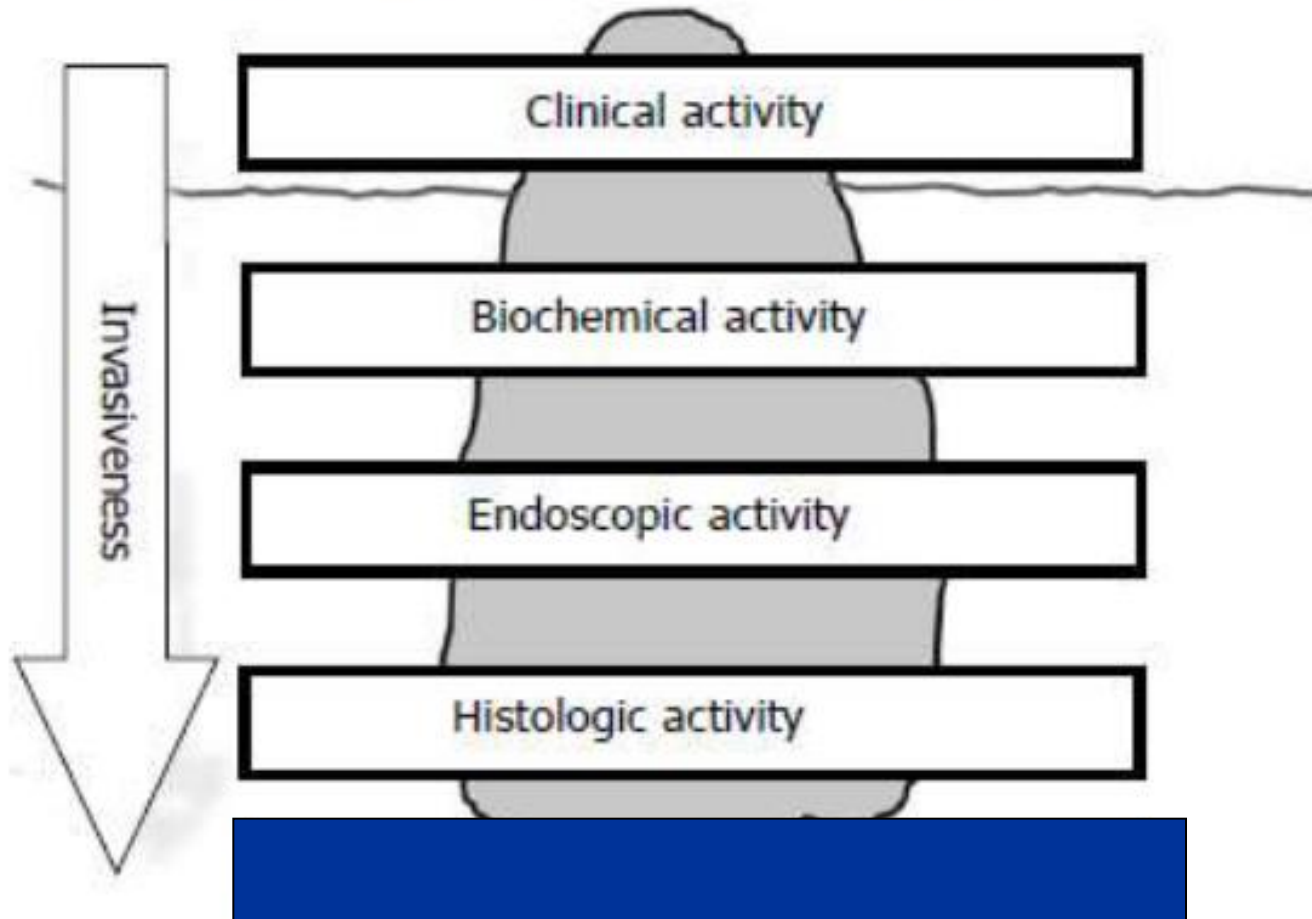


βαθμός 3

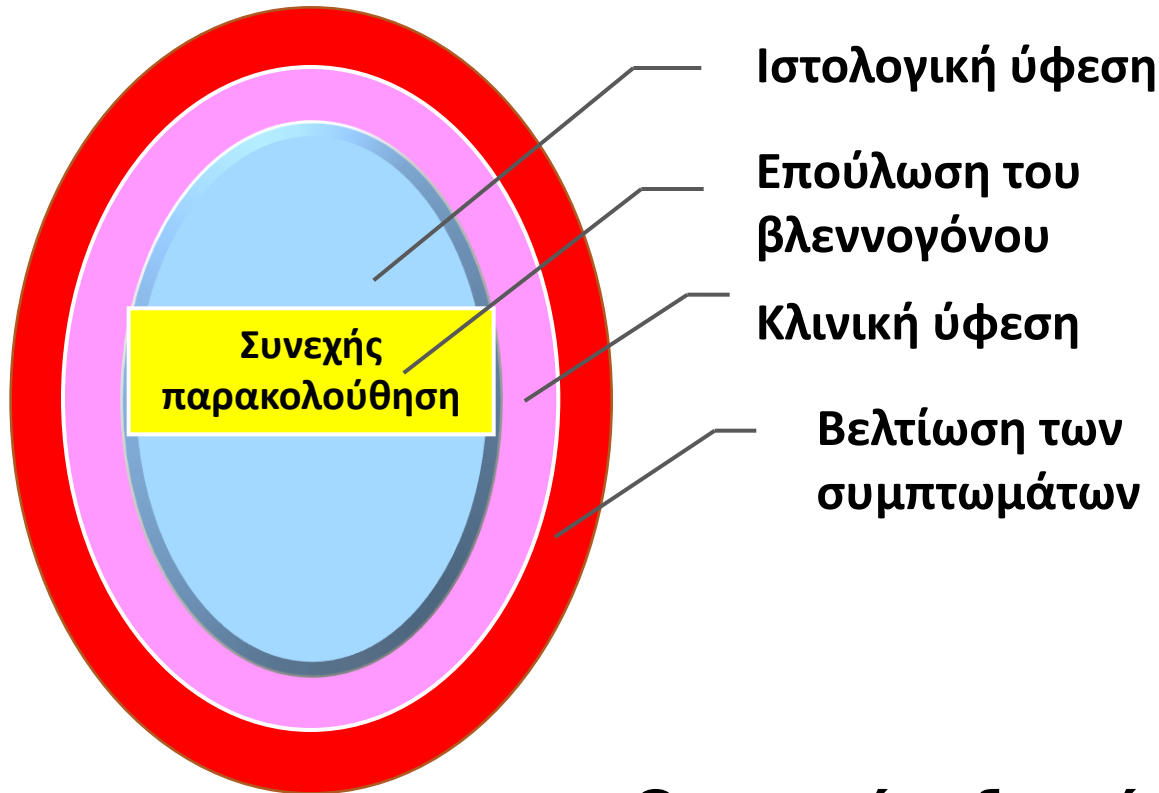
- εκσεσημασμένο ερύθημα
- απουσία αγγειακού δικτύου
- ευθρυπτότητα
- αυτόματες αιμοραγίες
- έλκη



Activity assessment in IBD: the iceberg phenomenon



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ



Θεραπεία εξαρτάται από

- **Τύπο νόσου**
- **Θέση της νόσου**
- **Βαρύτητα νόσου**

Βραχυπρόθεσμοι στόχοι

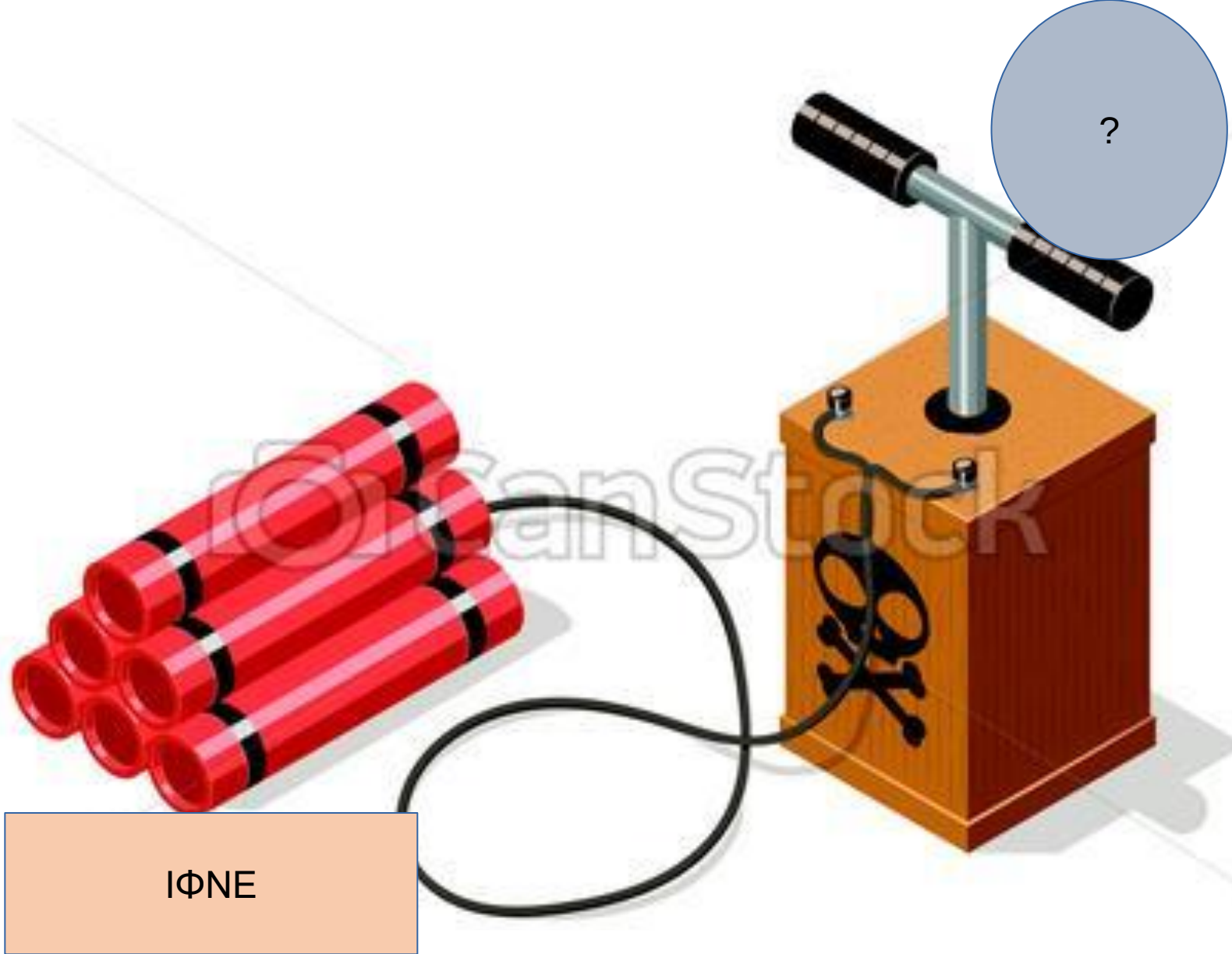
- Κλινική ανταπόκριση / ύφεση
- Επούλωση φλεγμονής
 - βιοχημική ύφεση (CRP, καλπροτεκτίνη κοπράνων)
 - βλεννογονική επούλωση
 - ιστολογική επούλωση

