

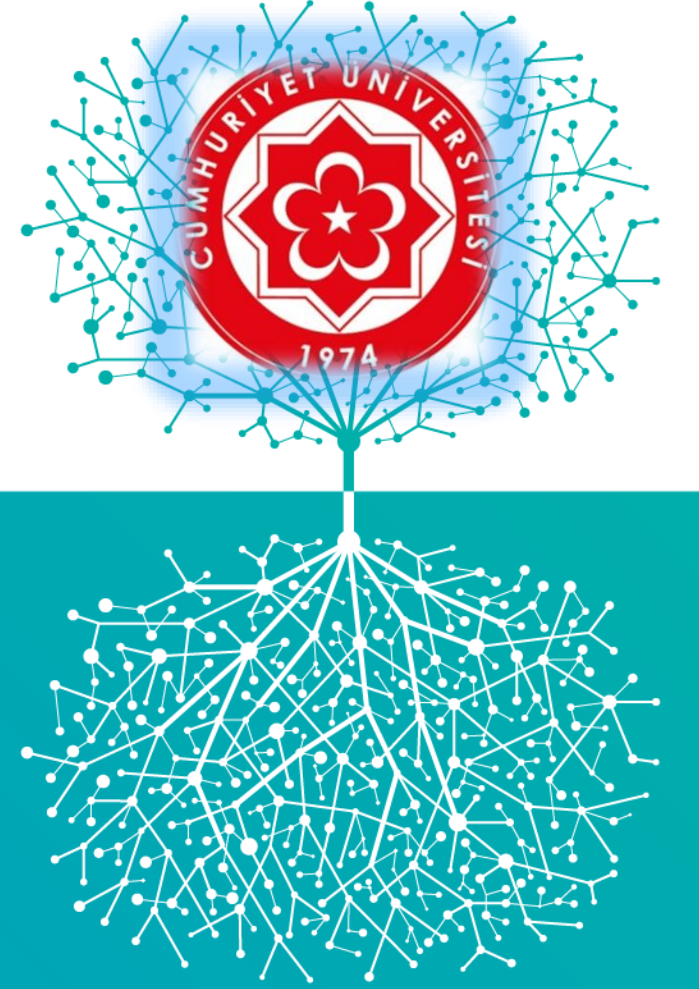
Spondiloartrit Tedavisinde Pfizer'in İnflksimabı Spondiloartropati Tedavisinde İxifi Deneyimi

Prof. Dr. Sami Hizmetli

Cumhuriyet Üniversitesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

Romatoloji BD



SUNUM AKIŐI



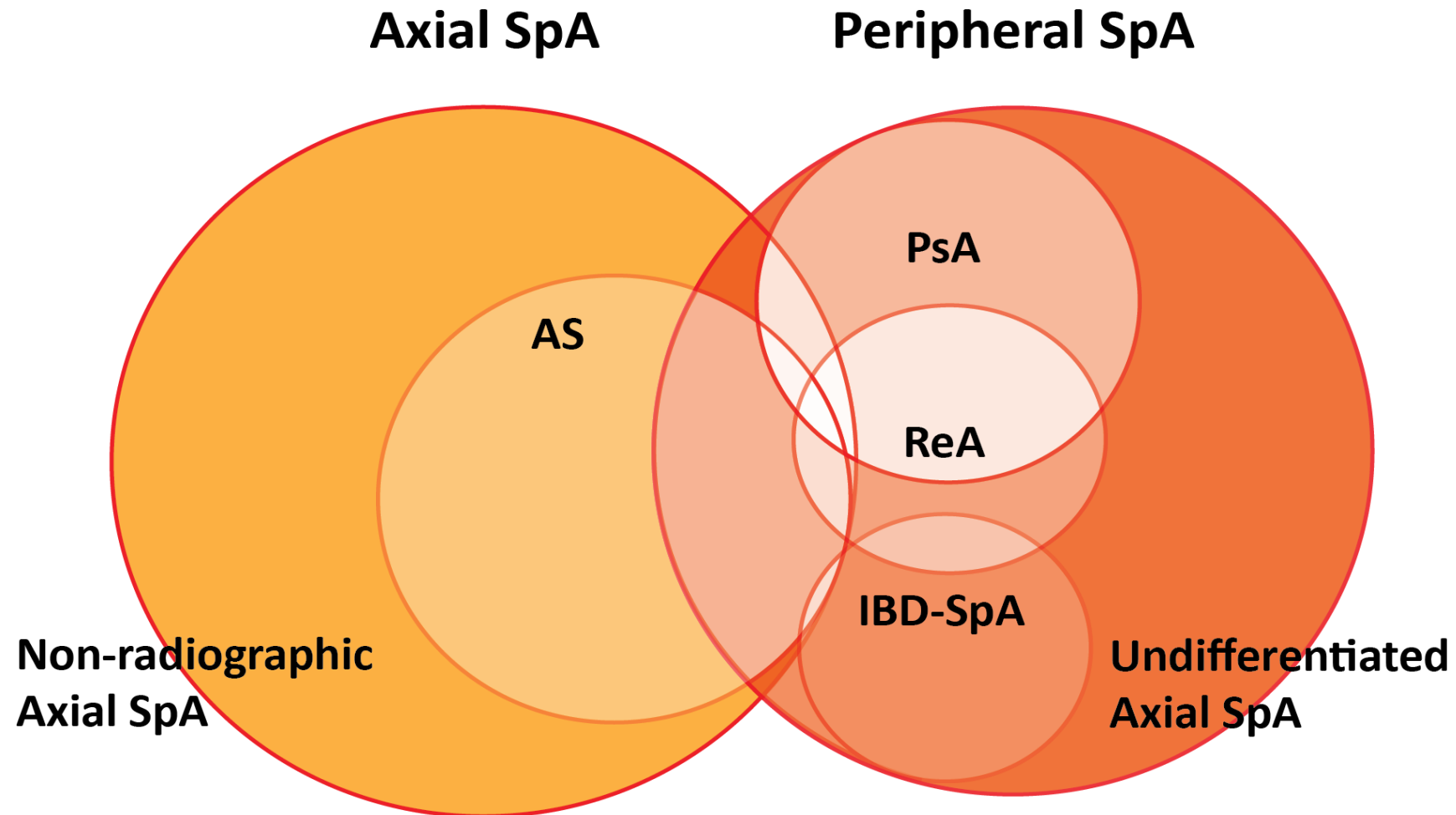
- Spondiloartritler & EULAR Güncellemeleri
- Biyobenzer Kavramı
- Biyobenzerlerde Ekstrapolasyon
- İxifi
- Reflections B537-02 Faz 3 Çalışması
- Etkinlik ve Güvenlik
- Klinigimizdeki İXİFİ Deneyimimiz

SPONDILOARTROPATILER

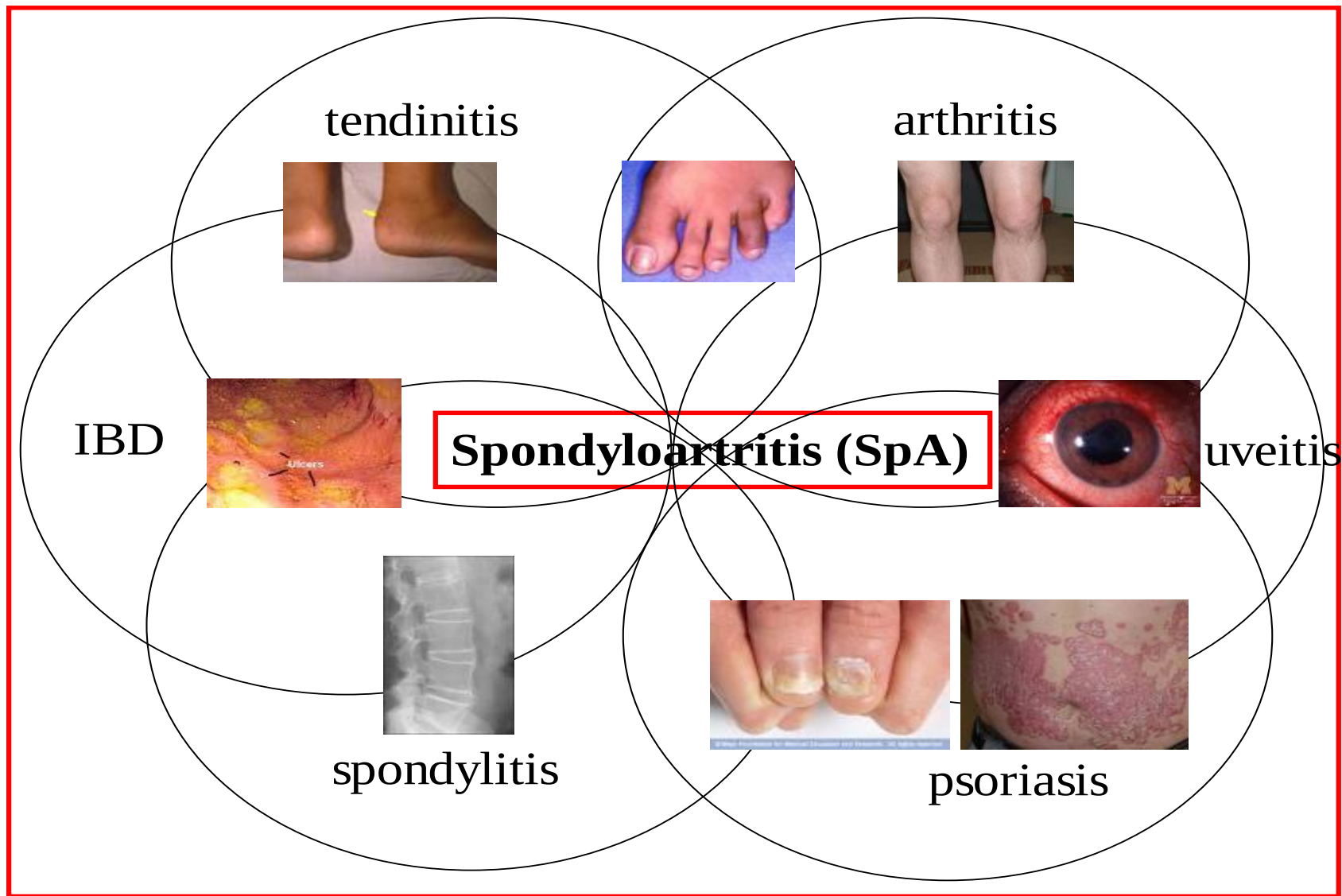


- Ortak genetik, epidemiyolojik
- Klinik ve radyolojik belirtileri olan
- Özellikle sakroiliyak eklem ve omurgayı etkileyen,
- Periferik eklem tutulumu ve
- Eklem dışı bulguları olan
- Heterojen, enflamatuvar bir hastalık grubudur

SpA Spektrum



Spondiloartrit- SpA- heterojen klinik tablo

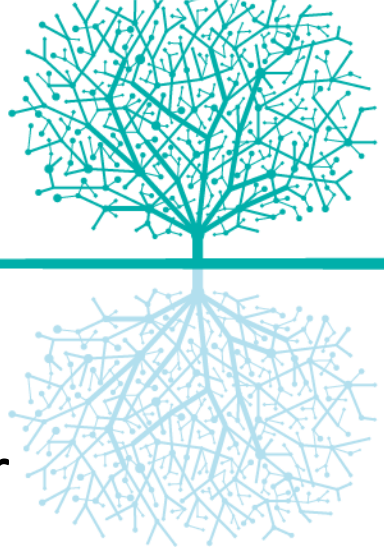


Genetik Yatkınlık



- Genetik faktörlerin hastalık gelişimine katkısı ~%90
- Genetik katkının önemli kısmı MHC bölgesinden (özellikle HLA-B27)
- Birinci derece akrabasında AS tanısı olanlarda AS ortaya çıkması riski ~%8
 - ✓ Bu kişiler HLA-B27 pozitiflerse risk %12'ye çıkmakta
- HLA-B27 pozitif bireylerin sadece %5'ninde AS görülüyor

Sitokinler



- AS'de sitokin düzeyleri ile ilgili çalışmaların çelişkili sonuçları var
- Aktif hastalarda serum IL-6 düzeyi yüksektir ve bu düzey anti-TNF tedavi ile düşmektedir
- HLA-B27 (+) hastalarda TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuar sitokinlerin HLA-B27 negatif kontrollere oranla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır



- Aktif sakroiliiti olan hastalardan BT eşliğinde alınan sakroiliak eklem biyopsilerinden elde edilen infiltratlarda yüksek miktarda TNF saptanması günümüzde başarı ile kullanılan anti-TNF ilaçların geliştirilmesinin temelini oluşturmuştur

Anti-TNF ilaçlar

- **Infliximab**
- Etanercept
- Adalimumab
- Golimumab
- Certolizumab pegol

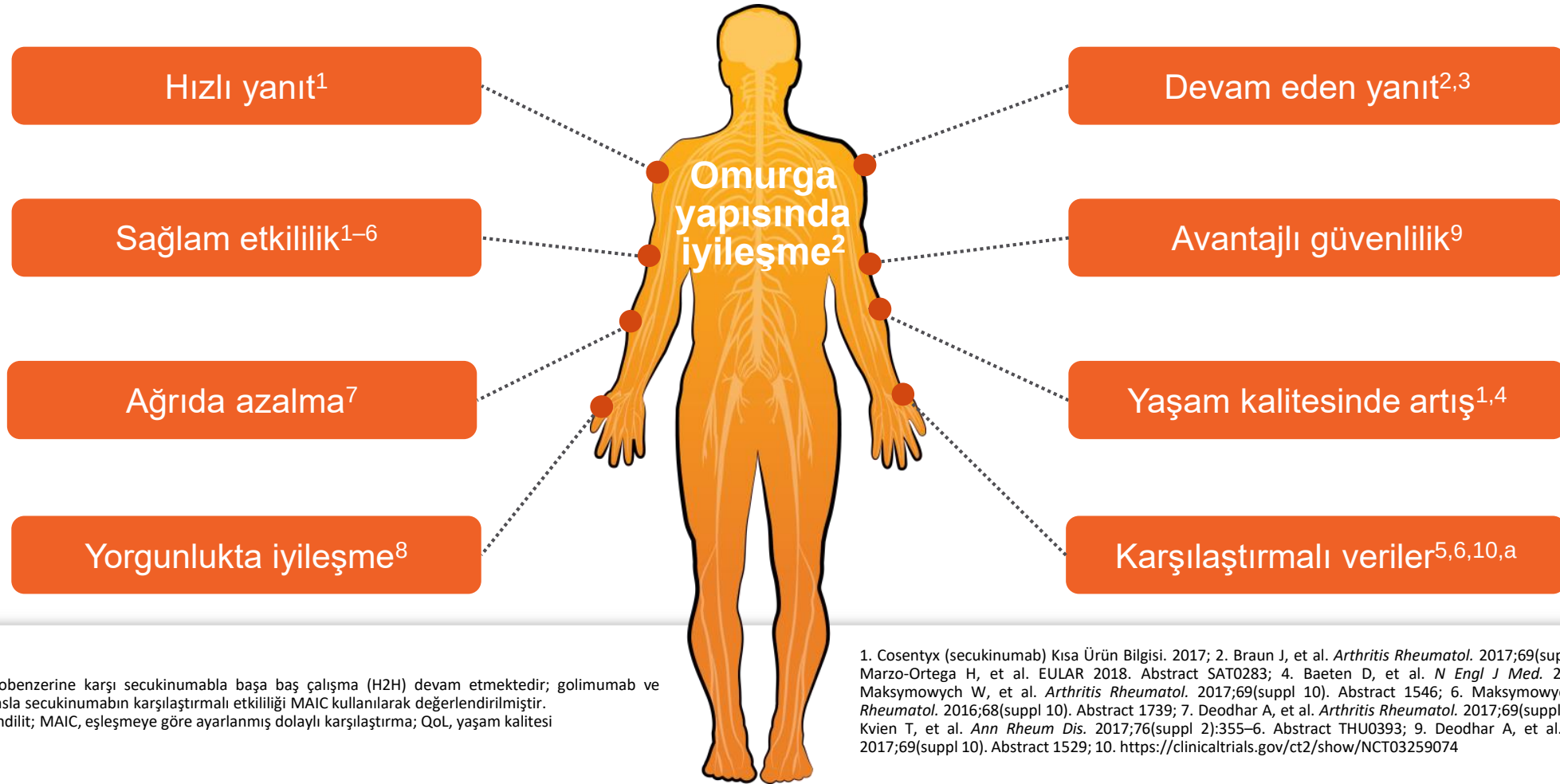


infliximab



- RA, PsA, Ps, AS, Behçet, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitte kullanılan bir ajandır
- İnsan IgG1k (sabit)-fare Fv (değişken) bölgelerinin kombinasyonundan yapılan şimerik, monoklonal anti-TNF antikorudur
- Antikor, cA2 için kodlanan DNA'nın verildiği bir fare miyeloma hücre serisinde üretilmekte ve sonrasında saflaştırılmaktadır

Tedavinin, aksiyal SpA'da birçok hedefi olmalıdır

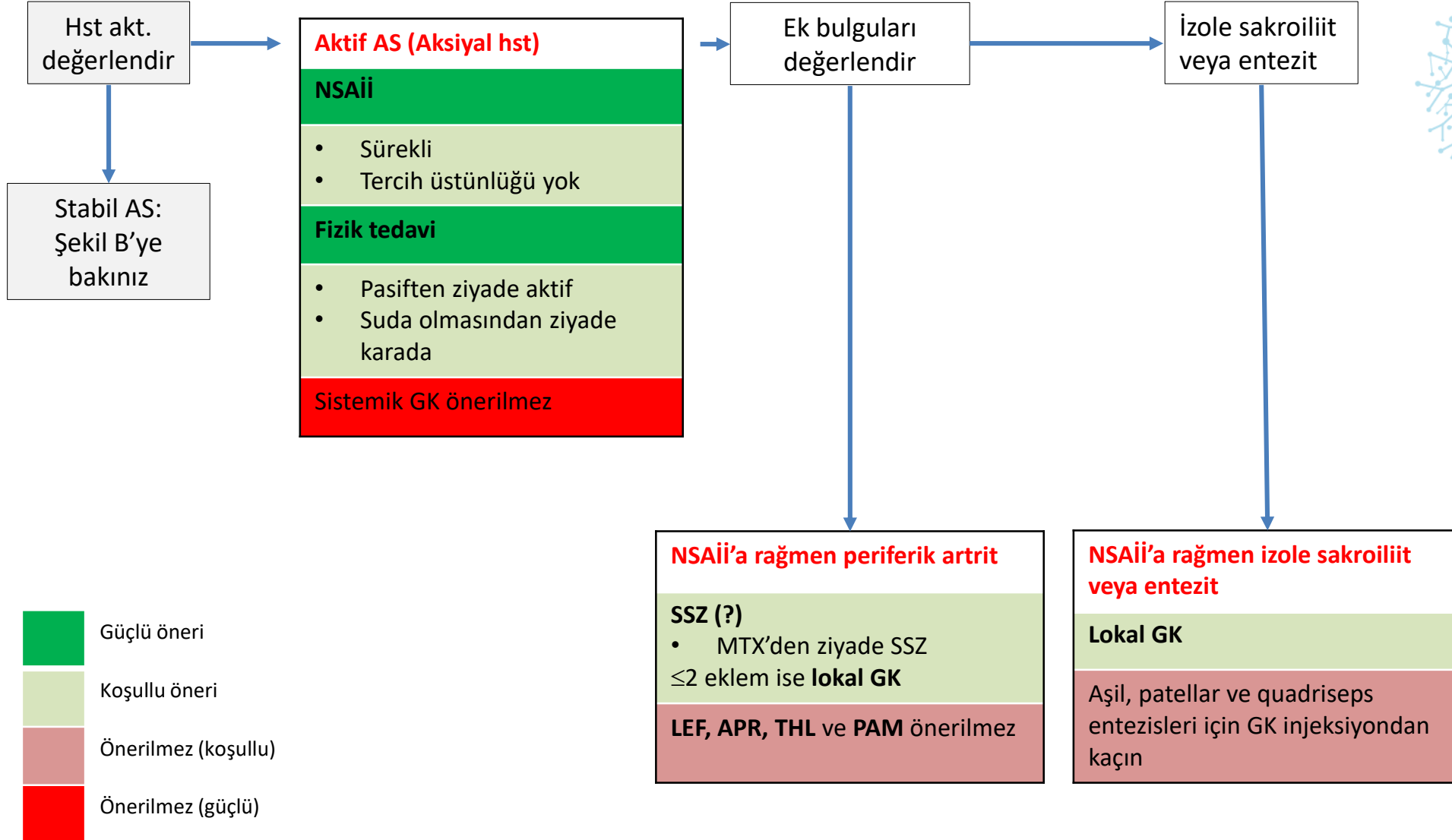


^aAdalimumab biyobenzerine karşı secukinumabla başa baş çalışma (H2H) devam etmektedir; golimumab ve adalimumaba kıyasla secukinumabın karşılaştırmalı etkililiği MAIC kullanılarak değerlendirilmiştir. AS, ankilozan spondilit; MAIC, eşleşmeye göre ayarlanmış dolaylı karşılaştırma; QoL, yaşam kalitesi

1. Cosentyx (secukinumab) Kısa Ürün Bilgisi. 2017; 2. Braun J, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Abstract 3L; 3. Marzo-Ortega H, et al. EULAR 2018. Abstract SAT0283; 4. Baeten D, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48; 5. Maksymowych W, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Abstract 1546; 6. Maksymowych W, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(suppl 10). Abstract 1739; 7. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Abstract 1528; 8. Kvien T, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(suppl 2):355-6. Abstract THU0393; 9. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Abstract 1529; 10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259074>

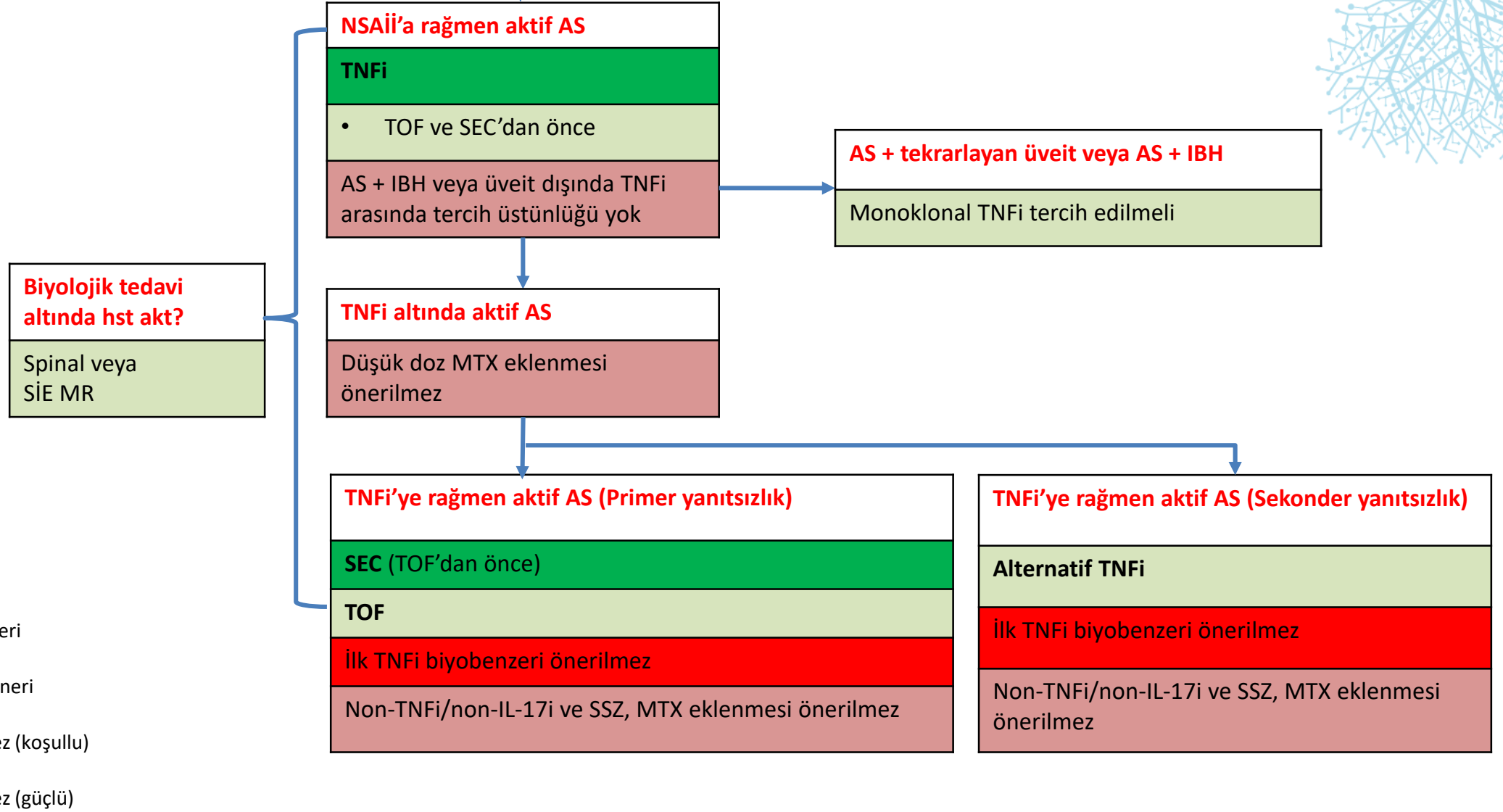
ACR 2019 Önerileri

ŞEKİL A



ACR 2019 Önerileri

ŞEKİL A



ASAS –EULAR AksSpa tedavi önerileri 2022 güncellemesi



ÖNEMLİ GÜNCELLEME:

Recommendation 9: Biological therapy

Öneri 9: Biyolojik Tedavi

bDMARDs should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments. Current practice is to start with TNFi therapy.

2016

Konvansiyonel tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda bDMARDlar düşünülmelidir. Günümüzdeki klinik pratikte TNFi ile tedaviye başlanır.

KANIT DÜZEYİ

9±

TNFi, IL-17i* or JAKi should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments; current practice is to start a TNFi or IL-17i*.

1a / A

2022

Konvansiyonel tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda TNFi, IL-17i veya JAKi düşünülmelidir. Günümüzdeki klinik pratikte TNFi veya IL-17i ile tedaviye başlanır.

ASAS –EULAR AksSpa tedavi önerileri 2022 güncellemesi



YENİ EKLENENLER:

Recommendation 10-11

Öneri 10-11

KANIT DÜZEYİ

10# If there is a history of recurrent uveitis or active IBD, preference should be given to a monoclonal antibody against TNF α **. In patients with significant psoriasis, an IL-17i* may be preferred.

2b / B (uveitis, IBD)
1a / B (psoriasis)

11# Absence of response to treatment should trigger re-evaluation of the diagnosis and consideration of the presence of comorbidities

5 / D

10# Rekürren üveit veya aktif İBH öyküsü varsa TNFi, belirgin PsO varlığında IL-17i tercih edilebilir.

11# Tedaviye cevapsızlık; tanının yeniden değerlendirilmesini ve komorbiditelerin gözden geçirilmesini tetiklemelidir.

2022

ASAS –EULAR AksSpa tedavi önerileri 2022 güncellemesi

ÖNEMLİ GÜNCELLEME:

Recommendation 10 -> 12: TNFi failure

Öneri 10->12: TNFi Başarısızlığı

If TNFi therapy fails, switching to another TNFi or IL17i therapy should be considered

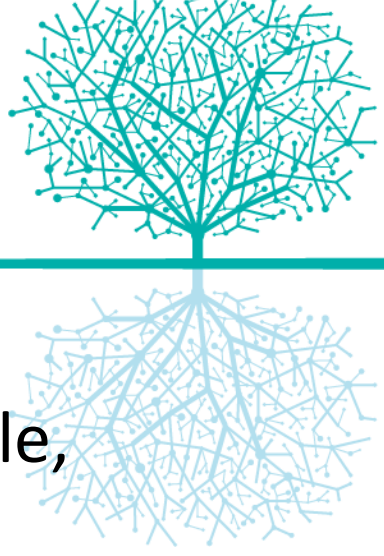
Eğer TNFi ile tedavi başarısız olursa başka bir TNFi veya IL-17i ile tedavi düşünülmelidir.

KANIT DÜZEYİ

12±	Following a first b/tsDMARD failure, switching to another bDMARD (TNFi or IL-17i*) or a JAKi should be considered	2b / B (TNFi after TNFi failure) 1b / A (IL-17i after TNFi failure) 5 / D (all other switches)
-----	---	--

İlk bDMARD başarısızlığında başka bir bDMARD (TNFi veya IL-17i) ya da JAKi ile tedavi düşünülmelidir.

Bioybenzer kavramı



- Biyoteknolojik ilaçlar kimyasal bileşimler yerine biyolojik yöntemlerle, organizmalardan ve canlı sistemlerden üretilen ürünlerdir
- Biyobenzerler ise orijinal biyoteknolojik ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen benzer versiyonlarıdır
- Biyobenzer ilaçlar, orijinal ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer, fakat özdeş değildirler

Biyobenzer geliştirme sürecinin amacı, kanıt bütünselliğine dayanarak klinik olarak anlamlı bir farklılık olmadığının gösterilmesidir¹

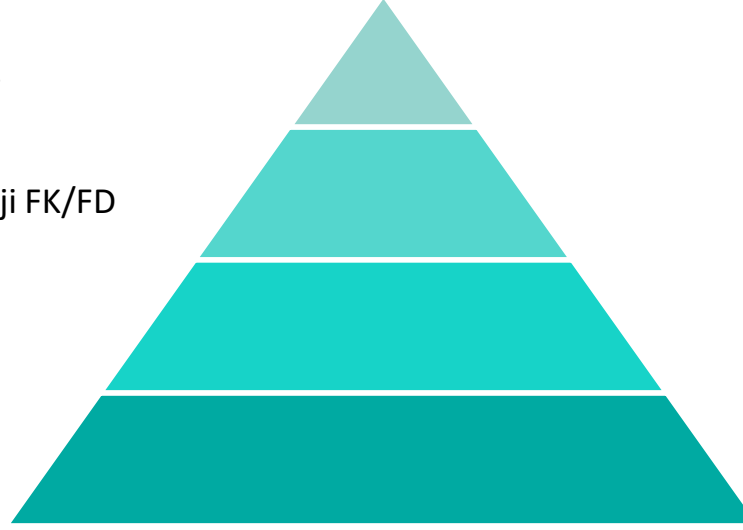


Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar

Karşılaştırmalı Klinik Farmakoloji FK/FD

Non-klinik çalışmalar

Analitik çalışmalar



Karşılaştırmalı klinik çalışmalar bir hastalık popölasyonunda güvenlik profili ve etkililiği destekler. (doz çalışması gerekli değil)

Analitik çalışmalar biyobenzer geliştirme sürecinin temelidir. Klinik çalışmalar bu analizlerin sonuçlarını doğrulamak için kullanılır.¹

Referans biyolojik için klinik veriler mevcut olduğundan, biyobenzer geliştirmenin amacı, aralarında klinik olarak anlamlı farkların olmadığını göstermektir.¹⁻³

FD: farmakodinamik; FK, farmakokinetik.

Referanslar: 1. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. October 23, 2014. Accessed April 17, 2020. 2. US Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf>. Accessed April 17, 2020. 3. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. December 18, 2014. Accessed April 17, 2020.

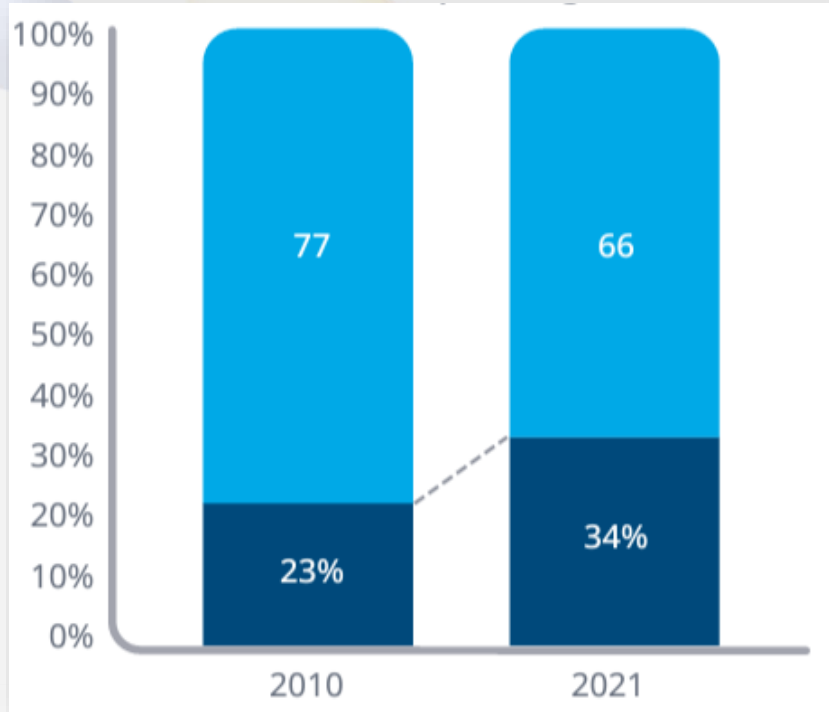
BİYOBENZERLER

Biyobenzerlerin Bölgesel Tanımları

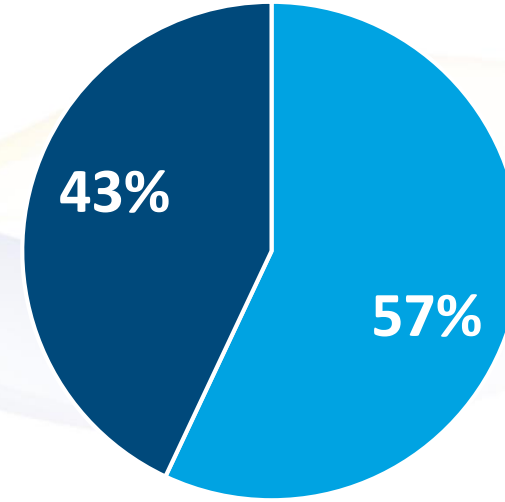
ABD: FDA¹	Referans biyolojik ile analitik açıdan (kalite özellikleri, biyolojik aktivite) yüksek derecede benzerlik gösteren ve güvenlik, saflık, potens bakımından (örn. <u>güvenlilik, etkililik, immünojenisite</u>) linik olarak anlamlı fark sergilemeyen biyolojik terapötik.
AB: EMA²	Halihazırda ruhsatlı bir biyolojik tıbbi ürünün etkin maddesinin bir versiyonunu içeren ve kapsamlı benzerlik çalışmalarıyla ortaya konduğu üzere <u>kalite, özellikler, biyolojik aktivite, güvenlik ve etkililik</u> açısından referans tıbbi ürüne benzerlik gösteren biyolojik tıbbi ürün.
DSÖ³	<u>Kalite, güvenlik ve etkililik</u> bakımından halihazırda ruhsatlı bir referans biyoterapötik ürün ile benzerlik gösteren biyoterapötik ürün.

DÜNYADA BİYOLOJİK İLAÇLARA TERCİH ARTIYOR

Avrupa'da Biyolojik İlaçların
Kullanım Oranı (%) ¹



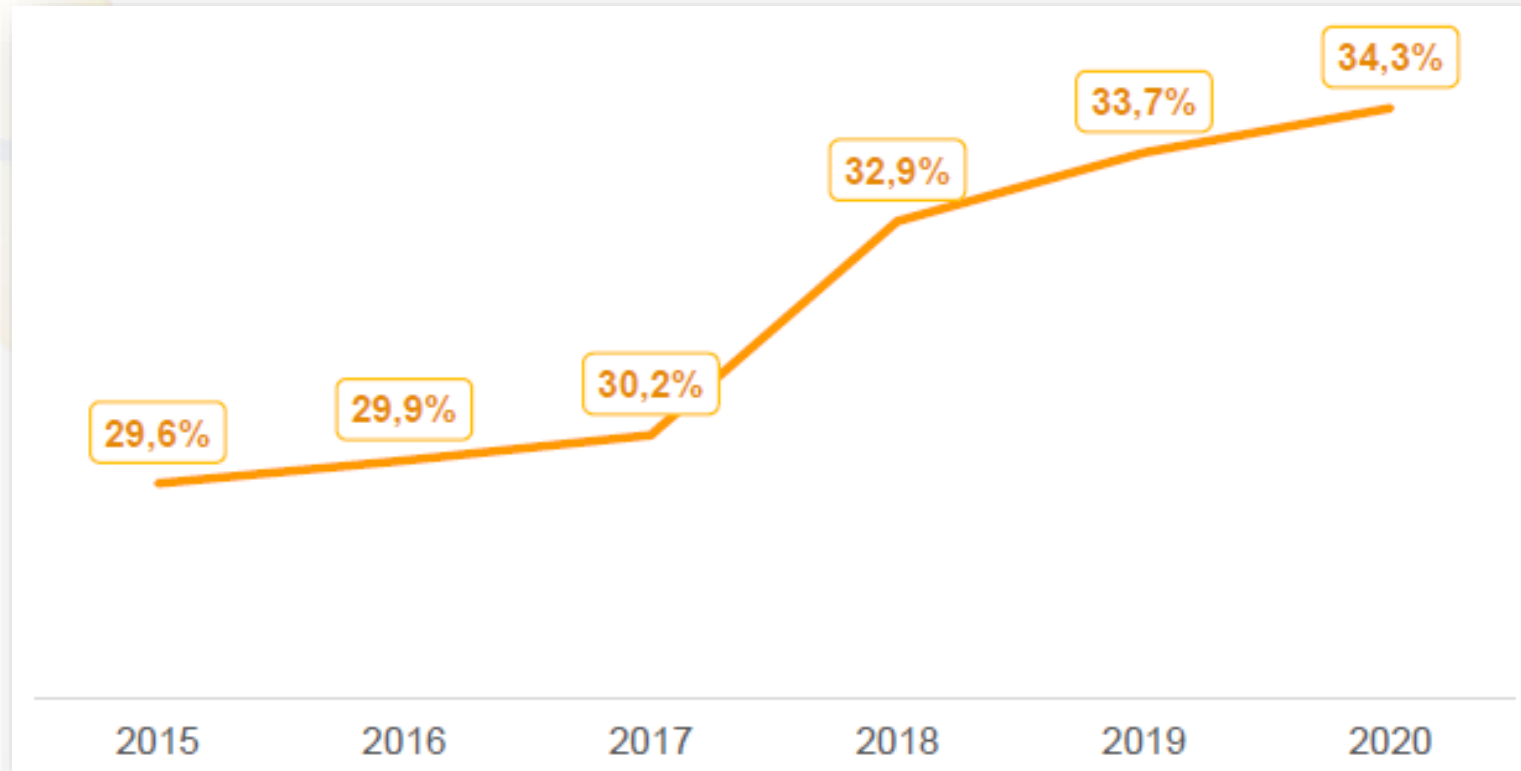
Amerika'da 2019 Yılında Biyolojik İlaç
Kullanım Oranı (%) ²



Biologics Non-biologics

ÜLKEMİZDE BİYOLOJİK İLAÇLARA TERCİH ARTIYOR

Türkiye’de Biyoteknolojik İlaçların Kullanım Oranı (%)



Biyobenzer İlaçlar Sağlık Ekonomilerine Katkı Sağlıyor



Amaç: İngiltere’de TNFi biyobenzerlerinin sağlık bütçesine katkılarının analiz edilmesi



2018 – 2020, 3 yıllık değerlendirme yapılmıştır.