Μακροπρόθεσμοι στόχοι

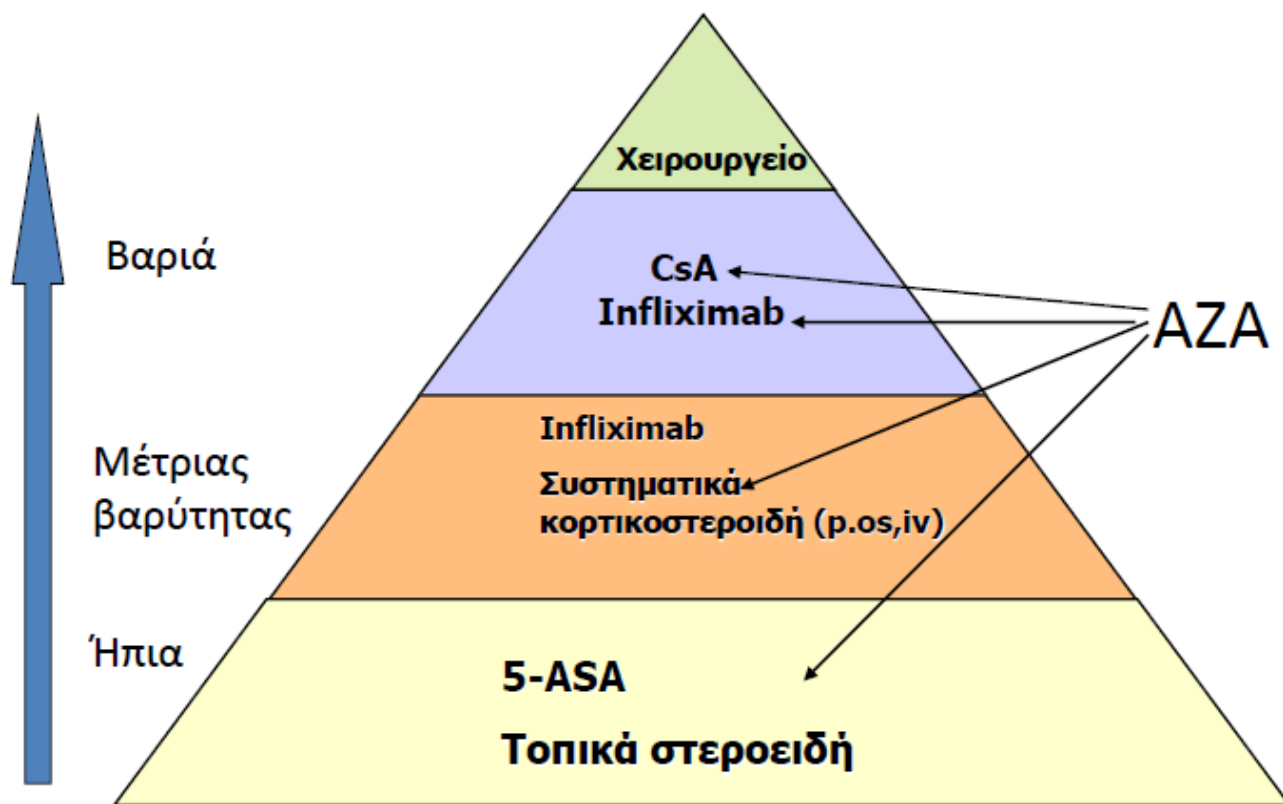
- ✓ αποτροπή πρόκλησης μόνιμης βλάβης στον πεπτικό σωλήνα
- ✓ μείωση νοσηλειών για επιπλοκές της νόσου
- ✓ μείωση ανάγκης για χειρουργικές επεμβάσεις



- βελτίωση ποιότητας ζωής ασθενών
- μείωση αναπηρίας
- αύξηση επιβίωσης



Θεραπευτική πυραμίδα ΙΦΝΕ



Θεραπευτικές επιλογές

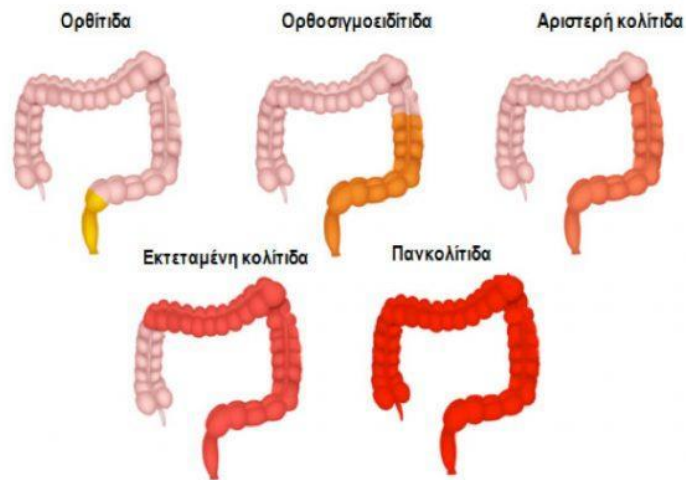


- 1979 —→ Sulfasalazine, στεροειδή
- 1980 —→ Αντιβιοτικά, Αζαθειοπρίνη, 6-MP
- 1993 —→ 5-ASA
- 1994 —→ Βουδεσονίδη
- 1995 —→ Μεθοτρεξάτη
- 1998 —→ Infliximab
- 2004 —→ 2^{ης} γενιάς βιολογικοί παράγοντες

Θεραπευτικός Χειρισμός

- Δεν υπάρχει «ένα μέγεθος που να ταιριάζει σ' όλους»
- Η θεραπεία και η απόφαση που θα πάρουμε σκιαγραφείται ατομικά
- Η όποια θεραπευτική απόφαση πρέπει να λαμβάνεται από κοινού με τον ασθενή

Τύποι της ελκώδους κολίτιδας



ΟΡΘΙΤΙΔΑ – 5-ASA τοπικά και από το στόμα

Κορτιζόνη

anti-TNF

ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ - 5-ASA τοπικά και από το στόμα

Κορτιζόνη
anti-TNF + AZA

κολεκτομή

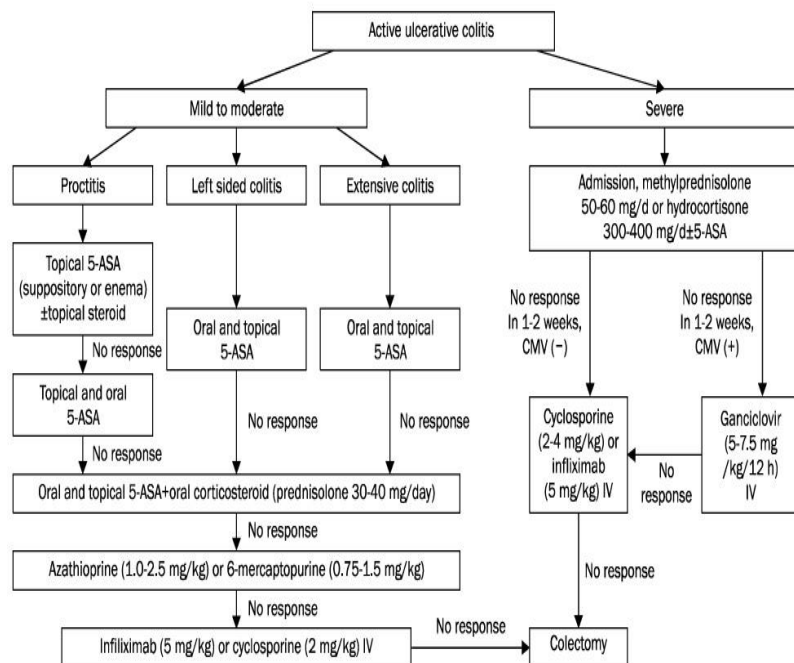
ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ - 5-ASA
τοπικά και από το στόμα