TNFi biyobenzerlerinin **Romatoloji ve Gastroenteroloji** endikasyonları ele alınmıştır.



TNFi biyobenzerlerinin sağlık ekonomisine 3 yıllık katkısı **285 Milyon Pound** olarak analiz edilmiştir.

> Res Social Adm Pharm. 2019 Mar;15(3):310-317. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.05.009.
Epub 2018 May 15.

The effect of new biosimilars in rheumatology and gastroenterology specialities on UK healthcare budgets: Results of a budget impact analysis

Mohammed I Aladul ¹, Raymond W Fitzpatrick ², Stephen R Chapman ³

Affiliations: + expand

PMID: 29807834 DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.05.009



Ekstrapolasyon

Ekstrapolasyon bir referans ürün için onaylanmış endikasyon için klinik çalışmalar yapılmamış olsa da bir biyobenzerin de onaylanmasıdır.

Karşılaştırmalı çalışmalar^{1,2}



FD: farmakodinamik; FK, farmakokinetik.

Referanslar: 1. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. October 23, 2014. Accessed April 17, 2020. 2. US Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf>. Accessed April 17, 2020. 3. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. December 18, 2014. Accessed April 17, 2020.

IXIFI'nin biyobenzerliği, klinik kanıtların yanı sıra analitik ve non-klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır



- Analitik (fizyokimyasal ve işlevsel) veriler, yüksek düzeyde benzerlik göstermiştir.
- Benzer non-klinik toksikokinetik ve tolerabilite profilleri mevcuttur.
- Sağlıklı gönüllülerle yapılan Faz 1 alışması tamamlanmıştır ve yüksek düzeyde benzerlik gösterilmiştir (REFLECTIONS B537-01).
- RA hastalarında yapılan başarılı Faz III alışması (REFLECTIONS B537-02), orijinatör ve IXIFI'nin karşılaştırılabilir etkililiğe ve benzer güvenlik profillerine sahip olduğunu göstermiştir.

Kanıt bütünselliğine dayalı olarak, IXIFI için ekstrapolasyon uygun görölmüştür ve Orijinatör molekülün tüm endikasyonlarında onaylanmıştır.

İçerik



REFLECTIONS B537-01 çalışmasında IXIFI'ın hem infliksimab-AB hem de infliksimab-ABD ile farmakokinetik benzerliği gösterilmiştir



REFLECTIONS B537-02 Faz III Çalışması



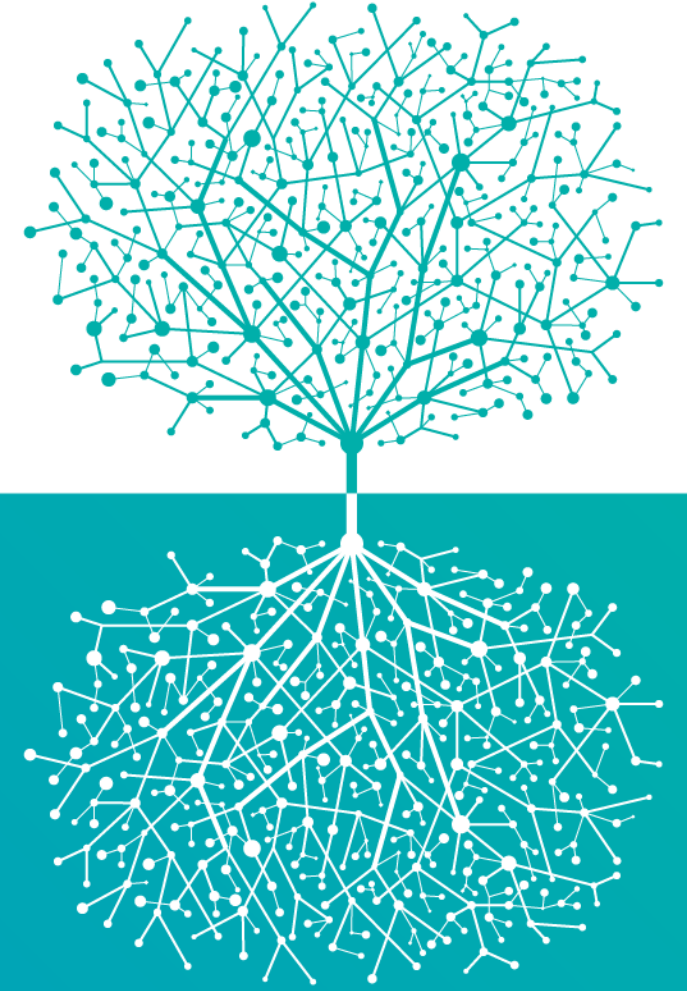
Etkinlik



Güvenlik

REFLECTIONS B537-02

Çalışma Dizaynı



REFLECTIONS B537-02 Çalışma Tasarımı...

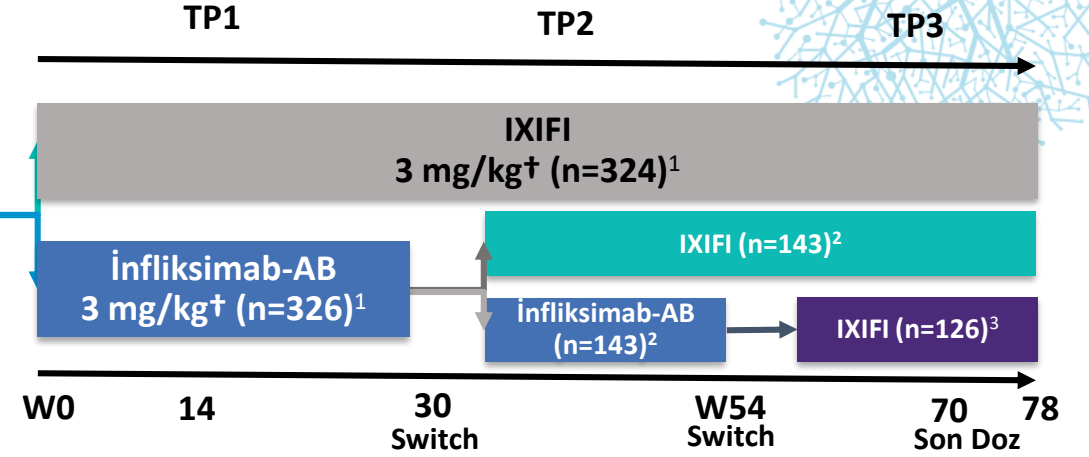


Metotreksata yetersiz yanıt veren orta ila şiddetli aktif romatoid artritli hastalarda metotreksat ile kombinasyon halinde IXIFI ve orijinatör infliksimabın etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren Faz III, randomize, çift kör çalışma.¹

Dahil Edilme Kriterleri:¹

- ≥18 yaş yetişkin hastalar.
- 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre ≥4 aylık RA tanısı almış olmak.
- Orta – şiddetli aktif RA tanısı (Başlangıçta ≥6 şiş ve ≥6 hassas eklem, ve hsCRP ≥10 mg/L [≥1 mg/dL])

R
1:1
N=650¹



Primer Sonlanım Noktası: 14. haftada ACR20 yanıtı elde edilen hasta oranları¹

Sekonder Sonlanım Noktaları:¹

- 14. hafta ile birlikte farklı tedavi haftalarında ACR20, ACR50, ACR70 yanıtı elde edilen hasta oranları, DAS28-CRP'deki değişim, EULAR yanıtına ulaşan hasta oranları, DAS remisyonu (<2.6), ve ACR / EULAR remisyonu elde edilen hasta oranları, HAQ-DI skorlarında başlangıça göre değişim, yan etkiler ve immunojenisite verileri

Orijinal protokole göre kaydedilen hastalar, stabil bir dozda eşzamanlı sülfasalazin ve / veya antimalaryal ilaçlar alabildiler. Daha sonra bir protokol değişikliği, bu izin verilen eş zamanlı tedavileri ortadan kaldırdı ve çalışma ilacının ilk dozundan önce 4 haftalık bir arınma süresi gerektirdi. Diğer DMARD'ların kullanımı da çalışma ilacının ilk dozundan önce bir arınma süresi gerektirdi.

10–25 mg / hafta MTX'e intolerant hastalar, 7.5 mg / hafta kadar düşük bir doz alabildiler. Coğrafi bölgelerdeki lokal tedavi önerilerine uygun olarak MTX 6,0 mg / hafta kullanımına izin verilmiştir.

ACR, American College of Rheumatology; ADA, antidrug antibody; AE, adverse event; CRP, C-reactive protein; DAS28-CRP, Disease Activity Score in 28 joints, 4 components based on CRP; EULAR, European League Against Rheumatism; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; NAb, neutralizing antibody; R, randomized; RA, rheumatoid arthritis; TP, treatment period; W, Week.

References: 1. Cohen S, et al. *Arthritis Res Ther* 2018;20:155. 2. Alten R, et al. *RMD Open* 2019;5:e000876. 3. Cohen S, et al. *BioDrugs* 2020;34:197–207.

Hasta demografik özellikleri....

(Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon)



	IXIFI (n = 324)	Infliksimab-AB (n = 326)	Tüm Hastalar (N = 650)
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	258 (79.4)	264 (81.0)	522 (80.3)
Erkek	66 (20.4)	62 (19.0)	128 (19.7)
Yaş, ortalama (SD), yıl	52.8 (13.3)	52.8 (12.9)	52.8 (13.1)
Ağırlık, ortalama (SD), kg	73.3 (19.8)	74.2 (20.0)	73.8 (19.9)
Vücut kitle indeksi, ortalama (SD), kg/m ²	27.2 (6.4)	27.7 (7.0)	27.4 (6.7)
İrk, n (%)			
Beyaz	257 (79.3)	247 (75.8)	504 (77.5)
Siyah	5 (1.5)	9 (2.8)	14 (2.2)
Asyalı	46 (14.2)	45 (13.8)	91 (14.0)
Diğer	15 (4.6)	25 (7.7)	40 (6.2)
Belirtilmemiş	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Coğrafi bölge, n (%)			
Kuzey Amerika ve Batı Avrupa	50 (15.4)	51 (15.6)	101 (15.5)
Japonya	24 (7.4)	23 (7.1)	47 (7.2)
Güney Kore	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.4)
Latin Amerika	22 (6.8)	22 (6.7)	44 (6.8)
Dünyanın geri kalanı	224 (69.1)	225 (69.0)	449 (69.1)

AB: Avrupa Birliği; SD: Standart sapma

Referans: Cohen et al. Arthritis Research & Therapy (2018) 20(1):155

Ana Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri...



Dahil Edilme Kriterleri

- ≥ 18 yaş yetişkin hastalar.
- 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre ≥ 4 aylık RA tanısı almış olmak.
- Orta – şiddetli aktif RA tanısı (Başlangıçta ≥ 6 şiş ve ≥ 6 hassas eklem, ve hsCRP ≥ 10 mg/L [≥ 1 mg/dL]).
- ≥ 12 hafta boyunca oral veya parenteral MTX (10-25 mg / hafta) almış olan ve çalışma ilacının ilk dozundan önce ≥ 4 hafta boyunca stabil bir dozda alan hastalar.
- İlk çalışma ilacı dozundan önce ≥ 21 gün süreyle oral folik / folinik asit (≥ 5 mg / hafta) alan hastalar.
- İlk çalışma ilacı dozundan önceki 4 haftada içinde, IM veya IA kortikosteroidler olmaksızın stabil dozda 0-10 mg/gün (veya eşdeğeri) oral prednizon almış olan hastalar.

Dışlama Kriterleri

- Mevcut enfeksiyon veya araştırmacı tarafından, çalışma ilacının ilk dozundan 6 ay önce klinik olarak önemli olduğuna karar verilen hastaneye yatış veya parenteral antimikrobiyal tedavi gerektiren enfeksiyon.
- Son 5 yıl içinde konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık, tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş latent veya aktif tüberküloz veya malignite kanıtı veya öyküsü.
- Taramada kemik iliği, karaciğer, böbrek ve immün sistem yetmezliği
- HIV, hepatit B veya hepatit C pozitifliği.
- İnfliksimab veya lenfositleri azaltan tedavilerle (rituksimab, alemtuzumab gibi) tedavi alıyor olmak veya almış olmak.
 - (Çalışma ilacının 1. dozundan önce 12 hafta veya 5 yarı ömür (hangisi daha uzunsa) alınmışsa lenfosit azaltmayan, infliksimab olmayan 2 veya daha az dozda biyolojik tedavi alanlar dışında.)

Orijinal protokole göre kaydedilen hastalar, stabil bir dozda eşzamanlı sülfasalazin ve / veya antimalaryal ilaçlar alabildiler. Daha sonra bir protokol değişikliği, bu izin verilen eş zamanlı tedavileri ortadan kaldırdı ve çalışma ilacının ilk dozundan önce 4 haftalık bir arınma süresi gerektirdi. Diğer DMARD'ların kullanımı da çalışma ilacının ilk dozundan önce bir arınma süresi gerektirdi. 10–25 mg / hafta MTX'e intolerant hastalar, 7.5 mg / hafta kadar düşük bir doz alabildiler. Coğrafi bölgelerdeki lokal tedavi önerilerine uygun olarak MTX 6,0 mg / hafta kullanımına izin verilmiştir.

Çalışma 3 tedavi periyodunda değerlendirildi.....



Tedavi Periyodu 1 (TP1) 0-30. Haftalar

650 hasta infliksimab-AB (326) veya IXIFI (324) almak üzere 1:1 randomize edildi.

Tedavi Periyodu 2 (TP2) 30-54. Haftalar

Başlangıçta infliksimab-AB tedavisi alan hastalar re-randomize edilerek %50'si IXIFI tedavisine geçti ve kalan %50'si infliksimab-AB almaya devam etti.

Tedavi Periyodu 3 (TP3) 54-78. Haftalar

İnfliksimab-AB tedavisinde kalan tüm hastalar IXIFI tedavisine geçirildi ve tüm gruplar açık etiketli IXIFI tedavisi almaya devam etti

Bazal Hastalık Kriterleri (Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon)....



	IXIFI (n = 324)	Infliksimab-AB (n = 326)	Tüm Hastalar (n = 650)
RA hastalık süresi, ortalama (SD), yıl	7.3 (8.6)	6.4 (6.7)	6.9 (7.7)
RF veya anti-CCP antikor pozitif, n (%)	249 (76.9)	267 (81.9)	516 (79.4)
Şiş eklem sayısı, ortalama (SD)	16.1 (9.4)	16.3 (8.7)	16.2 (9.1)
Hassas eklem sayısı, ortalama (SD)	24.7 (13.9)	25.7 (12.9)	25.2 (13.4)
Ortalama hs-CRP, mg/L (SD) Ortanca hs-CRP, mg/L (aralık)	25.8 (24.3) 17.9 (0.5–135.0)	25.3 (28.4) 16.5 (0.8–203.0)	25.6 (26.4) 17.4 (0.5–203.0)
DAS28-CRP, ortalama (SD)	6.0 (1.0)	6.0 (0.9)	6.0 (0.9)
HAQ-DI, ortalama (SD)	1.6 (0.6)	1.6 (0.7)	NC
Biyolojik tedavi öyküsü, n (%)	7 (2.2) ^a	3 (0.9)	10 (1.5) ^a
MTX dozu, ortalama (SD), mg/hf	14.2 (4.5) ^b	14.4 (4.5)	14.3 (4.5) ^b
Kortikosteroid kullanımı, n (%)	178 (54.9)	192 (58.9)	370 (56.9)
Antimalaryal ilaç kullanımı ^c n (%)	2 (0.6)	5 (1.5)	7 (1.1)
Sülfasalazin kullanımı ^c n (%)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)

AB: Avrupa Birliği; anti-CCP: Anti siklik sitriline peptid; DAS28: 28 eklemli hastalık aktivitesi indeksi; HAQ-DI: Sağlık değerlendirme anketi – maluliyet indeksi; hsCRP: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein; MTX: Metotreksat; NC: Hesaplanmadı; RA: Romatoid artrit; RF: Romatoid faktör; SD: Standart sapma

^{a2} dozdan daha fazla sarilumab kullanan 1 hastayı (Ixifi) içermektedir; hasta biyolojik deneyimli olarak değerlendirilmemiştir fakat bir dışlama kriterine sahip olduğundan protocol sapması olarak kaydedilmiştir.

^{b1} Ixifi hastası için toplam MTX dozu 16 mg/hf olmasına rağmen yanlışlıkla 32 mg/hf olarak kaydedilmiştir.