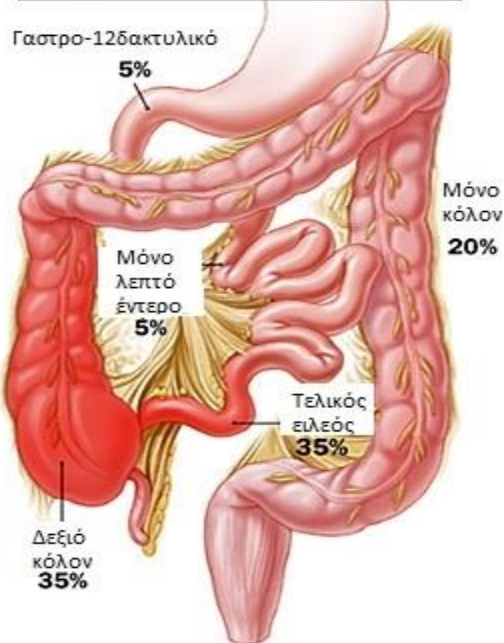
Κορτιζόνη
anti-TNF + AZA
κολεκτομή

ΒΑΡΕΙΑ ΚΟΛΙΤΙΔΑ - Κορτιζόνη IV

Κυκλοσπορινή
Tarcolumus

anti-TNF + AZA
κολεκτομή





NC τελικό ειλεο ΔΕ κόλον

ΗΠΙΑ – βουδεσονιδη , μεσαλαζινη

ΜΕΤΡΙΑ – βουδεσονιδη

Κορτιζόνη

AZA

αντιβιοτικά

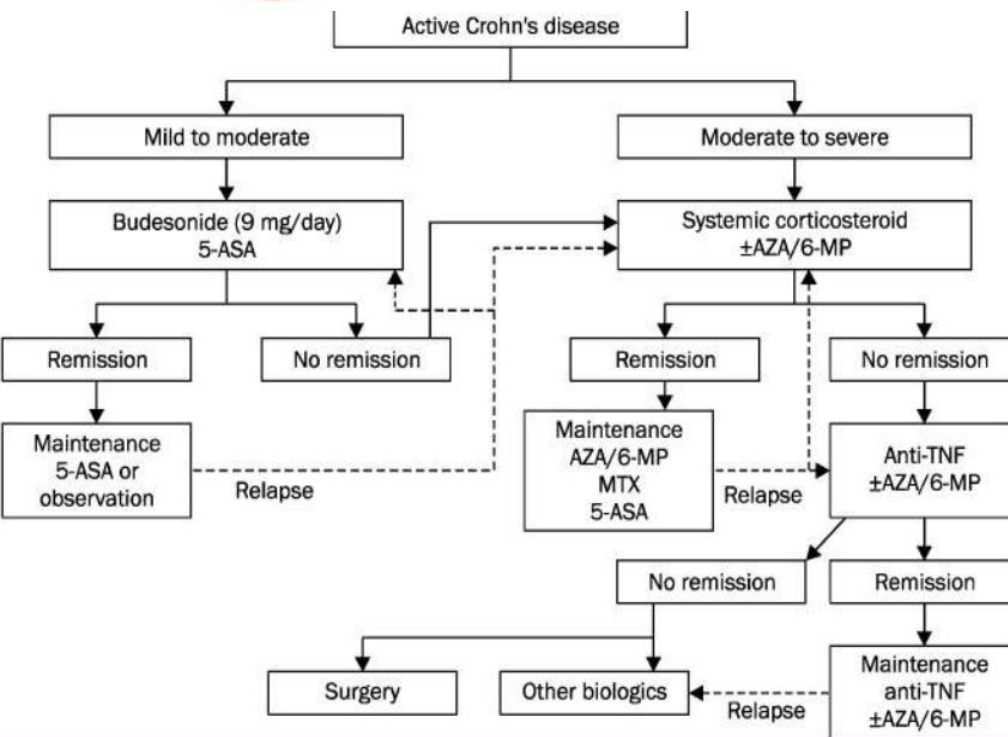
Anti TNF

ΒΑΡΙΑ – κορτιζόνη +AZA

Αντι-TNF + AZA για 6-12

μήνες

Χειρουργική επέμβαση





NC παχύ εντερο – κορτιζονη
τοπικά μεσαλαζινη

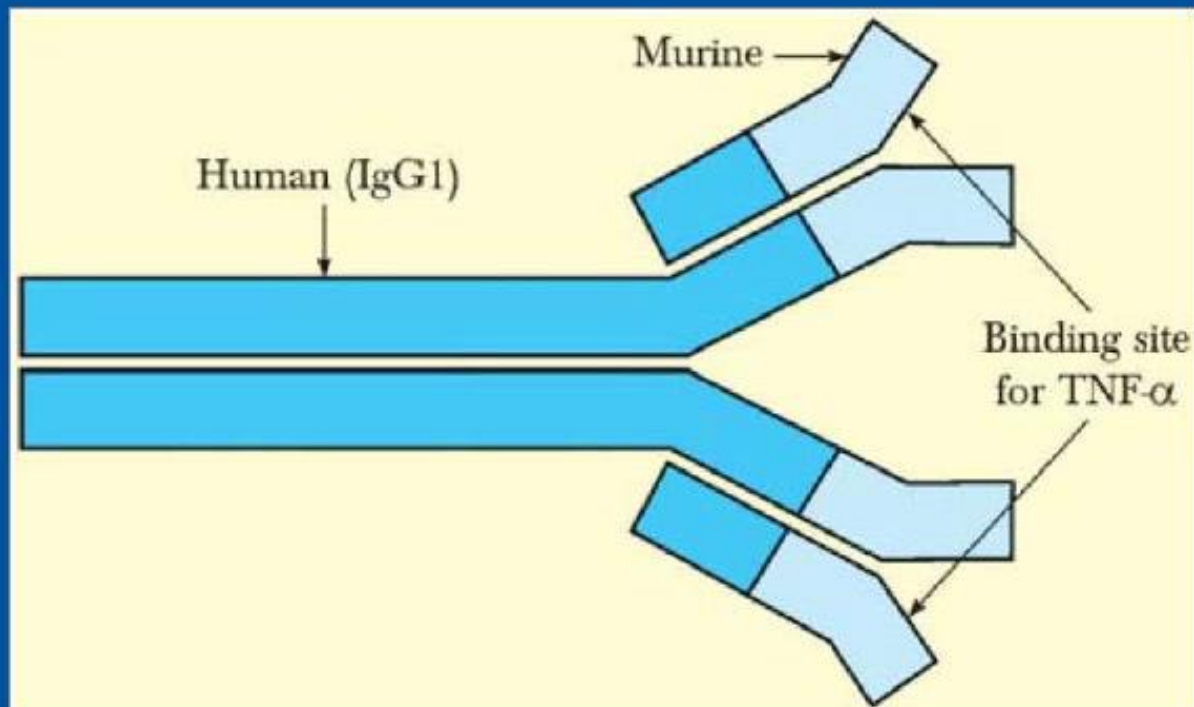
NC λεπτό εντερο – κορτιζονη
πρωιμη έναρξη anti-TNF
θρεπτική υποστήριξη

NC ανώτερο ΓΕΣ – ΑΑΠ
αγωγή εκρίζωσης ΕΠ
anti-TNF

NC εξωεντερικές εκδηλώσεις - anti-TNF

Infliximab (IFX)

- Χιμαιρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα ανθρώπου (75%) – ποντικού (25%) έναντι του TNF- α
- Παράγεται σε υβριδωματικά κύτταρα ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA



Ενδείξεις IFX

Νόσος του Crohn

- **Μέτρια – σοβαρή** ενεργή νόσος σε ασθενείς που **δεν έχουν ανταποκριθεί** παρά την υποβολή σε πλήρη και επαρκή αγωγή με ανοσοκατασταλτικά και/ή κορτικοστεροειδή, ή σε ασθενείς που **δεν επιδεικνύουν ανοχή** στις εν λόγω θεραπείες ή για τους οποίους **αντενδείκνυνται** οι θεραπείες αυτές
- **Ενεργή συριγγοποιός νόσος**, σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί, παρά την υποβολή σε πλήρη και επαρκή θεραπεία με συμβατική αγωγή

Ελκώδης κολίτιδα

- **Μέτρια – σοβαρή** ενεργή νόσος σε ασθενείς που είχαν **ανεπαρκή ανταπόκριση** στη συμβατική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 6-MP ή AZA, ή σε ασθενείς που είναι **δυσανεκτικοί** σε ή έχουν **ιατρικές αντενδείξεις** για τέτοιες θεραπείες

5 mg/kg

given at 0, 2, and 6 weeks as an induction regimen

INDUCTION

FOLLOWED BY

5 mg/kg

every 8 weeks thereafter as a maintenance regimen

MAINTENANCE

IF RESPONSE WAS LOST, REGAIN RESPONSE WITH

10 mg/kg

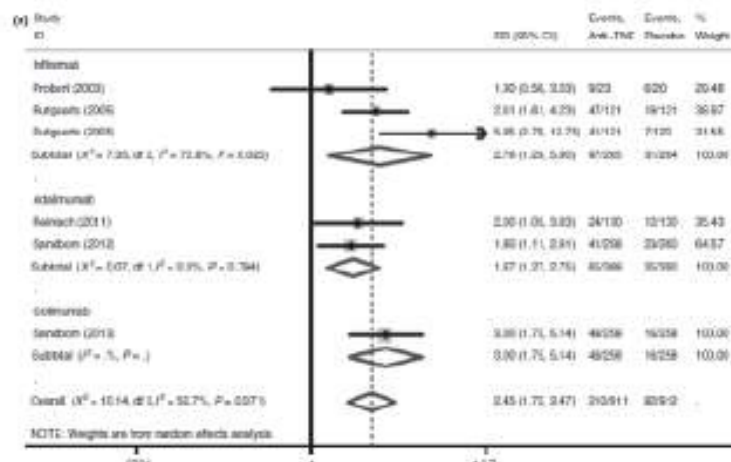
90%

(36/40) of patients treated with REMICADE® 5 mg/kg regained response with an increased dose²³

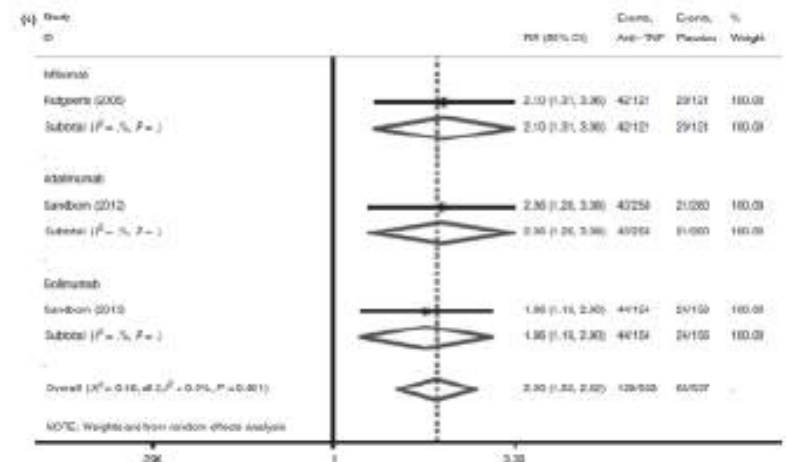
- Στη νόσο του Crohn, εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στις πρώτες δύο δόσεις, τότε πρέπει να διακοπεί η χορήγηση IFX
- Επί συριγγοποιού νόσου του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα, η ανταπόκριση του ασθενούς στο IFX ελέγχεται στις 3 εγχύσεις (6η εβδομάδα) παρά στις δύο

Συστηματική ανασκόπηση των anti TNF στην Ελκώδη Κολίτιδα (Network Metanalysis)

- Όλοι οι anti TNF αποτελεσματικότεροι του placebo
- Όλοι οι anti TNF κλινικά ισοδύναμοι
- Επιλογή με βάση:
- προτίμηση ασθενή, οδό χορήγησης, ασφάλεια, κόστος



Επαγωγή της ύφεσης



Διατήρηση της ύφεσης

Θεραπευτικοί χειρισμοί που βελτιώνουν τη σχέση κινδύνου-οφέλους



ΙΦΝΕ – θεραπεία με αντι-TNFα το μέγεθος του προβλήματος

- 40% των ασθενών με ΕΚ και 20-40% των ασθ. με NC δεν ανταποκρίνονται στα σχήματα επαγωγής

- Απώλεια της ανταπόκρισης

Ford, Am J Gastro, 2011

- 30-40% ΕΚ

- 40% NC

- 10-13% ανά έτος

Ben Horin, APT, 2011

- Κλιμάκωση της δόσης: 20%.

- Ανάκτηση της ανταπόκρισης: 70% (adalimumab)

Billoud, Am J Gastro, 2011

- Η αποτελεσματικότητα του 2^{ου} αντι-TNFα είναι χαμηλότερη του 1^{ου}

Sandborn, Ann Int Med, 2007

- Κόστος

- Ασφάλεια

Yanai, Am J Gastroenterol, 2011

Νεώτεροι μοριακοί στόχοι θεραπείας

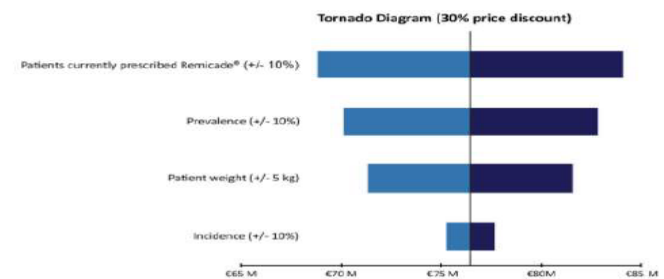
- Αναστολείς μετανάστευσης λευκοκυττάρων
 - Αντι-ιντεγκρίνες
 - Ανταγωνιστές χημειοκινών
 - Αντι-MADCAM1
 - Αγωνιστές 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης
- Ανταγωνιστές κυτταροκινών
 - Μονοπάτι IL-12/23
 - IL-17
 - IL-6
- Ανταγωνιστές ενδοκυττάριου σήματος φλεγμονής
 - Αναστολείς JAK

CT-P13 infliximab biosimilar

- EMEA, FDA
- Μεγάλο εύρος ενδείξεων (infliximab)
 - επέκταση ενδείξεων (indication extrapolation)
 - ανταλλαξιμότητα (interchangeability)
- Μικρότερο κόστος



Η εισαγωγή των biosimilars θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικά οικονομικά οφέλη Θεραπεία για περισσότερους;



Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study

Nam Hee Kim,^{*} Ji Hyun Lee,[‡] Sung Noh Hong,[§] Hyuk Yoon,[¶] Hyoun Woo Kang,^{**} Suck-Ho Lee,^{††} Jong Pil Im,^{‡‡} Jae Myung Cha,^{§§} Chang Soo Eun,^{¶¶} Ji Won Kim,^{***} Chang Hwan Choi^{†††} and Dong Il Park[†]

4-2015 έως το 7-2017

16 νοσοκομεία Κορέα

368 ασθ ΙΦΝΕ -- 227 NC, 141 ΕΚ

Αναδρομική μελέτη

34 months f/u

Conclusions: Long-term treatment with CT-P13 is effective in inducing and maintaining disease improvement and is well-tolerated in patients with IBD. CT-P13 may be a promising treatment option for IBD.

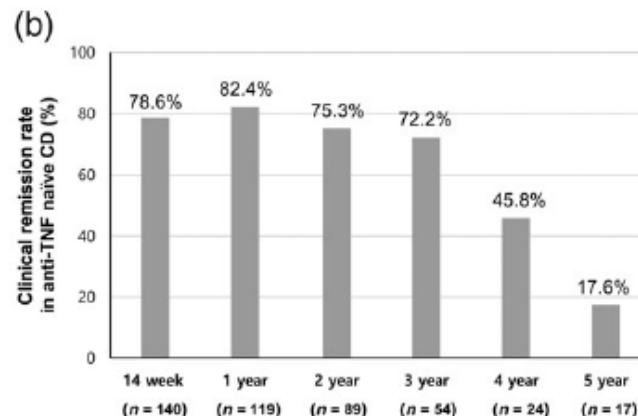
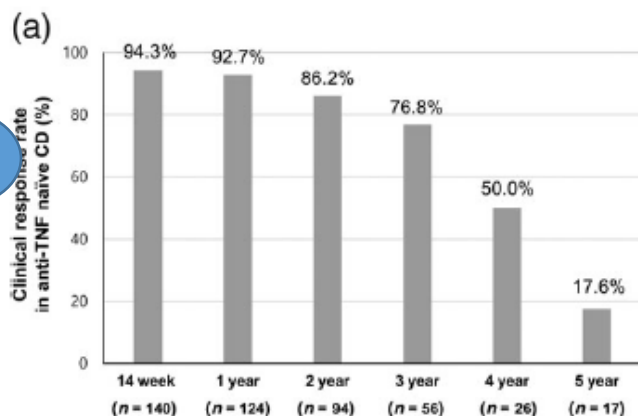
Table 1 Baseline characteristics of anti-TNF-naïve patients

Characteristics	CD (<i>n</i> = 149)	UC (<i>n</i> = 118)
Sex, male	109 (73.2)	81 (68.6)
Age at diagnosis (years)	34.6 ± 13.0	46.3 ± 16.1
Ex-smoker or current smoker	40 (26.8)	30 (25.4)
Disease duration prior to CT-P13 (years)	4.4 ± 13.2	2.9 ± 3.6
Number of CT-P13 treatments	15.5 ± 7.4 (range 3–38)	13.5 ± 8.7 (range 3–39)
Indication for CT-P13 therapy in CD		
Luminal CD	123 (82.6)	NA
Fistulating CD	26 (17.4)	NA
Indication for CT-P13 therapy in UC		
Acute severe UC	NA	31/88 (35.2)
Steroid dependency	NA	28/88 (31.8)
Steroid refractoriness	NA	29/88 (33.0)
Disease activity at 1st CT-P13 treatment		
CDAI	276.7 ± 67.7	NA
Mayo score	NA	9.1 ± 2.0
Montreal classification of location of CD		
L1 (isolated ileal disease)	46/142 (32.4)	NA
L2 (isolated colonic disease)	9/142 (6.3)	NA
L3 (ileocolonic disease)	87/142 (61.3)	NA
L4 (concomitant UGI disease)	11/142 (7.7)	NA
p (concomitant perianal disease)	35/142 (24.6)	NA
B1 (non-stricturing, non-penetrating)	77/142 (54.2)	NA
B2 (stricturing)	34/142 (23.9)	NA
B3 (penetrating)	31/142 (21.8)	NA
Montreal classification of extent of UC		
E1 (ulcerative proctitis)	NA	17/115 (14.8)
E2 (left-sided UC)	NA	43/115 (37.4)
E3 (extensive UC)	NA	55/115 (47.8)
Previous IBD-related intestinal resection	6/149 (4.0)	0 (0.0)
Concomitant medication		
5-Aminosalicylates	119 (79.9)	105 (89.0)
Antibiotics	31 (20.8)	17 (14.4)
Corticosteroid	59 (39.6)	80 (67.8)
Azathioprine	100 (67.1)	67 (56.8)
Dose of azathioprine (mg/kg)	60.6 ± 31.0	45.9 ± 33.6