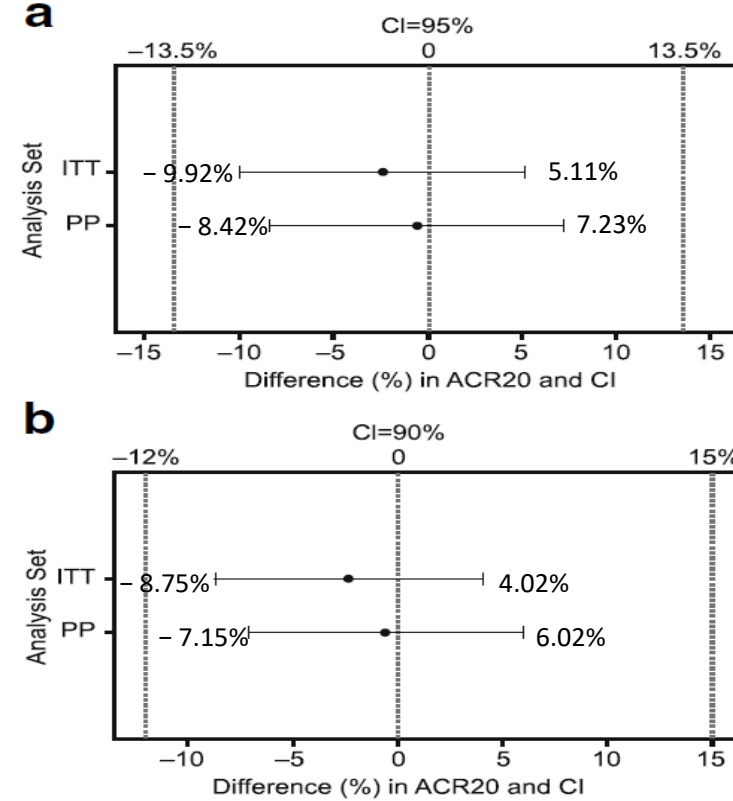
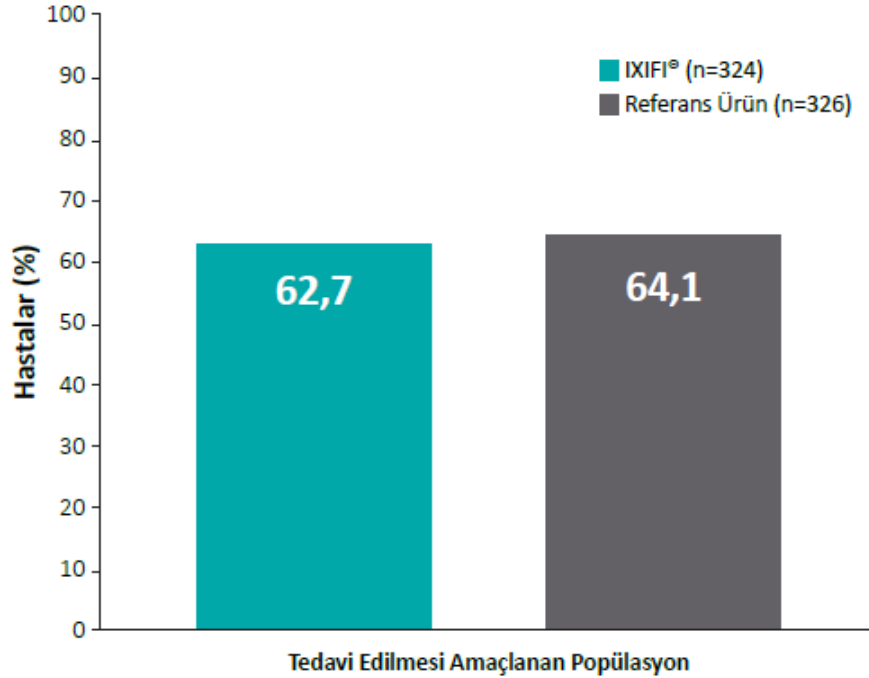
^cSulfasalazin ve antimalaryal ilaç kullanımına orijinal protokolde izin verilmiştir ama sonraki protokol düzeltmelerinde verilmemiştir.

Referans: Cohen et al. Arthritis Research & Therapy (2018) 20(1):155

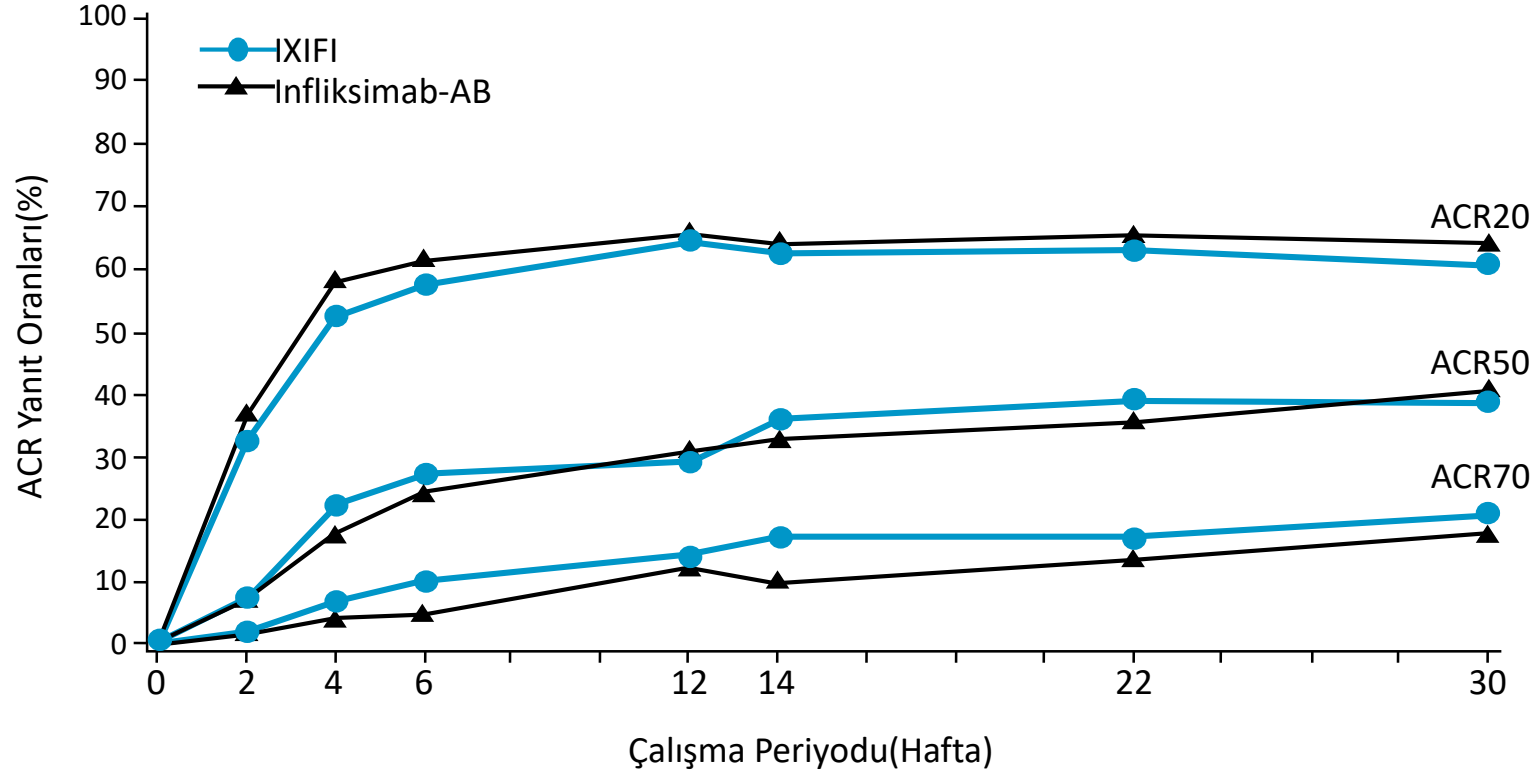
IXIFI tedavisi alan hastalar çalışmanın 14. haftasında İnflksimab-AB ile benzer ACR20 yanıtına ulaşmıştır



14.Haftada ACR20 Yanıt Oranları

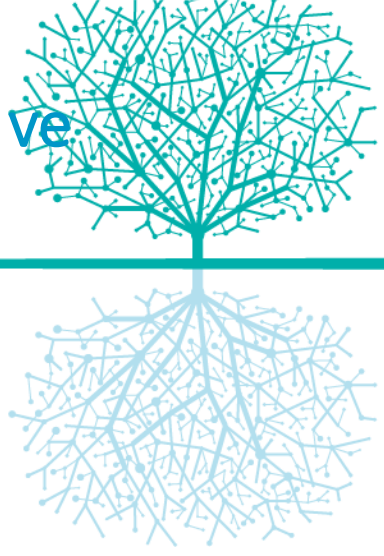


IXIFI tedavisi alan hastalar çalışmanın 14. haftasında İnfliksimab-AB ile benzer ACR20 yanıtına ulaşmıştır

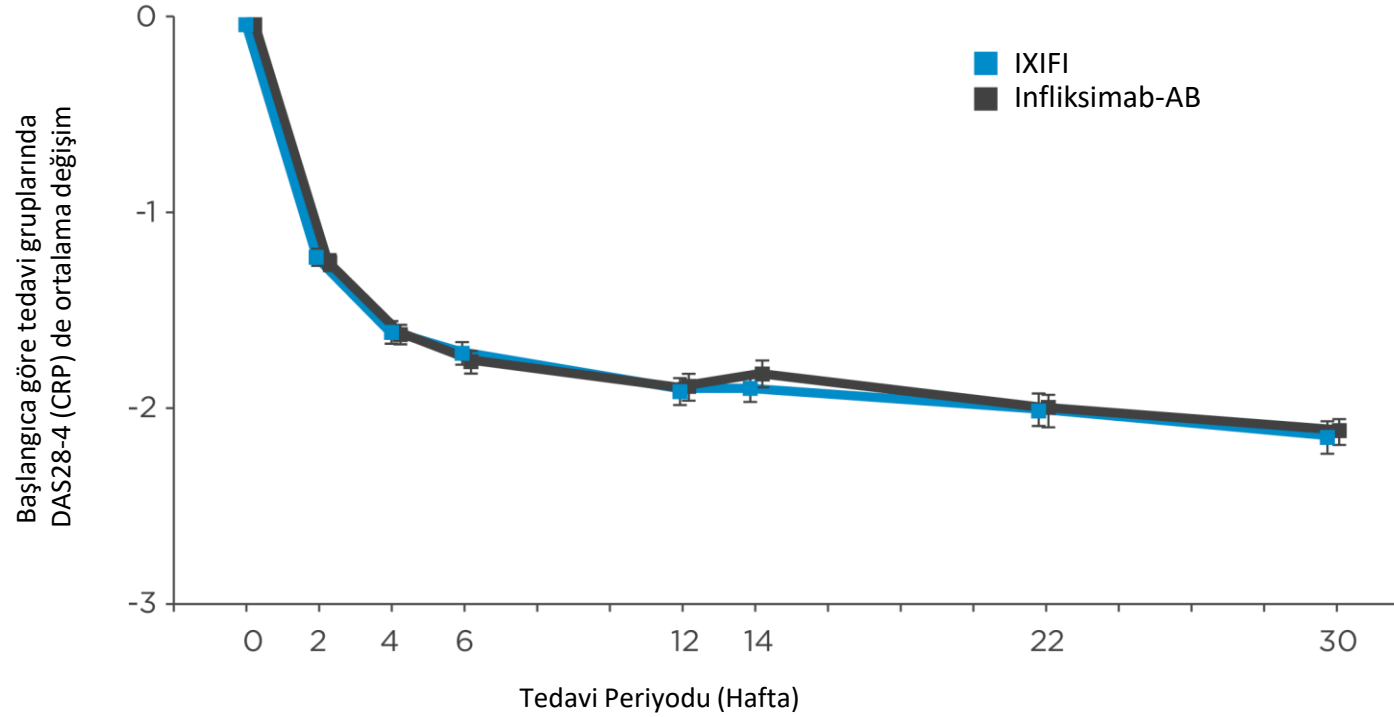


- ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıt oranları, 30. haftaya kadar tüm kontrol noktalarında IXIFI ve inflksimab-AB arasında benzer bulundu.

DAS28-CRP'de başlangıca göre ortalama değişim, 30. haftaya kadar IXIFI ve infliksimab-AB arasında benzerdi (ITT Popülasyonu)



Başlangıca göre tedavi gruplarında DAS28-CRP de ortalama değişim

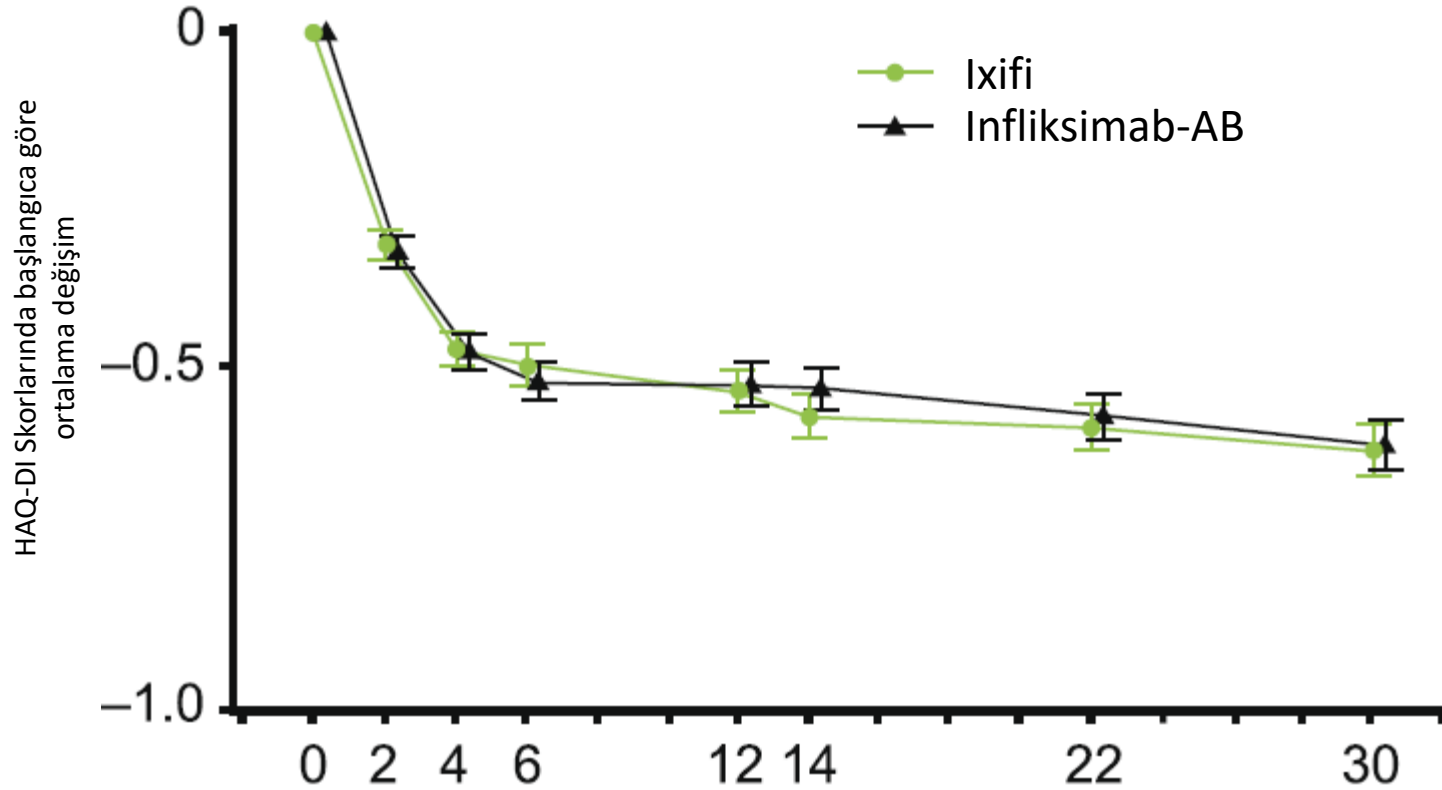


- 30. haftada DAS28-CRP'de başlangıca göre ortalama değişim her iki grupta da -2,1 bulunmuştur.

HAQ-DI Skorlarında başlangıca göre ortalama değişim, 30. haftaya kadar IXIFI ve infliksimab-AB arasında benzerdi (ITT Popülasyonu)

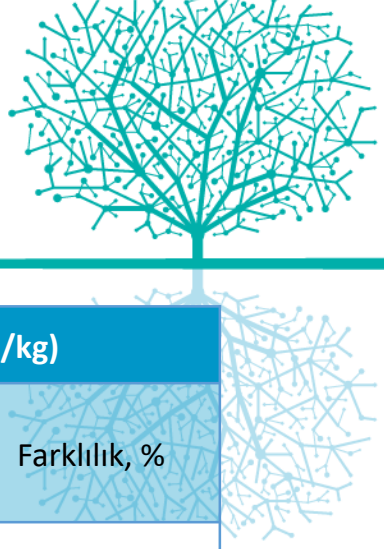


Başlangıca göre tedavi gruplarında HAQ-DI skorlarında ortalama değişim



- 30. haftada HAQ-DI skorlarında başlangıca göre ortalama değişim her iki grupta da -0,6 bulunmuştur.

14. Haftada doz artırımına gidilen hastalarda etkinlik (ITT popülasyonu)



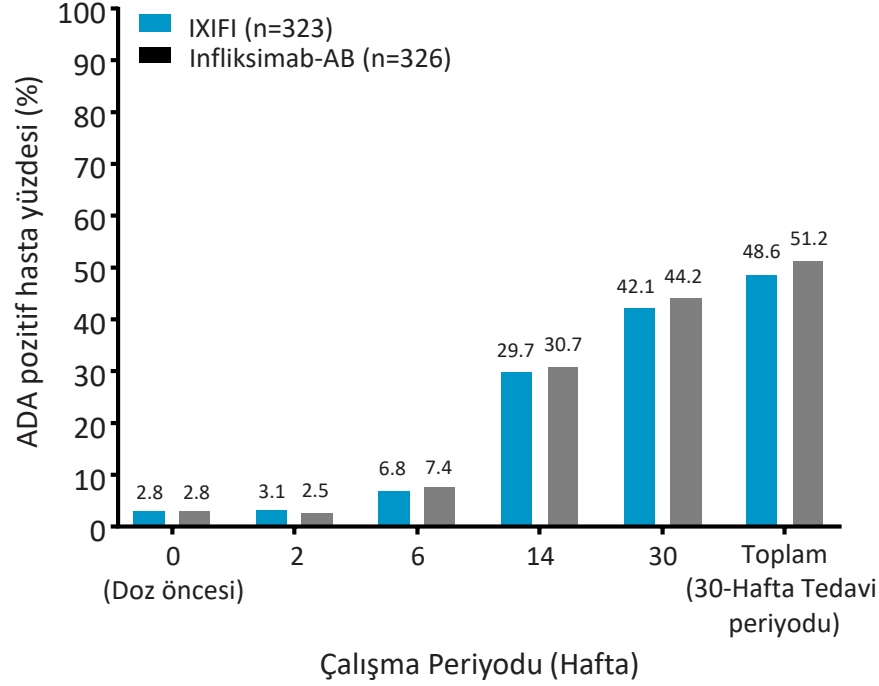
14. haftada doz artışı yapılmayanlar (3 mg/kg)					14. haftada doz artışı yapılanlar (5 mg/kg)		
Vizit	ACR20 yanıtı	IXIFI,* n (%)	İnflksimab-AB,* n (%)	Farklılık, %	IXIFI,* n (%)	İnflksimab-AB,* n (%)	Farklılık, %
22.hafta	Var	180 (75.0)	185 (75.8)	-0.82	23 (38.3)	27 (39.7)	-1.37
	Yok	58 (24.2)	58 (23.8)		36 (60.0)	36 (52.9)	
	Veri yok	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (1.7)	5 (7.4)	
30.hafta	Var	169 (70.4)	181 (74.2)	-3.76	27 (45.0)	27 (39.7)	5.29
	Yok	65 (27.1)	55 (22.5)		29 (48.3)	30 (44.1)	
IXIFI ve inflksimab-AB grupları arasında 60 (% 18.5) ve 68 (% 20.9) hasta 14. haftada 5 mg/kg'a yükseltildi.					11 (16.2)		

- 22. ve 30. Haftalardaki ACR20 yanıtları, 14. Haftada 5 mg / hafta doz artışı yapılan ve yapılmayan hastalar için IXIFI ve inflksimab-AB arasında benzerdi.
- 14. Haftada doz artışı olan hastalar için, ortalama DAS28-CRP değerleri ve başlangıca göre değişiklikler, sonraki vizitlerde IXIFI ve inflksimab-AB grupları arasında benzerdi.

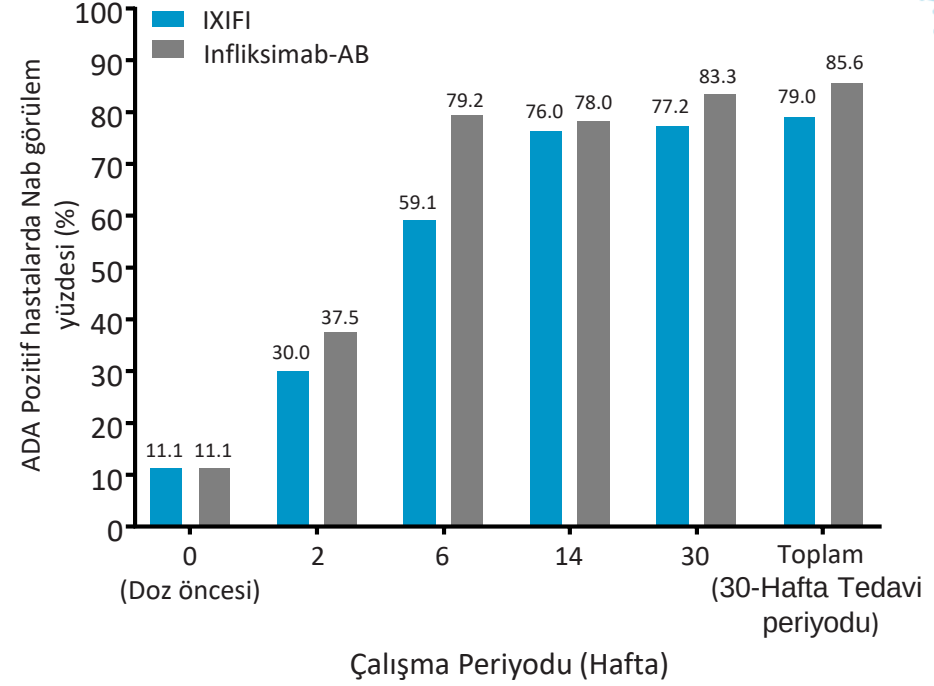
İlaca karşı antikor dağılımı IXIFI ile referans ürün gruplarında benzerdi



ADA İnsidansı*



NAb İnsidansı*



- İlaca karşı antikor ve nötralizan antikor gelişen hasta oranları tedavi gruplarında tüm zaman noktalarında benzer kalmıştır.

Tedaviye Bağlı Yan Etkiler, IXIFI ile referans ürün gruplarında benzerdi



Tedaviye bağlı yan etkiler (güvenlik popülasyonu)	IXIFI (n=323)		Inflksimab-AB (n=326)	
	n	%	n	%
Yan Etki Sayısı	486		492	
Yan Etki görülen hasta sayısı	185	57.3	176	54.0
Ciddi yan etki görülen hasta sayısı	16	5.0	20	6.1
Derece 3 veya daha yüksek yan etki görülen hasta sayısı	37	11.5	41	12.6
Yan Etki Nedeniyle Geçici Olarak Tedaviyi Bırakan Hasta Sayısı	31	9.6	28	8.6
Yan Etki Nedeniyle Tedaviyi Kalıcı Olarak Bırakan Hasta Sayısı	23	7.1	24	7.4
En sık görülen tedaviye bağlı yan etki				
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	17	5.3	20	6.1

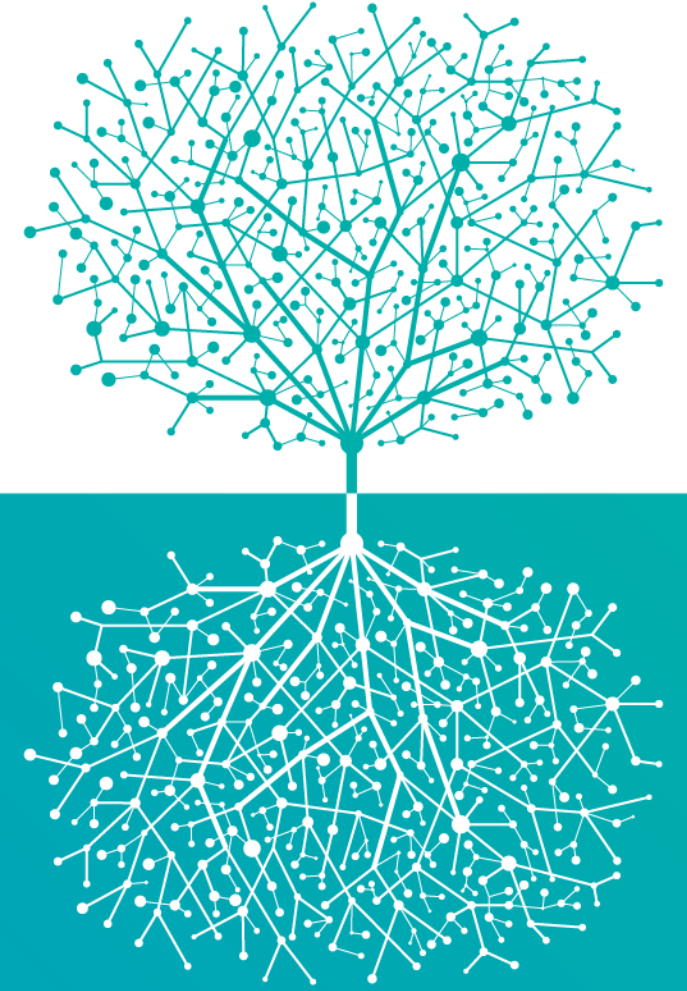
- IXIFI ve inflksimab-AB genel olarak güvenliydi ve klinik olarak anlamlı farklılıklar olmaksızın iyi tolere edildi.
- ADA pozitif hastaların çoğunluğunda aşırı duyarlılık reaksiyonları veya infüzyonla ilişkili reaksiyonlar IXIFI grubunda daha az görüldü.
- Bu reaksiyonlar çoğunlukla ADA pozitif hastalarda görüldü.

Özet

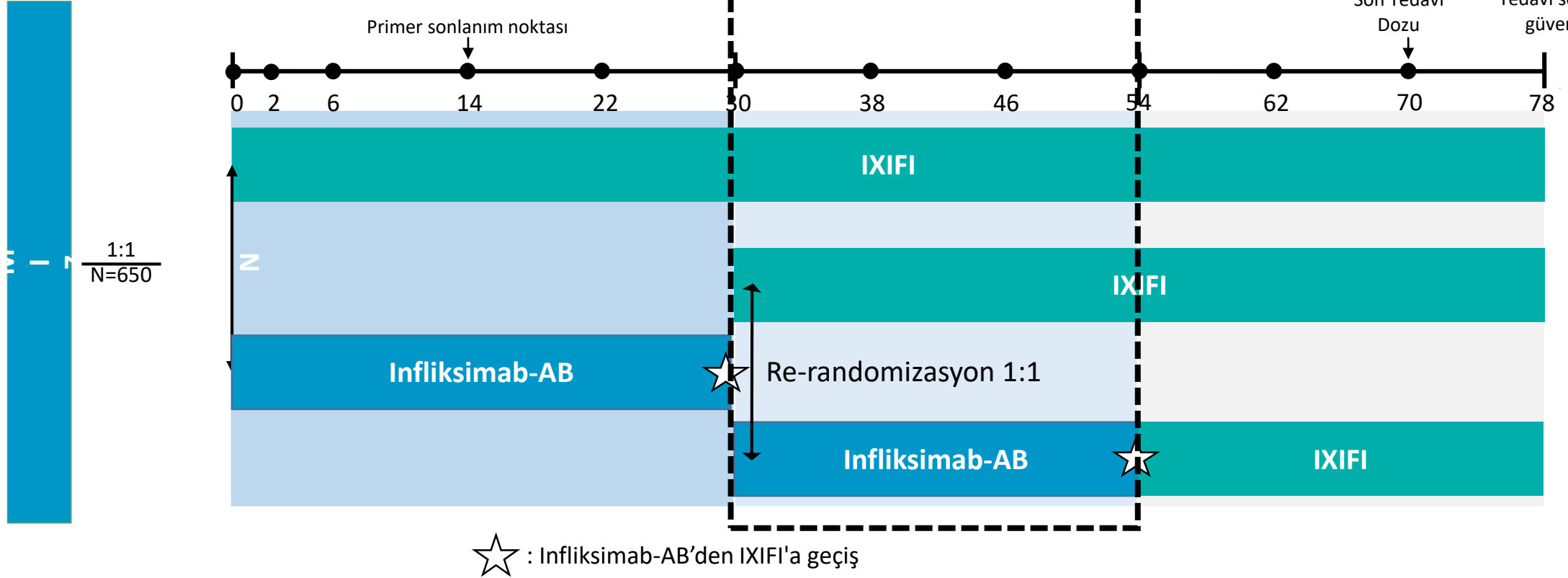


- REFLECTIONS B537-02 çalışmasında metotreksata yetersiz yanıt veren orta ila şiddetli aktif romatoid artritli hastalarda IXIFI'nin etkililiği, güvenliliği ve immünojenisitesi referans ürünle karşılaştırılmıştır.³
- Çalışmanın 30 hafta süreli ilk periyodunda IXIFI'nin ACR20/50/70 yanıtları, DAS28 ve HAQ-DI skorlarında değişim, ilaca karşı antikor, nötralizan antikor ve güvenlilik parametreleri açısından referans ürünle benzer olduğu gösterilmiştir.³

TEDAVİ PERİYODU 2

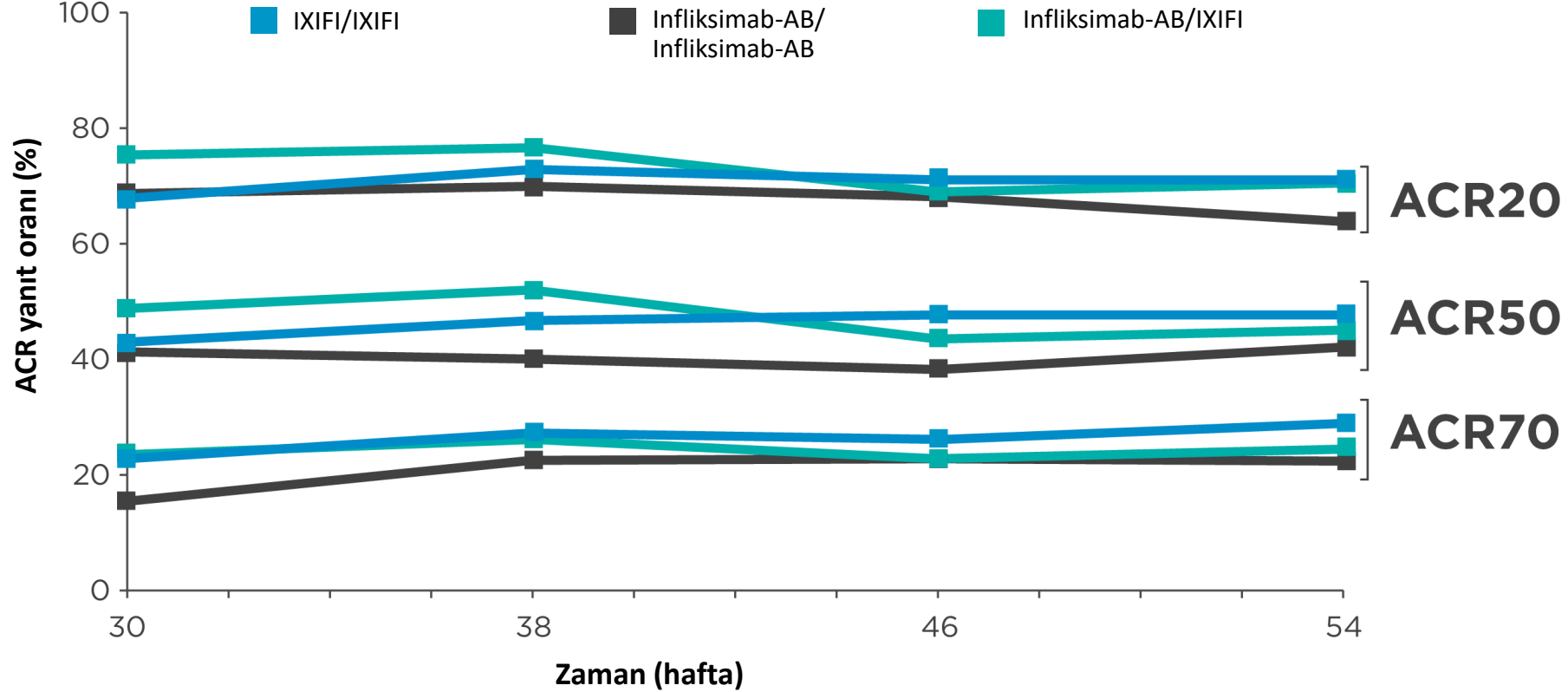


Çalışma Tasarımı

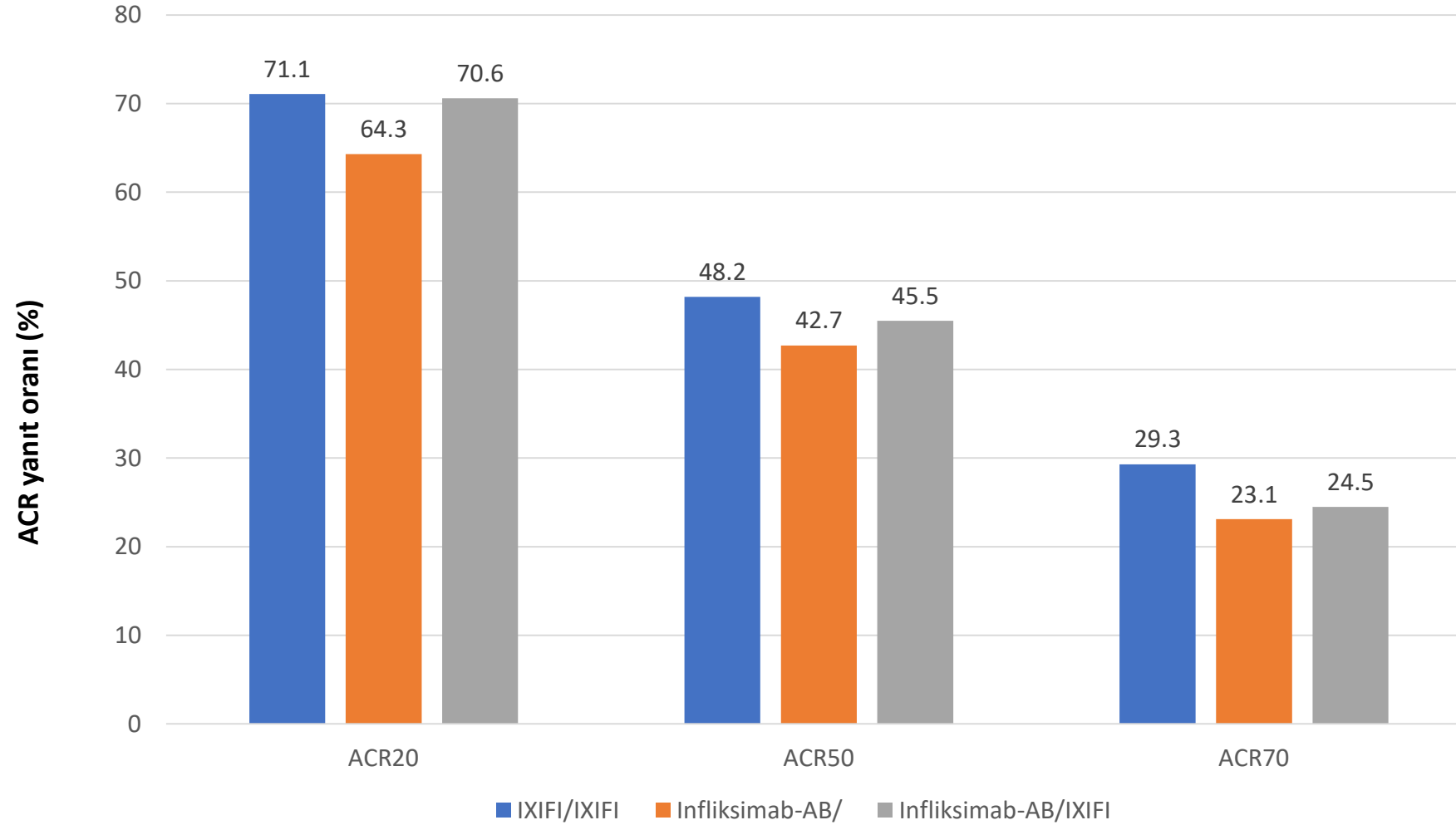


Hem hassas (68) hem de şiş (66) eklem sayılarında başlangıça göre $\geq$ %20 iyileşme sağlayamayan hastalarda 14. haftadan başlayarak 5 mg/kg infliksimaba doz artışına izin verildi. Bu yanıtı 14. haftada elde eden ancak daha sonra her iki eklem sayısında başlangıça göre $<$ %20 iyileşmeye yanıt kaybeden hastalarda da 5 mg/kg infliksimaba doz artışına izin verildi. Hastalar, çalışmanın geri kalanı için yükseltilmiş doz seviyesinde kaldı.