Table 2 Baseline characteristics of patients who switched from the biologic originator to CT-P13

Characteristics	CD (<i>n</i> = 78)	UC (<i>n</i> = 23)
Sex, male	56 (71.8)	17 (73.9)
Age at diagnosis (years)	33.0 ± 10.0	43.5 ± 13.7
Ex-smoker or current smoker	14 (17.9)	8 (34.8)
Number of CT-P13 treatments	17.9 ± 8.9 (range 3–33)	13.6 ± 9.8 (range 3–31)
Montreal classification of location of CD		
L1 (isolated ileal disease)	11/67 (16.4)	NA
L2 (isolated colonic disease)	8/67 (11.9)	NA
L3 (ileocolonic disease)	48/67 (71.6)	NA
L4 (concomitant UGI disease)	8/67 (11.9)	NA
p (concomitant perianal disease)	28/67 (41.8)	NA
B1 (non-stricturing, non-penetrating)	42/67 (62.7)	NA
B2 (stricturing)	11/67 (16.4)	NA
B3 (penetrating)	14/67 (20.9)	NA
Montreal classification of extent of UC		
E1 (ulcerative proctitis)	NA	5/20 (25.0)
E2 (left-sided UC)	NA	7/20 (35.0)
E3 (extensive UC)	NA	8/20 (40.0)
Previous IBD-related intestinal resection	20 (25.6)	1 (4.3)
Concomitant medication		
5-Aminosalicylates	42 (53.8)	14 (60.9)
Antibiotics	17 (21.8)	17 (100.0)
Corticosteroid	16 (20.5)	12 (52.2)
Azathioprine	46 (59.0)	6 (26.1)
Dose of azathioprine (mg/kg)	47.1 ± 36.0	41.7 ± 12.9

CD



UC

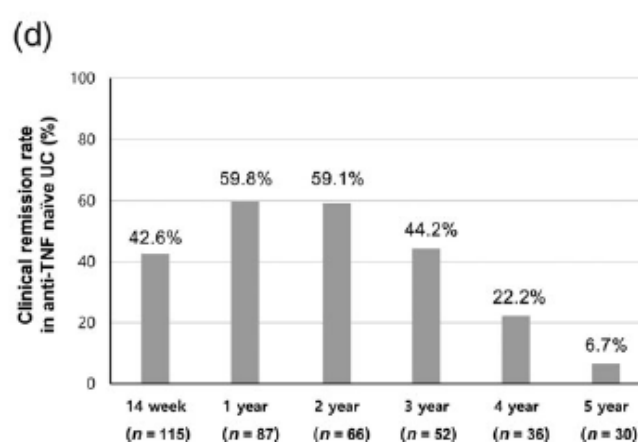
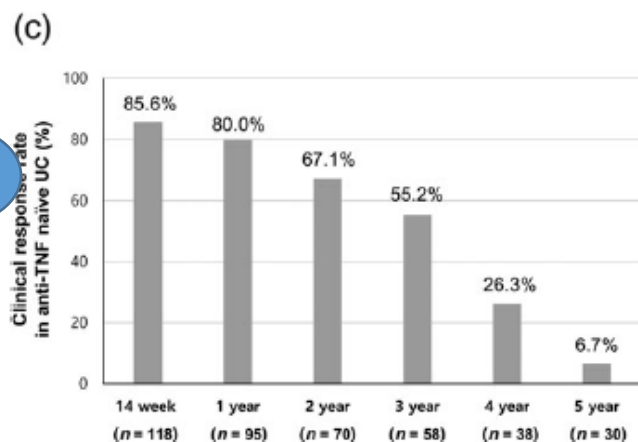


Figure 2 (a) Clinical response and (b) clinical remission rates in anti-TNF-naïve CD patients. (c) Clinical response and (d) clinical remission rates in anti-TNF-naïve UC patients. CD, Crohn's disease; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

Το **13,9%** των ασθενών είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες και μόνο 16 (**4,3%**) διέκοψαν τη θεραπεία με CT-P13

Our result suggests that long-term treatment with CT-P13 was generally well-tolerated in both CD and UC patients, and the safety of CT-P13 seems to be not inferior to that of infliximab.

Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis – results from multicenter observational cohort

Anita Bálint, Mariann Rutka, Martin Kolar, Martin Bortlik, Dana Duricova, Veronika Hrubá, Martin Lukas, Katarina Mitrova, Karin Malickova, Milan Lukas, Zoltán Szepes, Ferenc Nagy, Károly Palatka, Szilvia Lovas, Zsuzsanna Végh, Zsuzsanna Kürti, Ágnes Csontos, Pál Miheller, Tibor Nyári, Renáta Bor, Ágnes Milassin, Anna Fábíán, Kata Szántó, Péter L Lakatos, Tamás Molnár & Klaudia Farkas

ABSTRACT

Background: CT-P13, the first biosimilar monoclonal antibody to infliximab (IFX), has previously been confirmed to be efficacious in inducing mucosal healing in ulcerative colitis (UC) patients. The aim of this study was to evaluate the efficacy of CT-P13 therapy in maintaining mucosal healing in UC.

Methods: CT-P13 trough levels, antibody positivity, serum inflammatory markers as CRP level, fecal calprotectin at weeks 14 and 54, concomitant steroid and azathioprine therapy at the time of induction therapy and at weeks 14 and 54, previous use of anti TNF drug and the need of dose intensification as possible predictive factors for mucosal healing at week 54 were evaluated in this prospective study.

Results: 61 patients had already completed the 54-week treatment period. Mucosal healing was shown in 65.5 % and 62.1 %, complete mucosal healing was present in 31% and 38 % at week 14 and 54, respectively. The median values of CRP, leukocytes, thrombocytes, and albumin showed significant difference between baseline and week 54. Serum antibody positivity was proved in 6.5 % and 19.7 % of cases at week 14 and 54, respectively.

Conclusion: Our study confirmed the long-term efficacy of CT-P13 therapy on mucosal healing in UC.

Regarding a great significance of the topic, the primary end point of this study was to evaluate the mucosal healing in patients treated with CT-P13 at week 54. Secondary aim was to assess remission rates and influencing factors of successful therapy.

Table 1. Characteristics of enrolled patients.

No. of patients	61
Gender	
Female, <i>n</i> (%)	32 (52.5)
Male, <i>n</i> (%)	29 (47.5)
Age, years (median, (SD) [min-max])	33.5 (12.8), [19–68]
Age at diagnosis, years (median, (SD) [min-max])	27 (11.4), [14–65]
Disease duration, years (median, (SD) [min-max])	3 (6.3), [0–22]
UC extent	
E1: proctitis, <i>n</i> (%)	6 (9.8)
E2: left-sided UC, <i>n</i> (%)	24 (39.4)
E3: pancolitis, <i>n</i> (%)	31 (50.8)
EIM, <i>n</i> (%)	14 (22.9)
Previous anti-TNF- α therapy, <i>n</i> (%)	4 (6.6)

MUCOSAL HEALING RATES %

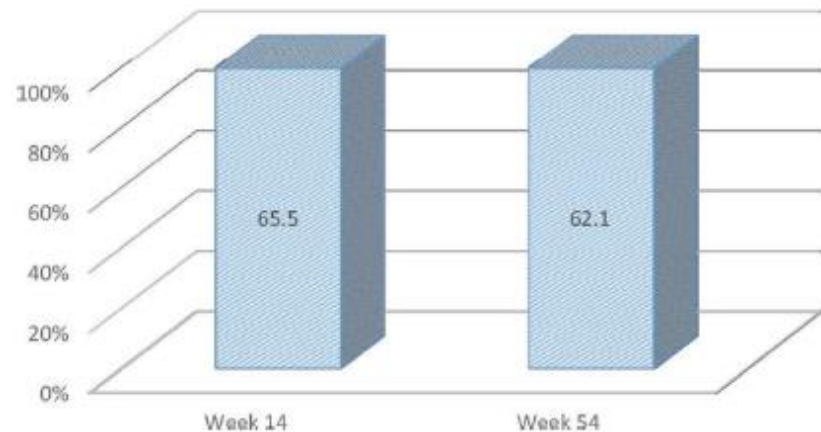


Figure 1. Mucosal healing rates in UC patients treated with CT-P13 biosimilar.

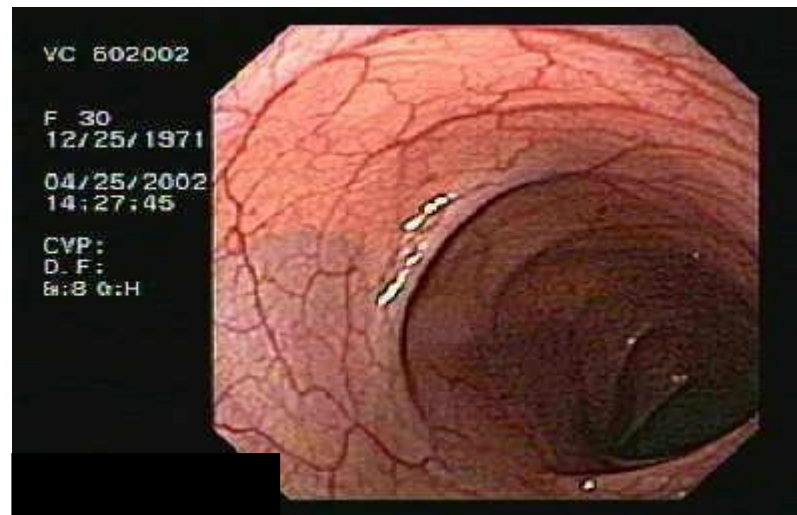


Table 3. Laboratory markers was determined at the baseline and at week 54. In addition, clinical and endoscopic score was used to establish the disease activity during study period.