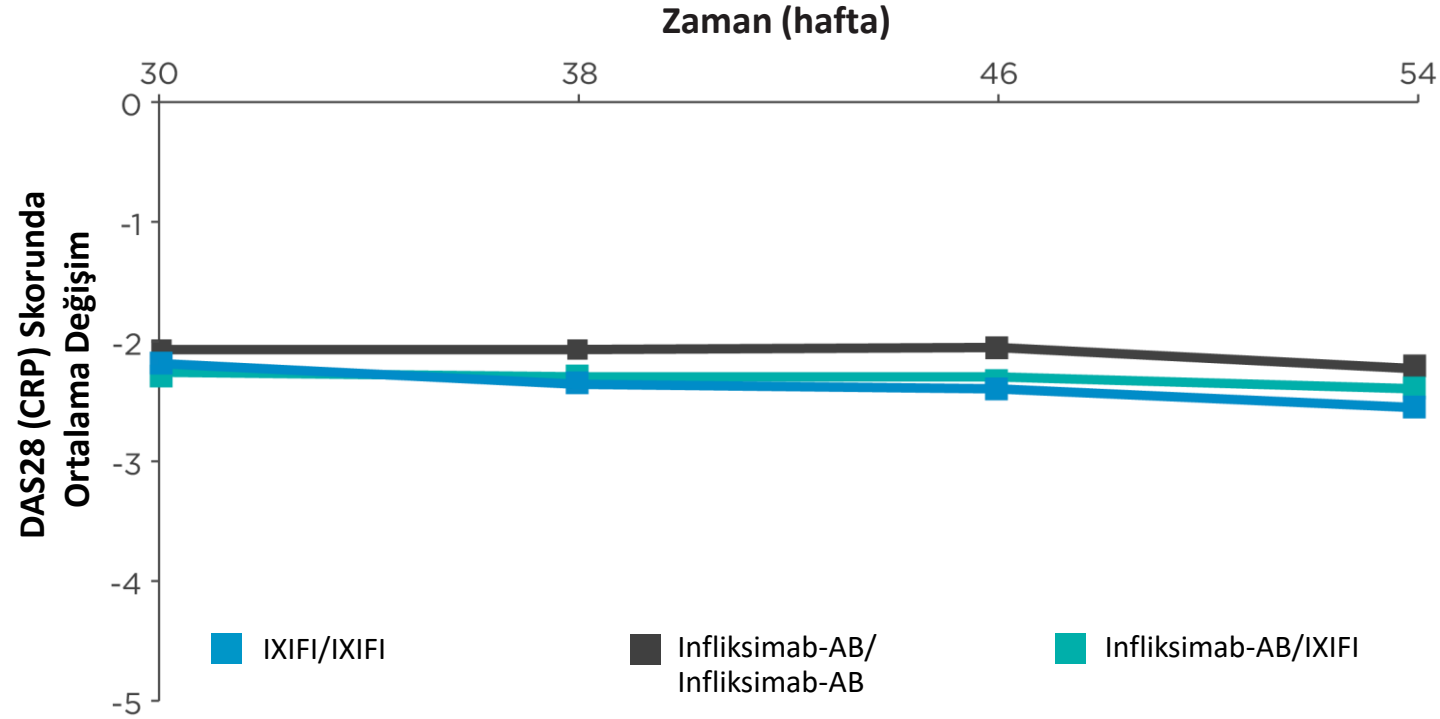
ACR yanıt oranları referans üründen IXIFI'ya geçiş yapan hastalarda benzer düzeylerde kalmıştır.



54. Haftadaki ACR20 – 50 – 70 Yanıt Oranları

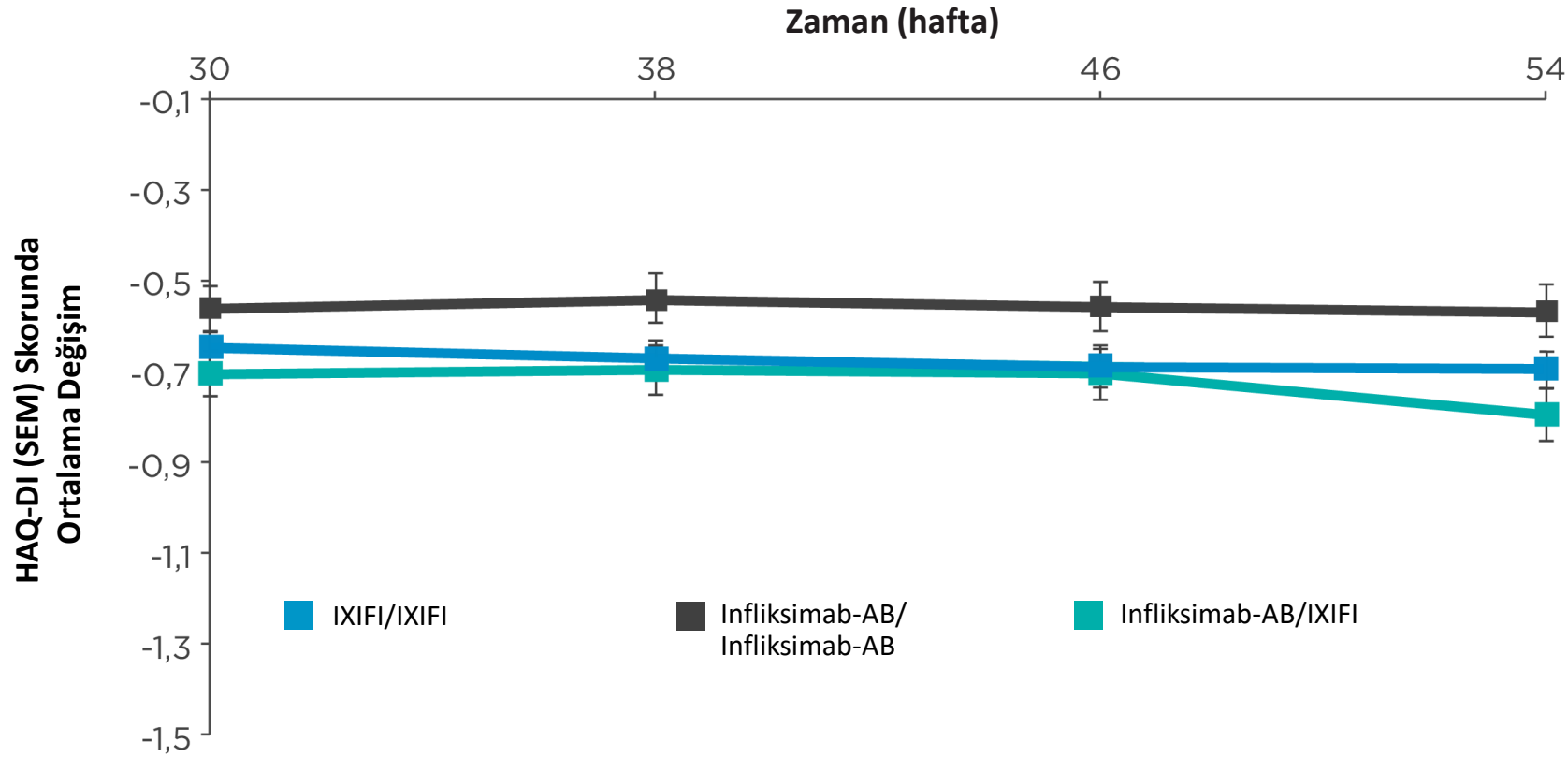


DAS28 (CRP) skorunda 30-54. haftalar arasındaki değişim



- DAS28-CRP skorları 30. haftadan 54. haftaya kadar IXIFI® ile referans ürün arasında benzer seyretmiştir

HAQ-DI Skorlarında başlangıca göre ortalama değişim



IXIFI ve infliksimab-AB güvenlik profilleri, 30. haftadan 54. haftaya kadar tüm tedavi gruplarında benzerdi



Tedaviye bağlı yan etkiler (güvenlik popülasyonu*; TP2)	IXIFI/IXIFI (N=280)	Infliksimab-AB/ Infliksimab-AB (N=143)	Infliksimab-AB/IXIFI (N=143)
Yan Etki Sayısı	191	127	99
Tedavi ilişkili	50	54	32
≥1 yan etki görülen hasta sayısı , n (%)	103 (36.8)	48 (33.6)	54 (37.8)
Tedavi ilişkili	32 (11.4)	20 (14.0)	16 (11.2)
≥1 ciddi yan etki görülen hasta sayısı, n (%)	13 (4.6)	11 (7.7)	4 (2.8)
Tedavi ilişkili	2 (0.7)	5 (3.5)	0
≥1 grade ≥3 yan etki görülen hasta sayısı, n (%)	20 (7.1)	11 (7.7)	6 (4.2)
Tedavi ilişkili	5 (1.8)	4 (2.8)	1 (0.7)
Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar, n (%)	14 (5.0)	10 (7.0)	7 (4.9)
Tedavi ilişkili	9 (3.2)	7 (4.9)	5 (3.5)
Ölüm, n(%) ^a	1 (0.4)	0	0
Tedavi ilişkili	0	0	0

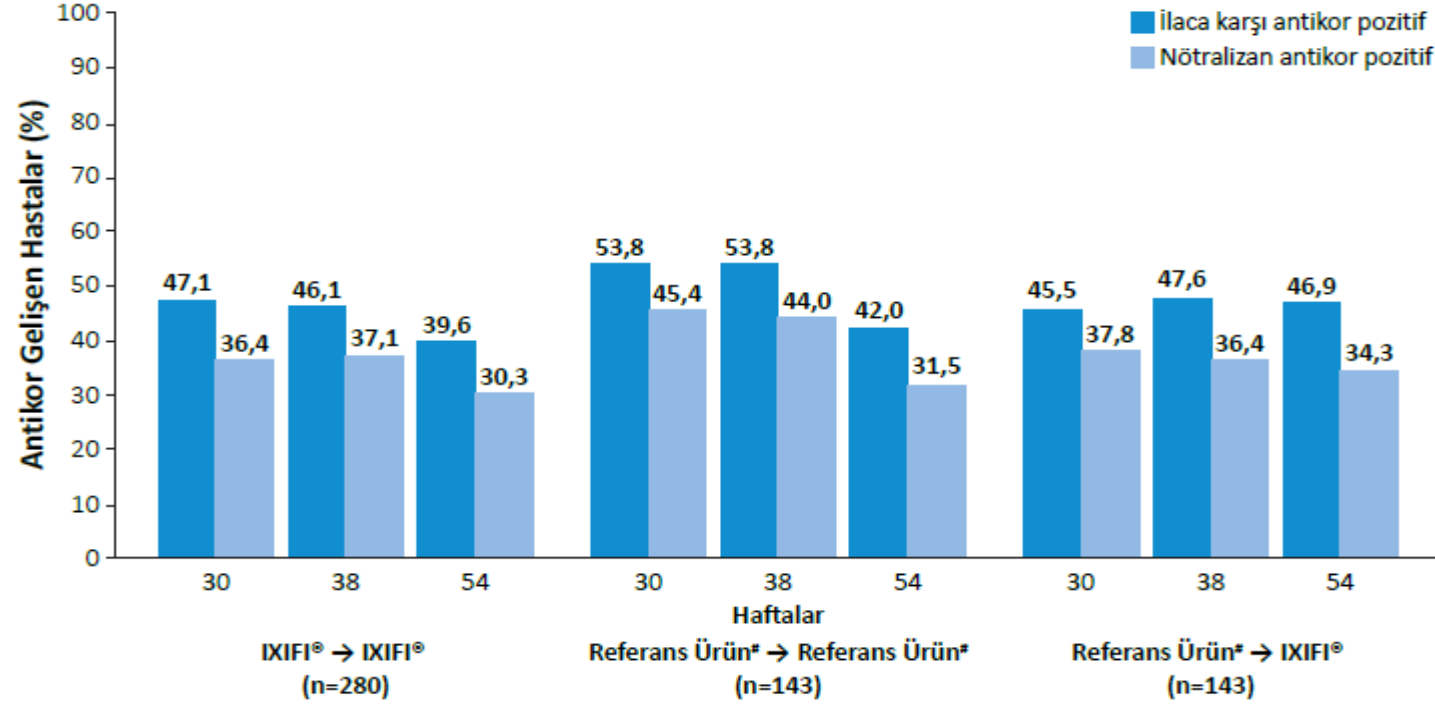
- *Randomize edilen ve TP1'de en az 1 doz çalışma tedavisi alan ve TP2'de en az 1 doz çalışma tedavisi alan tüm hastalar.
- TP2 sırasında herhangi bir tedavi grubunda yan etkilere bağlı olarak doz azalması olmamıştır.

^aHiperlipidemi, hipertansiyon ve RA öyküsü olan 70 yaşındaki bir erkekte ani kardiyak arrest (283. çalışma gününde (son ilaç uygulamasından 16 gün sonra)

AB: Avrupa Birliği; TP: Tedavi periyodu

Referans: Alten et al. RMD Open (2019) 5(1) e000876

Haftalara Göre İlaça Karşı Antikor ve Nötralizan Antikor Gelişme Oranları

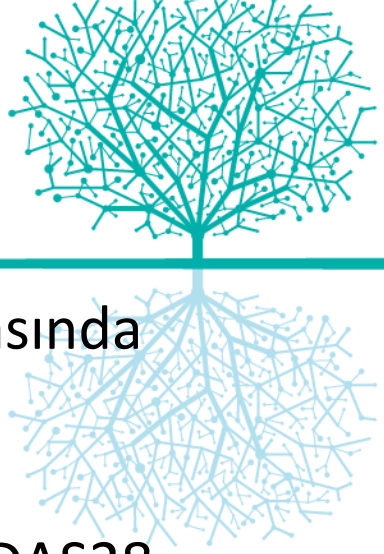


İlaça karşı antikor ve nötralizan antikor gelişen hasta oranları tüm tedavi gruplarında çalışmanın 54. haftasına kadar benzer kalmıştır.

30 * ila 54. haftalar arasındaki ADA'lar ve NAb'ler (TP2 güvenlik popülasyonu). * Hafta 30 değerleri, TP2 sırasında ilk infüzyondan önce elde edilmiştir. ADA pozitif ve negatif test sonuçları sırasıyla ≥ 1.30 ve < 1.30 ADA titresi olarak tanımlandı. NAb pozitif ve negatif sonuçlar sırasıyla NAb titresi ≥ 0.70 ve < 0.70 olarak tanımlandı

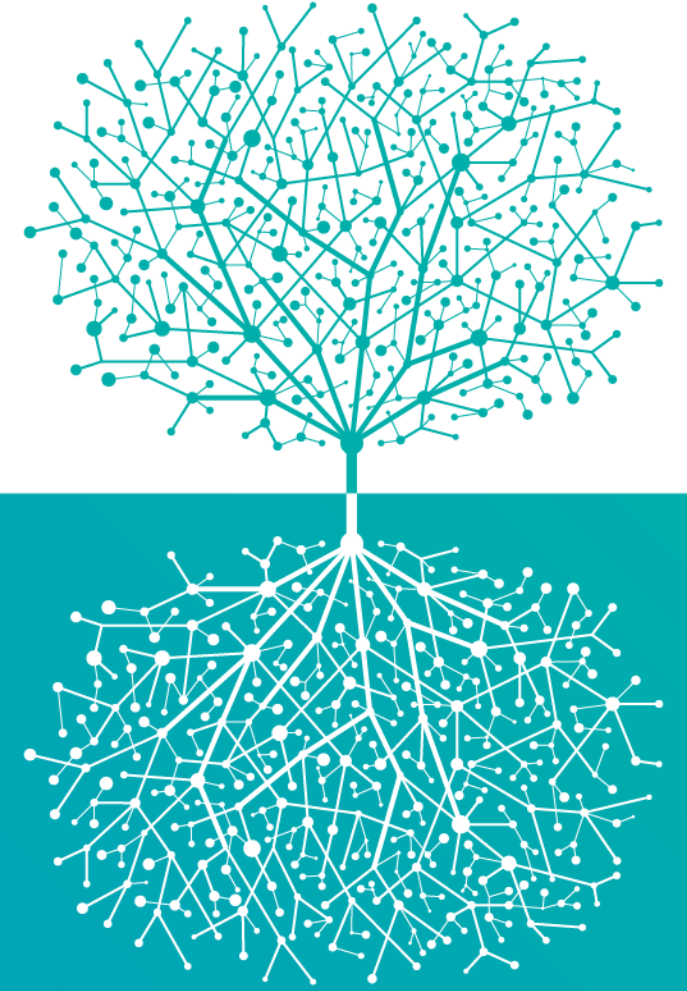
Referans: Alten et al. RMD Open (2019) 5(1) e000876

Özet

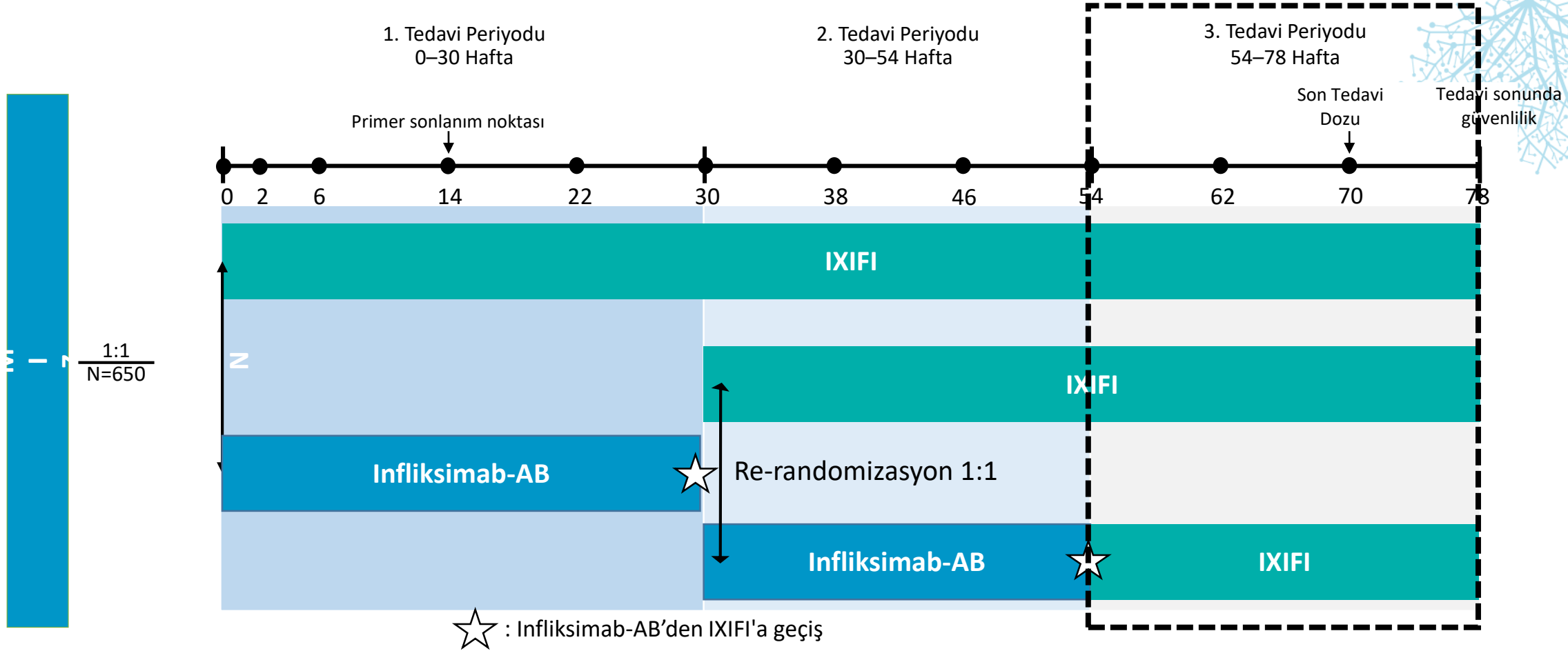
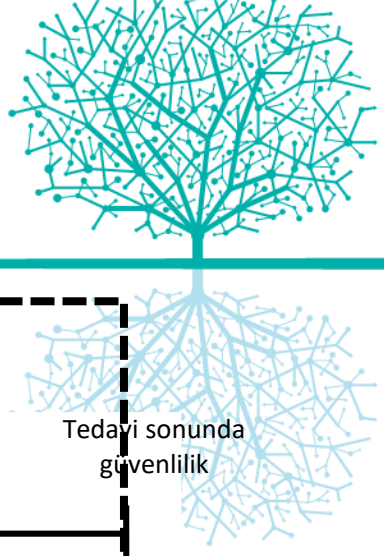