	Week 0	Week 54
Total Mayo Score, points, mean (min-max)	9.1 [5–12]	2.8 (0–11)
Endoscopic Mayo Score, mean, points (min-max)	2.6 [2,3]	1.2 (0–3)
Partial Mayo Score, mean, points (min-max)	6.6 [3–9]	1.6 (0–8)
CRP, mg/l, median, [SD] (min-max)	4.3 [37] (0.3–235.9)	2.35[7.2] (0.3–33)
Leucocytes, G/l, median [SD] (min-max)	9.8[3.6] (3.6–24.4)	6.3[2.5] (2.6–14.8)
Hematocrit, l/l, median, [SD] (min-max)	0.38[0.06] (0.24–0.53)	0.39[0.04] (0.30–0.50)
Thrombocytes, G/l, median, [SD] (min-max)	341 [158.3] (106–992)	283[89.8] (169–656)
Serum albumin, g/l, median, [SD] (min-max)	44 [7.5] (25–53)	46 [4.1] (36.1–53)
Fecal calprotectin, µg/g, median, [SD] (min-max)	1000 [1129] (124–4440)	468.8 [996.1] (12–5481)

Regarding safety, in our study the frequency of infusion reaction was 6.6% in all enrolled patients (5 of 75 patients), treatment period (2 of 61). CT-P13 treatment-associated adverse events were one case with pneumonia, one case with Clostridium difficile infection, and two cases with drug-induced SLE-like syndrome (serious joint pain and skin lesions). Compared to the literature, ACT 1 and 2 infusion

Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis – results from multicenter observational cohort

Anita Bálint, Mariann Rutka, Martin Kolar, Martin Bortlik, Dana Duricova, Veronika Hrubá, Martin Lukas, Katarina Mitrova, Karin Malickova, Milan Lukas, Zoltán Szepes, Ferenc Nagy, Károly Palatka, Szilvia Lovas, Zsuzsanna Végh, Zsuzsanna Kürti, Ágnes Csontos, Pál Miheller, Tibor Nyári, Renáta Bor, Ágnes Milassin, Anna Fábián, Kata Szántó, Péter L Lakatos, Tamás Molnár & Klaudia Farkas

To summarize, this study clearly demonstrated that mucosal healing can be achieved by 62.1% of patients who received CT-P13 infusions at 1-year treatment period that did not

The effectiveness and safety of infliximab compared with biosimilar CT-P13, in 3112 patients with ulcerative colitis

Antoine Meyer^{1,2,3}  | Jérémie Rudant¹ | Jérôme Drouin¹ | Joël Coste⁴ | Franck Carbonnel^{2,3} | Alain Weill¹

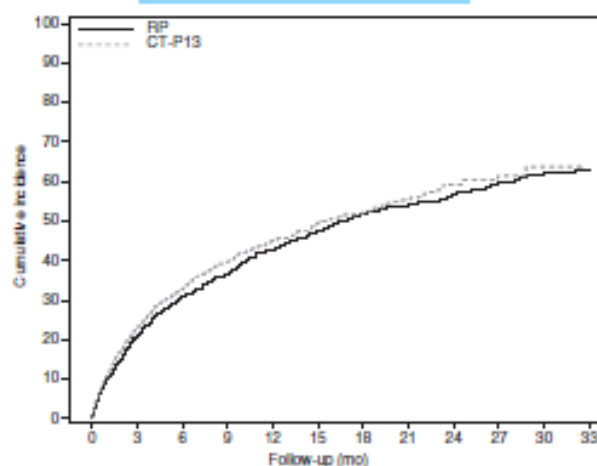


FIGURE 2 Cumulative incidence plot for event-free survival (primary outcome). RP, reference product

TABLE 3 Safety analysis

	Events/N		Incidence rate /1000 PY		Multivariable Cox model	
	RP	CT-P13	RP	CT-P13	HR (95% CI)	P
Serious infection ^a	93/ 1434	64/ 1678	51.9	42.4	0.65 (0.48 - 0.88)	0.005
Cancer ^b	25/ 1364	16/ 1609	9.4	7.9	0.81 (0.41 - 1.60)	0.54

Conclusions: The effectiveness of CT-P13 is equivalent and the risk of serious infections could be lower than that of the reference product for infliximab-naïve patients with ulcerative colitis.

Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study

www.thelancet.com Published online March 28, 2019

Byong Duk Ye, Marina Pesegova, Olga Alexeeva, Marina Osipenko, Adi Lahat, Andriy Dorofeyev, Sigal Fishman, Olena Levchenko, Jae Hee Cheon, Maria Lia Scribano, Radu-Bogdan Mateescu, Kang-Moon Lee, Chang Soo Eun, SangJoon Lee, Sung Young Lee, HoUng Kim, Stefan Schreiber, Heather Fowler, Raymond Cheung, Young-Ho Kim

58 νοσοκομεία

16 χώρες

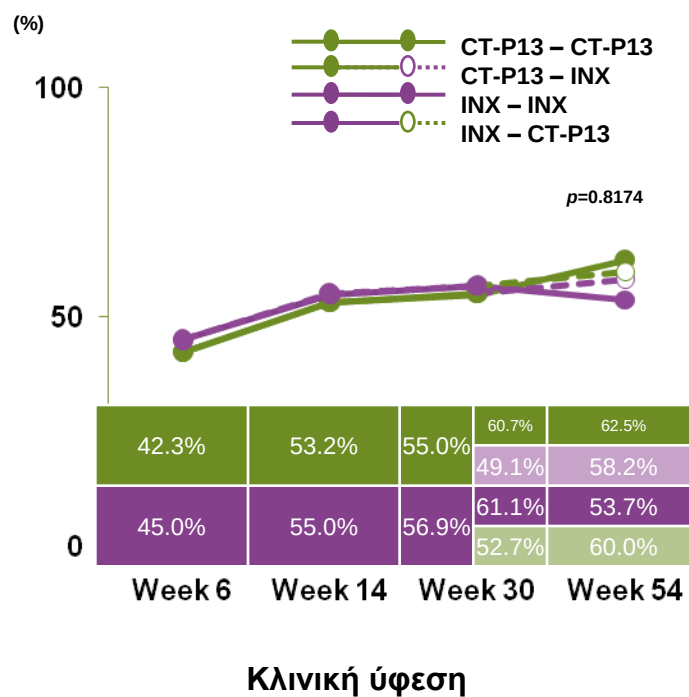
Patients were randomly assigned (1:1:1:1) to receive CT-P13 followed by CT-P13 at week 30 (CT-P13–CT-P13 group); CT-P13 followed by infliximab at week 30 (CT-P13–infliximab group); infliximab followed by infliximab at week 30 (infliximab–infliximab group); and infliximab followed by CT-P13 at week 30 (infliximab–CT-P13 group).

	CT-P13 (n=111)	Infliximab (n=109)
Median age, years	35·0 (26·0–46·0)	32·0 (24·0–45·0)
Sex		
Male	63 (57%)	60 (55%)
Female	48 (43%)	49 (45%)
Race		
White	86 (77%)	79 (72%)
Asian	25 (23%)	29 (27%)
Other	0	1 (1%)*
Smoking status		
Current or former tobacco user	35 (32%)	39 (36%)
Non-tobacco user	76 (68%)	70 (64%)
Disease duration, years	4·2 (4·59)	5·3 (7·27)
CDAI	296·3 (54·30)	295·7 (55·46)
SIBDQ score	34·3 (10·92)	33·9 (9·27)
SES-CD score	9·6 (7·92)	9·8 (7·83)
Median calprotectin, µg/g	516·5 (184·0–1570·0)	459·0 (197·0–1694·0)
Median CRP (range), mg/dL	0·4 (0·1–1·2)	0·6 (0·2–2·1)
Corticosteroid use	37 (33%)	33 (30%)
History of treatment with immunomodulators†	84 (76%)	80 (73%)

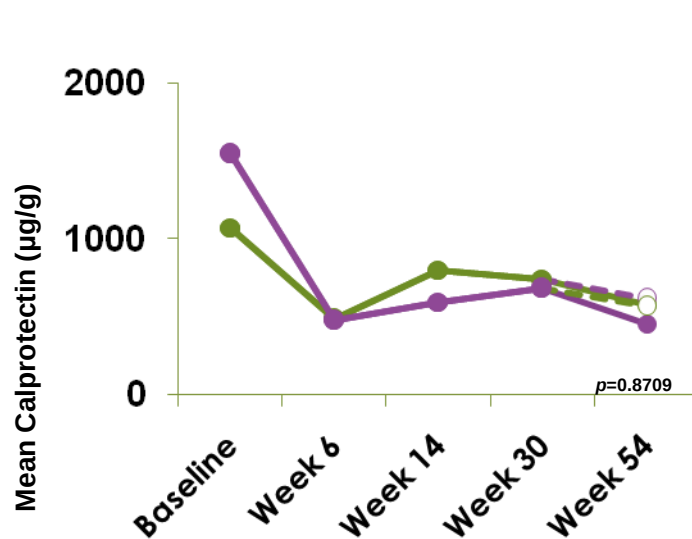
Data are n (%), mean (SD), or median (IQR) in the intention-to-treat population. CDAI—Crohn's Disease Activity Index. SIBDQ—Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. SES-CD—Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease. CRP—C-reactive protein. * One patient in the infliximab group was North African; † Crohn's disease duration (years)—[(date of informed consent—date of initial CD)+1]/365·25. ‡ Immunomodulators include 6-mercaptopurine, azathioprine, and methotrexate.