- REFLECTIONS B537-02 çalışmasının ikinci periyodunda, 30-54. haftalar arasında referans üründen IXIFI'a geçen ve geçmeyen hastalarda IXIFI'nin etkililiği, güvenliliği ve immünojenisitesi değerlendirilmiştir.¹
- 30. haftada referans üründen IXIFI'a geçen hastalarda ACR yanıt oranları, DAS28-CRP remisyonuna ulaşan hasta oranları, ACR/EULAR remisyonu oranları, HAQ-DI skorunda değişim, şiş ve hassas eklem sayısında değişim ve CRP düzeyleri gibi etkililik parametreleri, geçmeyen hastalarla benzer bulunmuştur.¹
- Tüm tedavi gruplarında 30. haftadan 54. haftaya kadar güvenlilik profili benzerdir.¹
- İlaça karşı antikor ve nötralizan antikor gelişen hasta oranları tüm tedavi gruplarında çalışmanın 54. haftasına kadar benzer kalmıştır.¹

TEDAVİ PERİYODU 3

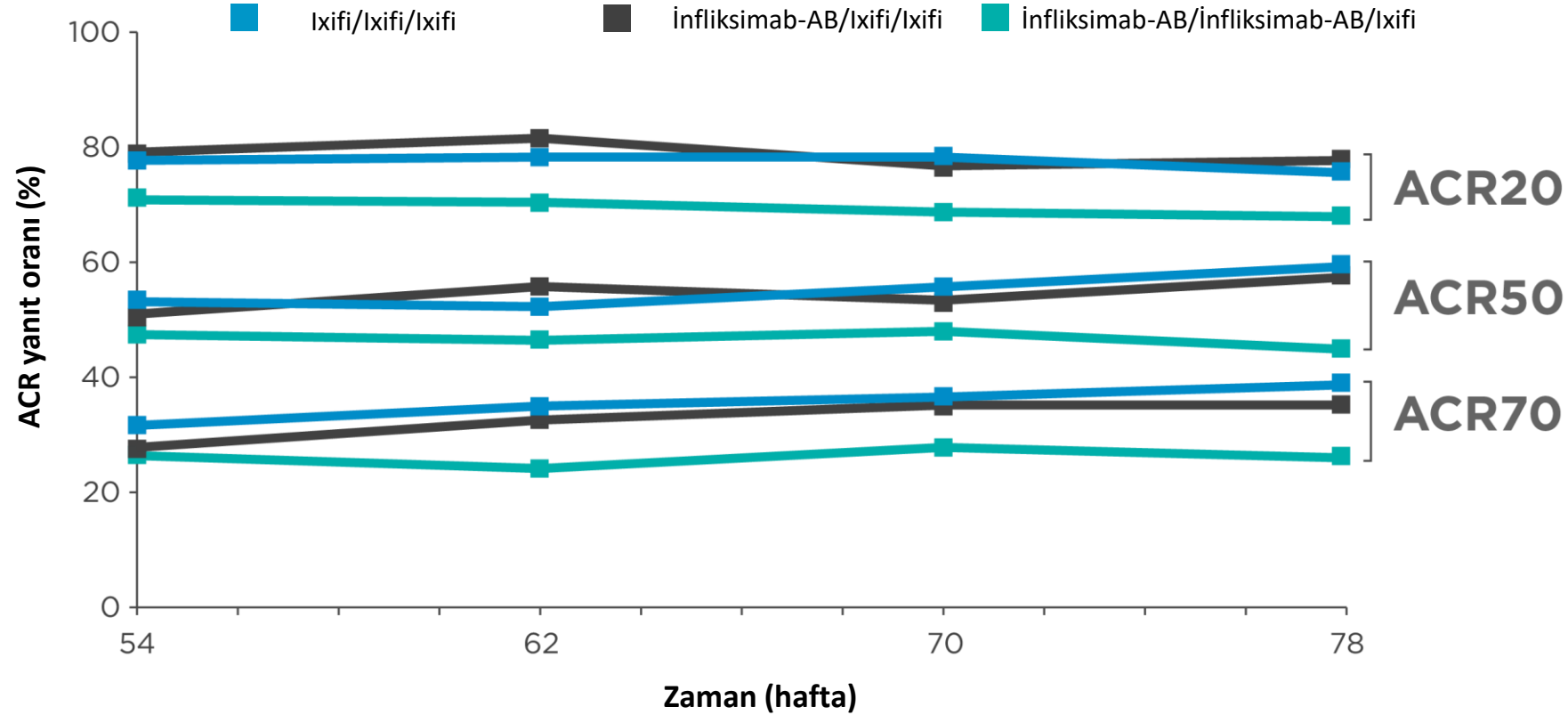


Çalışma Tasarımı

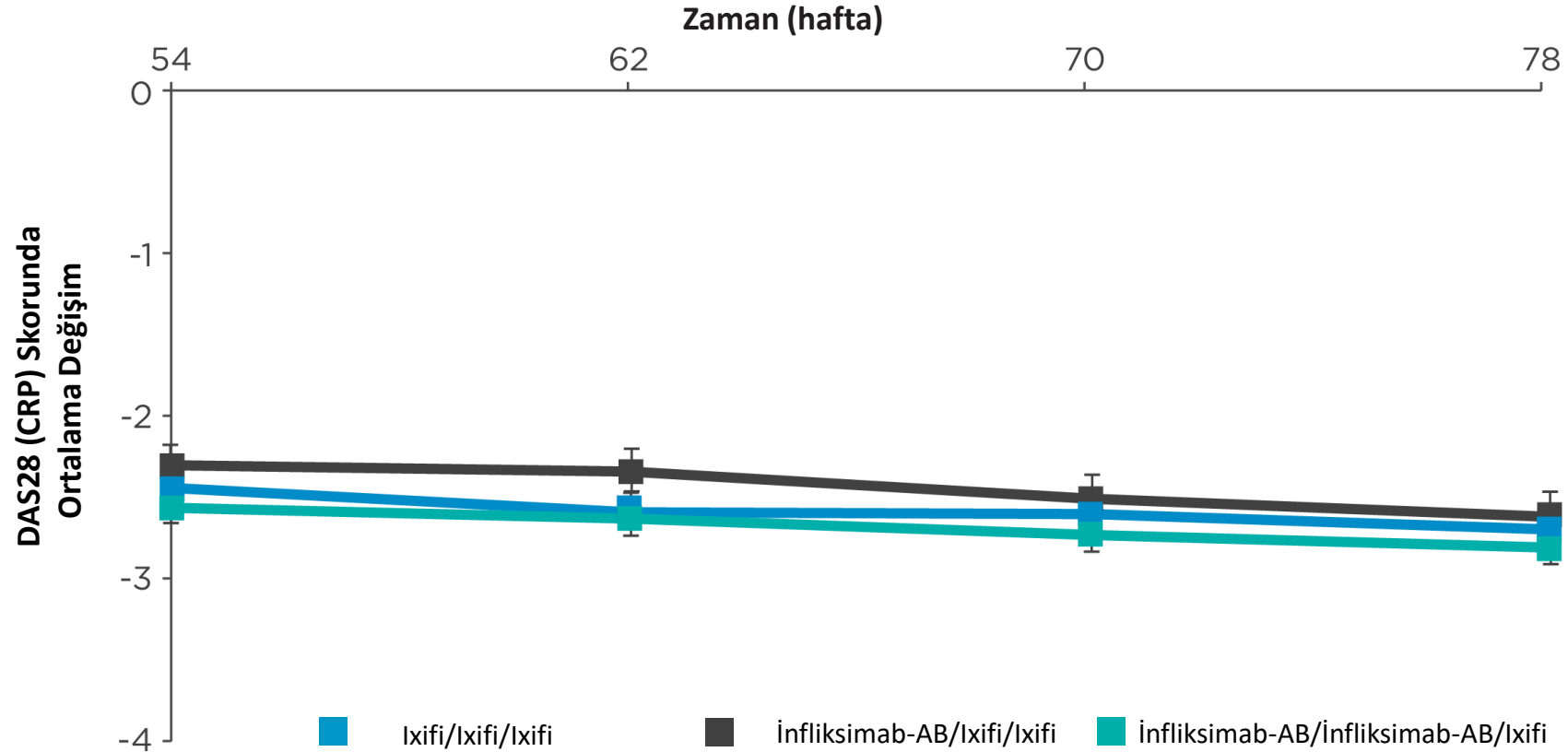


Hem hassas (68) hem de şiş (66) eklem sayılarında başlangıça göre $\geq$ %20 iyileşme sağlayamayan hastalarda 14. haftadan başlayarak 5 mg/kg infliximaba doz artışına izin verildi. Bu yanıtı 14. haftada elde eden ancak daha sonra her iki eklem sayısında başlangıça göre $<$ %20 iyileşmeye yanıt kaybeden hastalarda da 5 mg/kg infliximaba doz artışına izin verildi. Hastalar, çalışmanın geri kalanı için yükseltilmiş doz seviyesinde kaldı.

ACR yanıt oranları referans üründen IXIFI'a geçiş yapan hastalarda benzer düzeylerde kalmıştır



DAS28 (CRP) skorunda 54-78. haftalar arasındaki değişim

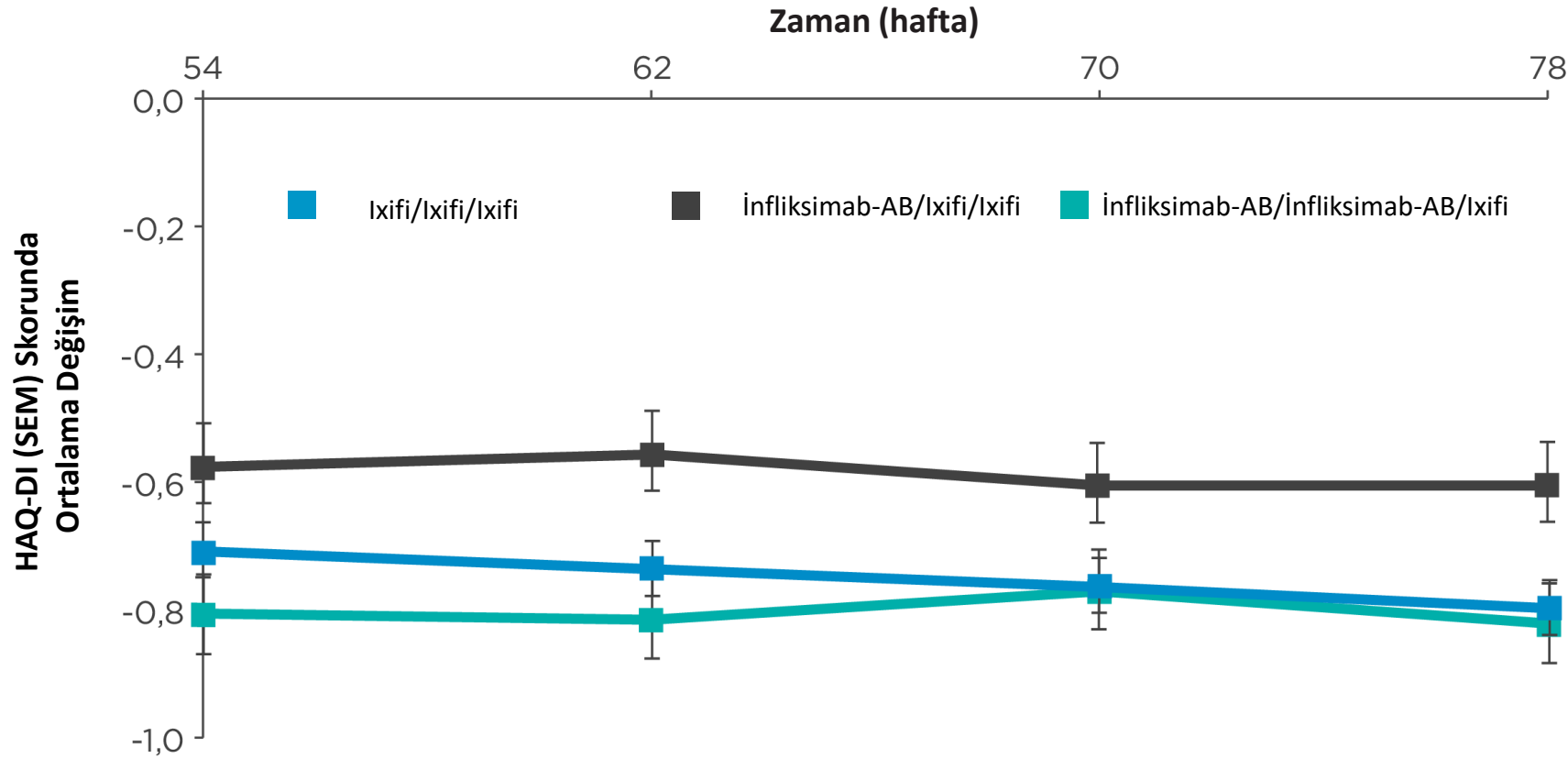


- 78. haftada tüm hastalarda ortalama DAS28-CRP skorundaki değişim başlangıca göre -2.7 olarak bulunmuştur.

AB: Avrupa Birliği; CRP: C-reaktif protein; DAS28: 28 eklemli hastalık aktivitesi indeksi;

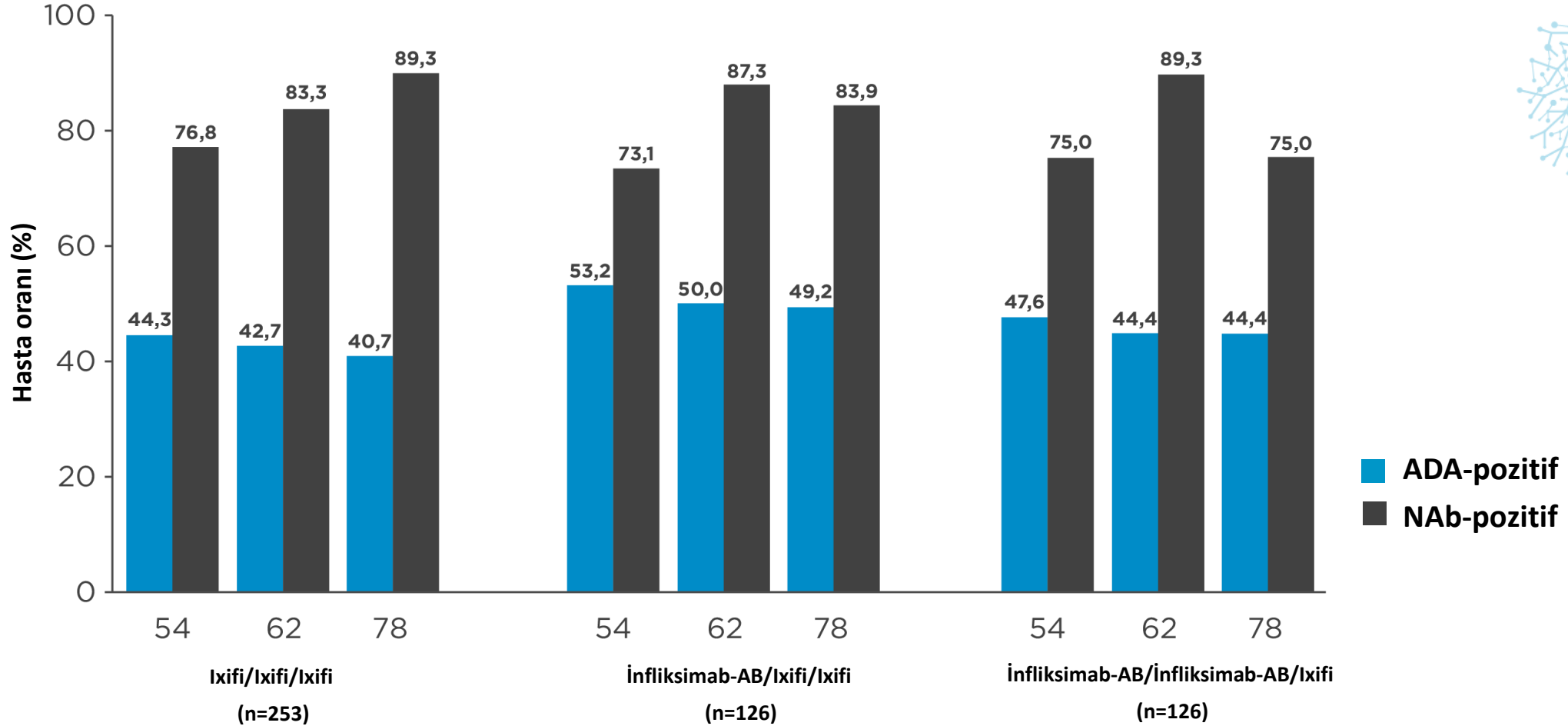
Referans: Cohen et al. BioDrugs (2020) <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00>

HAQ-DI Skorlarında başlangıca göre ortalama değişim

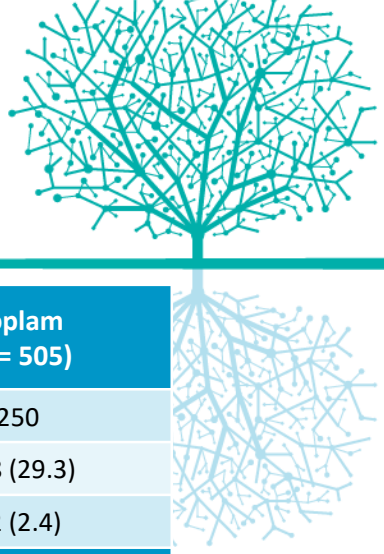


- 78. haftada tüm hastalarda ortalama HAQ-DI skorundaki değişim başlangıca göre -0.8 olarak bulunmuştur.

Haftalara göre ilaca karşı antikor ve nötralizan antikor gelişme oranları



Tüm tedavi kollarındaki güvenlik profilleri, 54. haftadan 78. haftaya kadar tüm tedavi gruplarında benzerdir



Tedaviye bağlı yan etkiler (güvenlilik popülasyonu*; TP3)	Ixifi/Ixifi/Ixifi (n = 253)	İnflksimab-AB/Ixifi/Ixifi (n = 126)	İnflksimab-AB/İnflksimab-AB/Ixifi (n = 126)	Toplam (N = 505)
AO Sayısı, n	117	64	69	250
AO görülen hasta sayısı, n (%)	73 (28.9)	37 (29.4)	38 (30.2)	148 (29.3)
Ciddi AO görülen hasta sayısı, n (%)	3 (1.2)	6 (4.8)	3 (2.4)	12 (2.4)
Herhangi bir tedavi grubundaki hastaların $\geq$ 2'sinde meydana gelen yan etkiler				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	5 (2.0)	4 (3.2)	4 (3.2)	13 (2.6)
Viral üst solunum yolu enfeksiyonu	11 (4.3)	4 (3.2)	5 (4.0)	20 (4.0)
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon	3 (1.2)	3 (2.4)	4 (3.2)	10 (2.0)
Romatoid artrit	2 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	7 (1.4)
Orofaringeal ağrı	0	3 (2.4)	0	3 (0.6)
Spesifik yan etkiler				
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon	3 (1.2)	3 (2.4)	4 (3.2)	10 (2.0)
Hipersensitivite	9 (3.6)	6 (4.8)	6 (4.8)	21 (4.2)
Enfeksiyonlar	32 (12.6)	19 (15.1)	16 (12.7)	67 (13.3)
Tuberküloz	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Pnömoni ^a	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
Neoplazmlar	2 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
Maligniteler ^b	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

^aAtipik pnömonili bir hasta dahil (30. hafta değişim grubu); ^bBir hastada transizyonel mesane kanserigelişmiştir, çalışma ilacıyla ilişkili olarak değerlendirilmemiştir.