Tables—Baseline patient and disease characteristics

Αποτελεσματικότητα – Κλινική ύφεση έως την εβδ 54

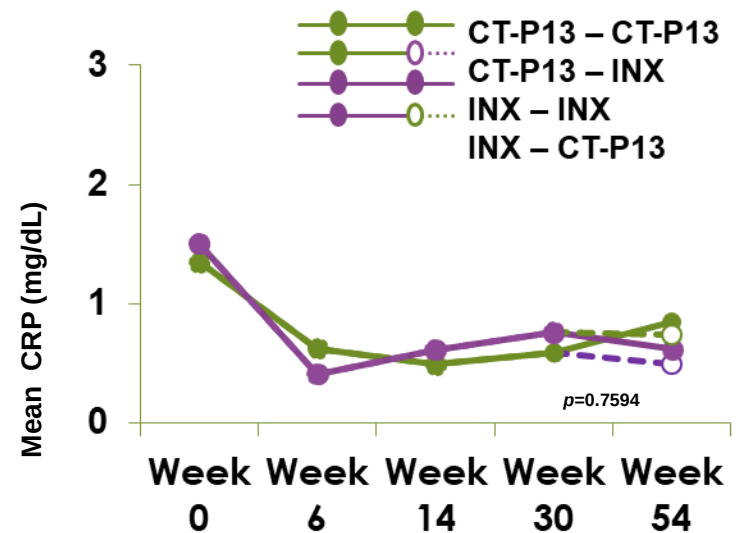


Αποτελεσματικότητα – Καλπροτεκτίνη & CRP



1072.5	485.5	801.6	746.3	579.8
1544.2	479.8	598.2	684.4	571.0
Baseline	Week 6	Week 14	Week 30	Week 54

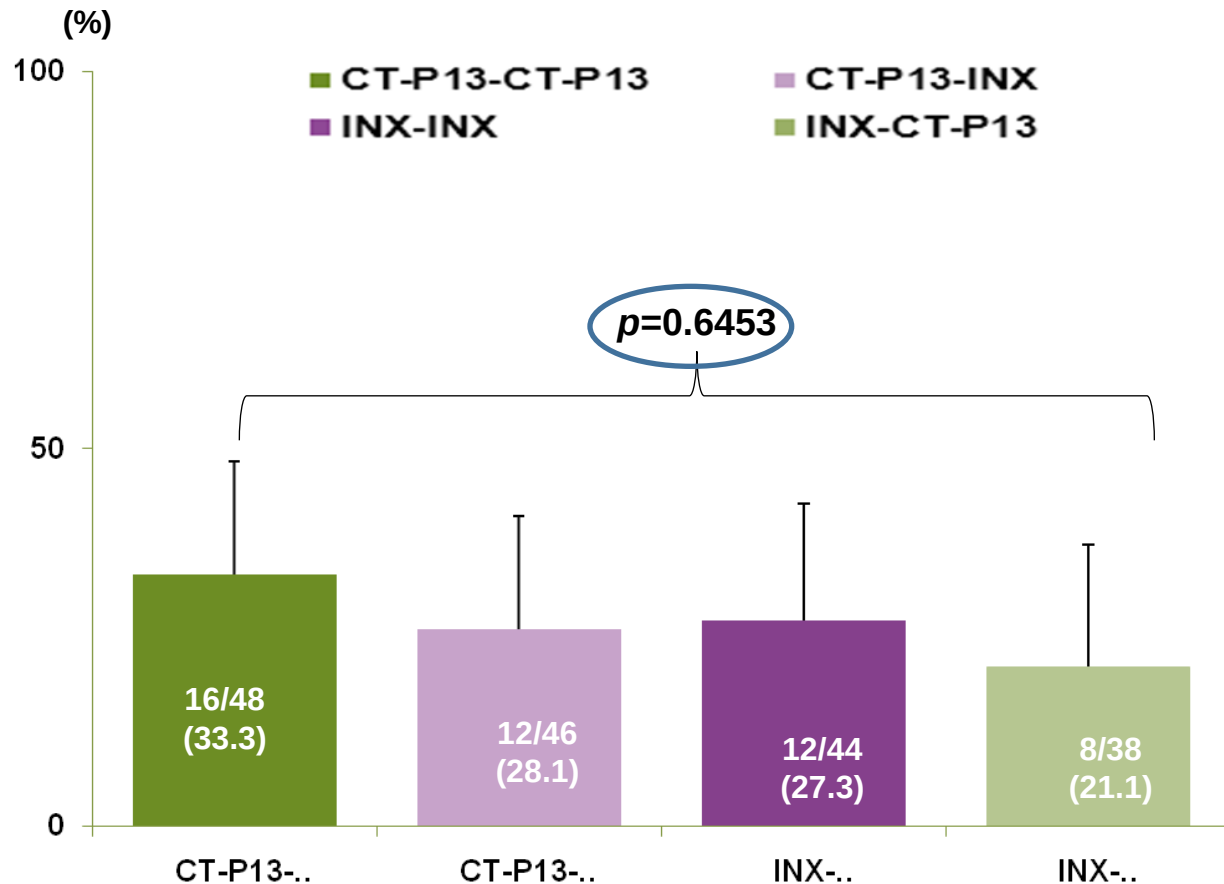
Καλπροτεκτίνη



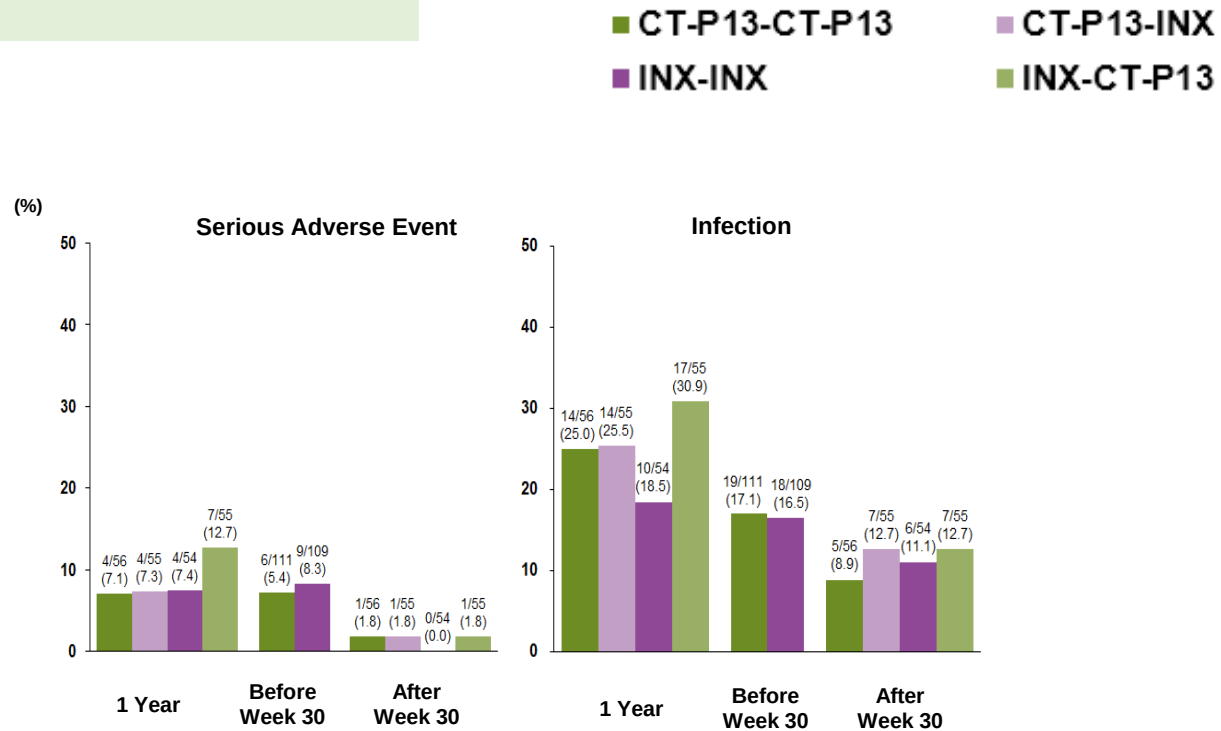
1.349	0.626	0.589	0.593	0.846
1.507	0.409	0.770	0.761	0.745
Week 0	Week 6	Week 22	Week 30	Week 54

CRP

Νόσος Crohn: Βλεννογονική επούλωση την εβδ 54



Ασφάλεια – TESAΕs



➤ Δεν υπήρξαν θάνατοι ή κακοήθειες

Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study

www.thelancet.com Published online March 28, 2019

Byong Duk Ye, Marina Pesegova, Olga Alexeeva, Marina Osipenko, Adi Lahat, Andriy Dorofeyev, Sigal Fishman, Olena Levchenko, Jae Hee Cheon, Maria Lia Scribano, Radu-Bogdan Mateescu, Kang-Moon Lee, Chang Soo Eun, Sang Joon Lee, Sung Young Lee, HoUng Kim, Stefan Schreiber, Heather Fowler, Raymond Cheung, Young-Ho Kim

- Αυτή η μελέτη έδειξε θεραπευτική μη κατωτερότητα του CT-P13 σε σχέση με το Infliximab σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn
- Το CT-P13 ήταν καλά ανεκτό, με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με την ινφλιξιμάμπη και χωρίς κλινικά σημαντικές διαφορές στην ανοσογονικότητα

Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study

Antoine Meyer, MD; Jérémie Rudant, MD, PhD; Jérôme Drouin; Alain Weill, MD; Franck Carbonnel, MD, PhD; and Joël Coste, MD, PhD

Ann Intern Med. doi:10.7326/M18-1512

For author affiliations, see end of text.

This article was published at Annals.org on 11 December 2018.

patients treated with infliximab were less frequently hospitalized, underwent fewer surgeries, and received corticosteroids less often than those treated with adalimumab

wide observational cohort study of infliximab-naïve patients with CD demonstrates equivalent effectiveness of RP and CT-P13. The HR and CI (HR, 0.92 [CI, 0.85-0.99]) gins (0.80 to 1.25), and no significant differences were observed between the 2 groups in serious infections, tuberculosis, and solid or hematologic cancer.

Conclusion: This analysis of real-world data indicates that the effectiveness of CT-P13 is equivalent to that of RP for infliximab-naïve patients with CD. No difference was observed for safety outcomes.

25. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. Comparative effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor agents in biologic-naïve patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1120-9. [PMID: 27058635] doi:10.1016/j.cgh.2016.03.038

The PROSIT Cohort of Infliximab Biosimilar in IBD: A Prolonged Follow-up on the Effectiveness and Safety Across Italy

Inflamm Bowel Dis • Volume XX, Number XX, Month 2018

4-2015 έως 7-2017

30 νοσοκομεία Ιταλία

- Ασφάλεια
- Αποτελεσματικότητα (κλινική, ενδοσκοπική, δείκτες)
- Ανοσογονικότητα (αντιδράσεις, απώλεια ανταπόκρισης)
- Κόστος

TABLE 1: Characteristics of Naïve Patients (group A, n = 459); Patients Previously Exposed to Anti-TNFs (group B, n = 196); and Patients Who Switched from Infliximab (group C, n = 155)

	Total Cohort	group A	group B	group C	<i>P</i>
Gender (males, %)	450/360 (55%)	246/213 (53%)	106/90 (54%)	98/57 (63%)	0.20
Diagnosis (CD/UC)	810 452/358	238/221	127/69	87/68	0.025
Age at diagnosis (yrs)	31.8 ± 13.7 29 (22–41)	32.6 ± 13.6 30 (22–41)	31.3 ± 14 28 (21–44)	29.3 ± 13.6 27 (18–38)	0.069
Duration of disease (yrs)	8.1 ± 7.9 5.5 (2–12)	7.1 ± 8 4 (1–11)	9.7 ± 7.8 7 (3–15)	8.8 ± 7.4 7 (3–13)	0.1
Smoking status (Yes/No/Ex)	133/573/104	81/319/59	34/132/30	18/122/15	0.35
Active smokers	133/677 (16.4%)	81/378 (17.6%)	34/162 (17.3%)	18/137 (11.6%)	0.35
Combo therapy (y/n)	175/635 (21.6%)	76/383 (16.5%)	51/145 (26%)	48/107 (31%)	0.0006
Steroids (y/n)	279/531 (34.4%)	190/269 (41.4%)	68/128 (34.7%)	21/134 (13.5%)	<0.00001
Follow-up (days)	344.7 ± 215.6	342.4 ± 206.4	312.2 ± 216.3	392.8 ± 232	0.009

TABLE 2: Type of SAEs in the Whole Cohort and in the Three Different Subgroups

	Total Cohort (n = 810)	Naïve to anti-TNFα (n = 459) A	Pre-exposed to anti-TNFα (n = 190) B	Switch from infliximab (n = 155) C
Total SAEs, n (%)	154 (19%)	79 (17%)	57 (29%)	18 (11.6%)
Infusion reactions, n (%)	71 (8.7%)	34 (7.4%)	26 (13.7%)	11 (7.1%)
			11 (5.6%)	3 (1.9%)
			6 (3.1%)	1 (0.6%)
			5 (2.5%)	0
			3 (1.5%)	0
Neurological, n (%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
Immunological, n (%)	8 (1%)	1 (0.2%)	5 (2.5%)	2 (1.3%)
Πνευμονία (3)	0	—	—	—
0	0	—	—	—
Έρπητας ζωστήρας (4)	103 (12.7%)	58 (12.6%)	35 (17.8%)	10 (6.4%)
Stop for infusion reactions, n (%)	53 (6.5%)	28 (6.1%)	21 (10.7%)	4 (2.6%)
Stop for SAEs, n (%)	50 (6.2%)	30 (6.5%)	14 (7.1%)	6 (3.9%)

Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν άλλον βιολογικό παράγοντα

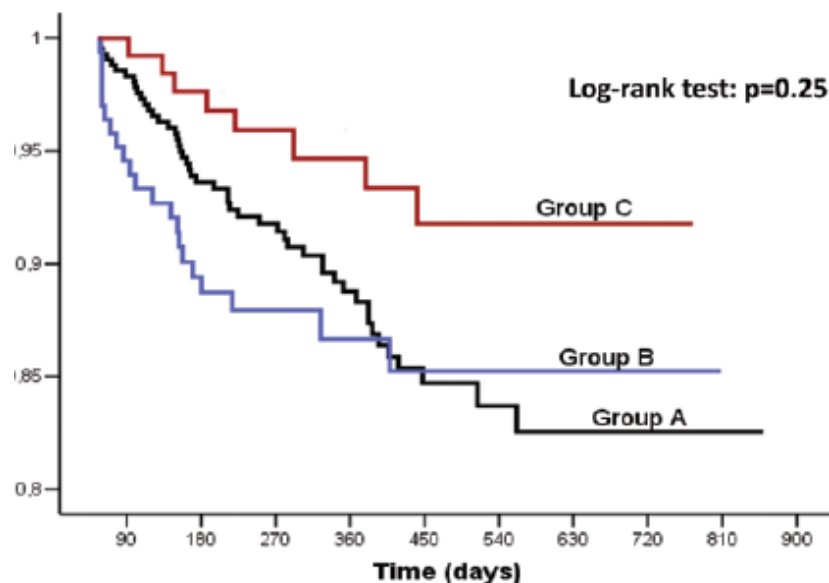
Πνευμονία (3)

Έρπητας ζωστήρας (4)

Αποτελεσματικότητα

Αξιολόγηση 0 - 6 μήνες - 12 μήνες

Persistency of response



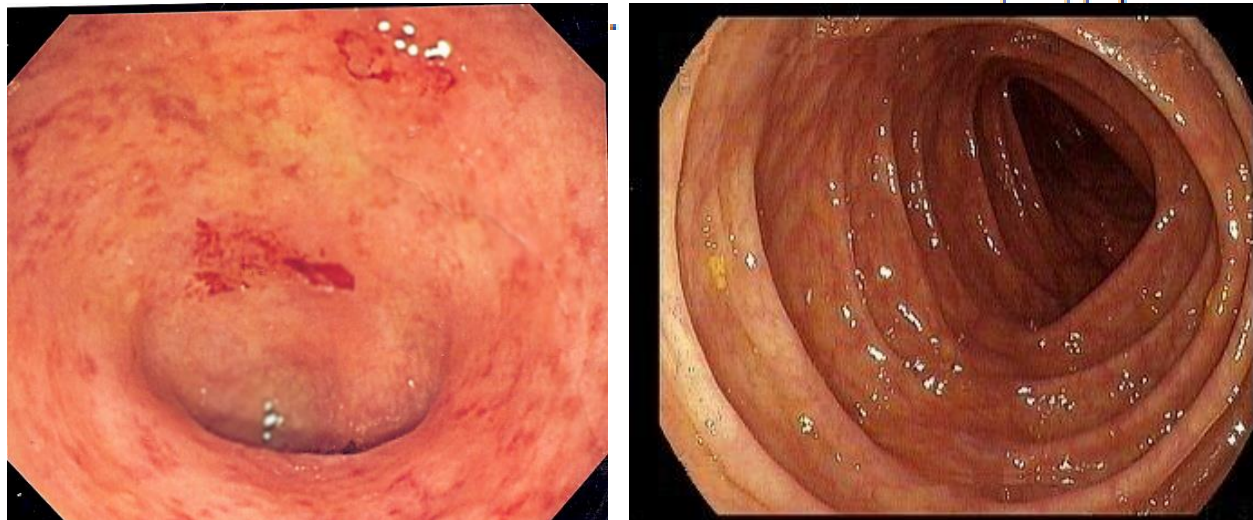
Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν ήδη καλή ανταπόκριση στο infliximab

Κλινική αξιολόγηση

Both Mayo score and HBI in the full cohort decreased significantly at month 6 ($P < 0.0001$) and remained stable at month 12. This reduction was significant not only in groups A and B ($P < 0.0001$) but also in group C ($P = 0.01$, $P < 0.001$), despite lower baseline values being most of the patients already in remission at the start of biosimilar infusion.

Ενδοσκοπική αξιολόγηση

scopic activity evaluated with the Rutgeerts score. The Mayo score and SES-CD were both significantly improved ($P < 0.0001$) at the evaluation at 12 months. After stratifying patients in



Δείκτες φλεγμονής

25% of cases. In the overall cohort, CRP and calprotectin were significantly reduced from the baseline to 6 and 12 months ($P < 0.01$ to <0.0001).

The PROSIT Cohort of Infliximab Biosimilar in IBD: A Prolonged Follow-up on the Effectiveness and Safety Across Italy

In summary, this study demonstrated in the evaluated timeframe that the safety profile and effectiveness of CT-P13 biosimilar is in line with the existing literature of infliximab. No

Estimated cost saving was over 3.8 million Euros per year of treatment in our cohort, by considering approximately

350 mg of CT-P13 for each infusion, with a mean 35% price reduction compared with Remicade's cost.

THANK YOU