Özet



- REFLECTIONS B537-02 çalışmasının üçüncü periyodunda, 54-78. haftalar arasında tüm hastalar IXIFI'a geçirilerek uzun süreli etkililik, güvenlik ve immünojenisite değerlendirilmiştir.¹
- 54-78. haftalar arasında ACR yanıt oranları, DAS28-CRP remisyonuna ulaşan hasta oranları, HAQ-DI skorunda başlangıca göre değişim tüm gruplarda benzerdir.¹
- Güvenlilik profili, ilaca karşı antikor ve nötralizan antikor oranları çalışma sonuna kadar benzer kalmıştır.¹



SPA TEDAVİSİNDE İNFLİXİMAB KLİNİK DENEYİMİYİZ

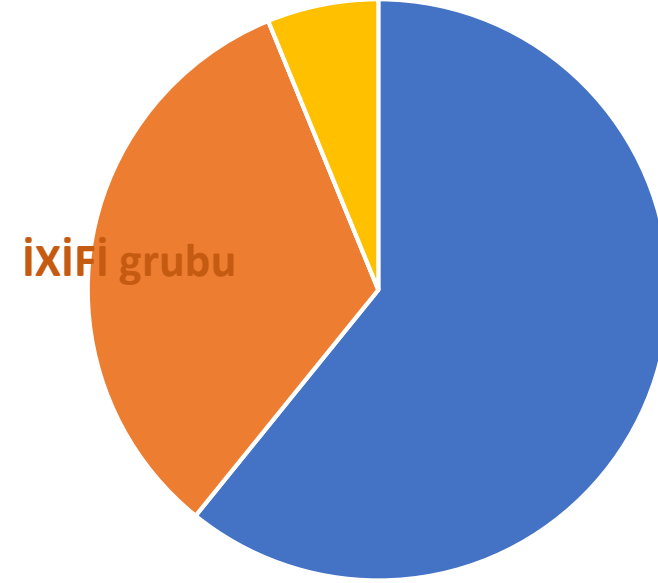


CUMHURİYET FTR-ROM BIO-BANK KÜTÜĞÜNE KAYITLI İNFLİXİMAB TEDAVİSİ ALAN SPA OLGULARIMIZIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

İNFLİKSİMAB KULLANAN HASTA GRUBU



İNFLİKSİMAB



Yaş ortalaması :46,53 yıl

Hastalık süresi ortalaması: 6,53 yıl

KADIN:123

ERKEK:110

AS:152(PÜR 86 - Mix 76)-RA:81

Toplam 233 hasta



Cinsiyet	n (%)
Kadın	42(%48,8)
Erkek	44(%51,2)
Klinik tanı	
AS	86(%100)
Non-Radyografik	6(%7,0)
Radyografik	79 (%91,9)
HLA-B 27	
Pozitif	44 (%51,2)
Negatif	30 (%34,9)
Bilinmiyor	12 (%14,0)

Yaş ortalaması 41,53 yıl
Hastalık süresi ortalaması
5,89 yıl

Toplam (pür AS) 86 hasta



Entezit	n (%)
Var	15 (%17,4)
Yok	71 (%82,6)
Periferik artrit	
Evet	23 (%26,7)
Hayır	63 (%73,3)
Daktilit	
Yok	86 (%100,0)
Anterior üveit	
Evet	9 (%10,5)
Hayır	77 (%89,5)

- Enteziti olan 15 hastanın:
 - 7'si periferik spa, 8'si aksiyel spa
- Daktilit yok
- Üveit olan 9 hastanın:
 - 6'sı AS aksiyel, radyografik

BASDAI skoru zamanla değişimi



	Başlangıç	6. ayda	12. ayda	p ¹	p ²
BASDAI ort. (SS)	6,55(±1,14)	2,66 (±0,87)	2,38 (±1,01)	p< 0,001	p< 0,001
Ort: Ortalama, (repeted measure anova)			p ¹ :Zaman içinde iyileşmesi		
p ² : İkişerli ölçümlerin karşılaştırması (paired sample t test)			SS: Standart Sapma		

- BASDAİ skorlarında tedavi süresince anlamlı düşüş saptandı

ASDAS_{CRP}, ASDAS_{SEDİM} skorlarının değişimi



	BAŞLANGIÇ	12 ay	p
ASDAS CRP ort. (SS)	3,7 (±0,6)	2,4 (±0,9)	< 0,05*
ASDAS SEDİM ort. (SS)	2,4(±0,47)	1,15(±0,22)	< 0,05*
Ort: Ortalama SS: Standart Sapma *: Wilcoxon testi			

- ASDAS crp, ASDAS sedim skorlarında başlangıç skorlarına göre anlamlı **iyileşme** mevcut

Tedaviye yanıt kriterleri



ASAS-20 Karşılıyor karşılamıyor	n (%) 60 (%69,8) 26(%30,2)
ASAS-40 Karşılıyor Karşılamıyor	51 (%59,3) 35 (%40,7)
ASAS Parsiyel Remisyon Karşılıyor Karşılamıyor	14(%16,3) 72 (%83,7)
Toplam hasta sayısı: 86	

12. Aylık süre boyunca hiçbir hasta çalışma dışı kalmamıştır

12.Aynı sonunda hastalarımızın;
- %69,8i ASAS-20
- %59,3 ü ASAS-40
- %16,3ü ASAS parsiyel remisyon kriterlerini karşılamaktaydı

Yan etki gelişme durumu



Yan etki gelişim	n (%)
Evet	10 (%11,6)
Hayır	76 (%88,4)
Kaşıntı	2(%2,3)
Grip benzeri semptom	4 (%4,7)
Hipotansiyon	2 (%2,3)
Bulantı	2(%2,3)

- Takip süresince hastalarımızın hiç birinde ciddi yan etki gelişmedi
- Yan etki gelişen 10 hastamızın, semptomatik tedavi ile şikayetleri geriledi

Tedavi süreci

- Takip sürecinde güncel tedavi durumunda tüm hastalar tedaviye devam ediyor
- Tedavilerinde değişim olmadı

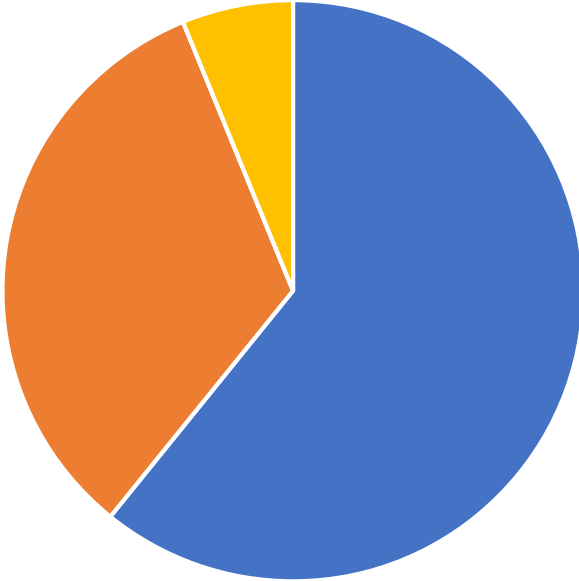




İXiFi grubu

İNFLİKSİMAB

İXiFi



Toplam 233 hasta :**22** si İXiFi KULLANIYOR

TOPLAM:

22 HASTA

Cinsiyet

Kadın

12

Erkek

10

Klinik tanı

AS

17

RA

5



NAİF HASTA	9
SWİCH YAPILAN HASTA	13

13 Hasta:

10 adalimumab

1 sertolizumab

1 etanercept

1 tofasitinip

inflksimab başlandı



- 22 hastanın çoğu 9.ay doldurmak üzere
- Herhangi bir yan etki gelişmedi
- AS Hastaları :BASDAİ-BASFİ-ASDAS SEDİM-ASDAS CRP
- RA Hastaları :DAS28-ACR20-ACR 50-ACR 70 skorları tedaviden önce ve sonra değerlendirildi
- çoğu yüksek aktivite sınırındayken ,en son değerlendirildiğinde remisyonda olarak hesaplandı
- Hastaların kontrollerinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi
- Takip sürecinde güncel tedavi durumunda tüm hastalar tedaviye devam ediyor



KLİNİGİMİZDE İXİFİ TEDAVİSİ ALAN RA ve SPA LI HASTALARIMIZDAN ÖRNEK OLGU SUNUMLARI

OLGU 1



- 33 yaşında kadın hasta
- 10 yıldır mevcut olan yaygın eklem ağrıları, özellikle de el bileğinde parmaklarında şişlik ve ağrı şikayetiyle romatoloji polikliniğimize başvurdu
- Ağrıları sabah ilk kalkınca çok fazlaymış ,ağrıya tutukluk da eşlik ediyormuş

ÖZGEÇMİŞ

FİZİK MUAYENESİ



- Sigara –
- Alkol -
- HT -
- DM -
- Hepatit öyküsü -
- Tbc öyküsü -
- Operasyon –

- **Bilateral el bilek ROM açık, ağrılı**
- **Bilateral MKF, PIP basmakla hassas (sağ 2.,3. MKF minimal şiş +)**
- **Bilateral dirsek rom açık, ağrısız**
- **Sağ omuz rom açık, ağrılı. Biceps tendon hassasiyeti mevcut**
- **Bel, kalça rom açık, ağrısız**
- **Diz bilateral rom açık ağrılı**
- **Ayak bilek bilateral rom açık hassasiyeti mevcut,sağ topuk hasass+**
- **KVS, Solumum Sistemi, GİS muayenesi doğal**
- **Nörolojik muayene doğal**

SOYGEÇMİŞ



- Hastadan o dönem istenen
- Başlangıç sedim: 79 mm/h, crp:63 mgr/L, RF:152, anti ccp:88, ANA:negatif
- Başlangıç DAS28: 5,17
- DMARD başlanmış (mtx 15 mg, folbiol,plaquenil 2x1,prednol 8 1x1)(1 yıl kullanmış)
- DMARD sonrası (DMARD kullanımına uyum göstermedi)
 - DAS 28:5,5
 - Sedimentasyon:53 mm/h
 - Crp: 25 mgr/L



- Hastaya golimumab 50 mgr, ayda 1 sc tedavisi başlandı.
 - golimumab sonrası
 - DAS 28: 5,71
 - Sedimentasyon :72 mm/h
 - Crp: 43 mgr/L
 - FM'de: bilateral el bilek,sağ diz artriti gelişti
 - Hasta golimumaba primer yanıtsız kabul edildi



- Hastaya, atağa yönelik iv prednol tedavisi verildi ve sonrasında İXİFİ(infliksimab) 100 mgr, 1x3 flakon tedavisi başlandı.
- Hasta 0,2,6 .haftalarda yükleme dozunun ardından ,6 haftada bir İXİFİ (infliksimab) tedavisini aldı
- 3. ayda (4.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi
- DAS 28: 3
- Sedimentasyon: 22 mm/h
- Crp: 7 mgr/L
- Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

Score	Significance
>5,1	High disease activity
>3,2 y ≤5,1	Moderate disease activity
< 3,2	Low disease activity



- 8.ayda (7.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi

DAS 28: 2.8

Sedimentasyon: 13 mm/h

Crp: 2,1 mgr/L

Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

Score	Significance
>5,1	High disease activity
>3,2 y ≤5,1	Moderate disease activity
< 3,2	Low disease activity

OLGU 2



- 57 yaşında erkek hasta
- 3 yıldır mevcut olan yaygın eklem ağrıları, özellikle de el bileğinde parmaklarında dirseklerinde ve her iki omuzunda ağrı şikayetiyle romatoloji polikliniğimize başvurdu

ÖZGEÇMİŞ

- **Sigara + (1 paket/gün)**
- Alkol -
- HT +
- DM -
- Hepatit öyküsü -
- Tbc öyküsü -
- Operasyon –

SOYGEÇMİŞ

FİZİK MUAYENESİ

- Bilateral el bilek ROM açık, ağrılı
- Bilateral MKF, PIP basmakla hassas (sağ 2.,3. MKF minimal şiş +)
- Bilateral dirsek rom açık, ağrılı
- bilateral omuz rom açık, ağrılı. Biceps tendon hassasiyeti mevcut
- Bel, kalça rom açık, ağrısız
- Diz bilateral rom açık ağrılı
- KVS, Solumum Sistemi, GiS muayenesi doğal





- Hastadan o dönem istenen
- Başlangıç sedim: 39 mm/h, crp:15 mgr/L, RF:89, anti ccp:300, ANA:negatif
- Başlangıç DAS28: 4,94
- DMARD başlanmış (mtx 15 mg, folbiol,plaquenil 2x1)
- Gis yan etikden dolayı mtx stoplandı ;leflunamide geçildi
- Hasta konvansiyonel DMARD ile remisyonda iken covid 19 a yakalandı ve RA aktivasyonla (karantinadan sonra) Polikliniğe başvurdu
- Yapılan tetkiklerinde
- Sedimentasyon:83 mm/h
- Crp: 66 mgr/L
- DAS 28:5,7



- Hastaya, atağa yönelik iv prednol tedavisi verildi ve sonrasında İXİFİ(infliksimab) 100 mgr, 1x3 flakon tedavisi başlandı.
- Hasta 0,2,6 .haftalarda yükleme dozunun ardından ,6 haftada bir infliksimab tedavisini aldı
- 3. ayda (4.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi
- DAS 28: 2,8
- Sedimentasyon: 18 mm/h
- Crp: 6,3 mgr/L
- Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

Score	Significance
>5,1	High disease activity
>3,2 y ≤5,1	Moderate disease activity
< 3,2	Low disease activity



- 9. ayda (8.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi
- DAS 28: 2,2
- Sedimentasyon: 9 mm/h
- Crp: 1.2mgr/L
- Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

Score	Significance
>5,1	High disease activity
>3,2 y ≤5,1	Moderate disease activity
< 3,2	Low disease activity

OLGU 3



- 36 yaşında kadın hasta
- 5 yıldır mevcut olan boyun sırt bel ,kalça ağrısı, şikayetiyle romatoloji polikliniğimize başvurdu
- Ağrıları (inflamatuvar tipte)sabah ilk kalkınca ağrıya tutukluk eşlik ediyormuş

ÖZGEÇMİŞ

- **Sigara + (1 paket/gün)**
- Alkol -
- HT -
- DM -
- Hepatit öyküsü -
- Tbc öyküsü -
- Operasyon –

SOYGEÇMİŞ

FİZİK MUAYENESİ

- **Boyun bel rom açık ağrılı,spinal proçes hassasiyeti mevcut**
- **Bilaterla sakroiliak kompresyon testleri +/+**
- **kalça rom açık, ağrılı**
- **Diz bilateral rom açık ağrılı**
- **Topuk ağrısı yok,aşil tendon bilateral basmakla hassas**
- **KVS, Solumum Sistemi, GiS muayenesi doğal**





- Başlangıç sedim: 32 mm/h, crp:18 mgr/L,
- Xray bilateral grade 2 sakroiliit ile uyumlu
- HLA B27:POZİTİF
- RF:N, anti ccp:N, ANA:negatif
- Başlangıç : BASDİ:6,7
ASDAS sedim :3,8
ASDAS crp:3,5
- Hastaya NSAİ ile SLZ başlandı



- Hasta 1 ay sonra kontrolünde şikayetleri gerilemeyen kan tetkiklerinde
- sedim:30 ,crp:16
- BASDİ:6,7
- ASDAS sedim :3,7
- ASDAS crp:3,4
- sonrasında İXİFİ(infliksimab) 100 mgr, 1x4 flakon tedavisi başlandı.
- Hasta 0,2,6 .haftalarda yükleme dozunun ardından ,6 haftada bir infliksimab tedavisini aldı
- 3. ayda (4.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri isten
- Sedimentasyon: 18 mm/h
- Crp: 3,1 mgr/L
- BASDİ:3,6
- ASDAS sedim :1,2
- ASDAS crp:1,1

ASDAS İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALIK AKTİVİTESİ





- 7. ayda (6.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi
- Sedimentasyon: 13mm/h
- Crp: 1,1 mgr/L
 - BASDİ:3
 - ASDAS sedim :1,1
 - ASDAS crp: 1
 - Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

ASDAS İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALIK AKTİVİTESİ



OLGU 4



- 55 yaşında erkek hasta
- 25 yıldır mevcut olan sırt bel kalça ve topuğunda ağrısı mevcut
- Daha önce başka klinikte ANKİLOZAN SPONDİLİT tanısı konulmuş
- 9 yıldır adalimumab kullandığı öğrenildi, son 2 yıldır adalimumabın etkisiz olduğunu ifade ediyor
- Ağrıları (mix tipte)
- 40dk sabah tutukluğu mevcut

ÖZGEÇMİŞ

- **Sigara + (1 paket/gün)**
- **Alkol -**
- **HT +**
- **DM +**
- **Hepatit öyküsü -**
- **Tbc öyküsü -**
- **Operasyon –**

FİZİK MUAYENESİ

- **bel kalça rom açık ağrılı,lomber spinal proçes hassasiyeti mevcut**
- **Bilaterla sakroiliak kompresyon testleri +/+**
- **kalça rom 1/3 tutuk , ağrılı**
- **Diz bilateral rom açık ağrılı**
- **Topuk ağrısı mevcut,aşil tendon bilateral basmakla hassas**
- **KVS, Solumum Sistemi, GİS muayenesi doğal**
- **Genitoüriner sistem muayenesi doğal**
- **Nörolojik muayene doğal**





- Başlangıç sedim: 42 mm/h, crp:15 mgr/L,
- Xray sağ grade 2 sol grade 3 sakroiliit ile uyumlu
- HLA B27:POZİTİF
- RF:N, anti ccp:N, ANA:negatif
- Başlangıç : BASDİ:5,9

ASDAS sedim :3,7

ASDAS crp:3,5



- Hastaya İXİFİ (infliksimab) 100 mgr, 1x4 flakon tedavisi başlandı.
- Hasta 0,2,6 .haftalarda yükleme dozunun ardından ,6 haftada bir infliksimab tedavisini aldı
- 3. ayda (4.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi
- Sedimentasyon: 11mm/h
- Crp: 1,3 mgr/L
 - BASDİ:2,9
 - ASDAS sedim :0,9
 - ASDAS crp:0,8
 - Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

ASDAS İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALIK AKTİVİTESİ





- 8. ayda (7.infüzyon tamamlandıktan sonra) hastadan rutinleri istendi
- Sedimentasyon: 14mm/h
- Crp: 0,5 mgr/L
- BASDİ:2
- ASDAS sedim :0,8
- ASDAS crp:0,7
- Düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor

ASDAS İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALIK AKTİVİTESİ



SONUÇ OLARAK

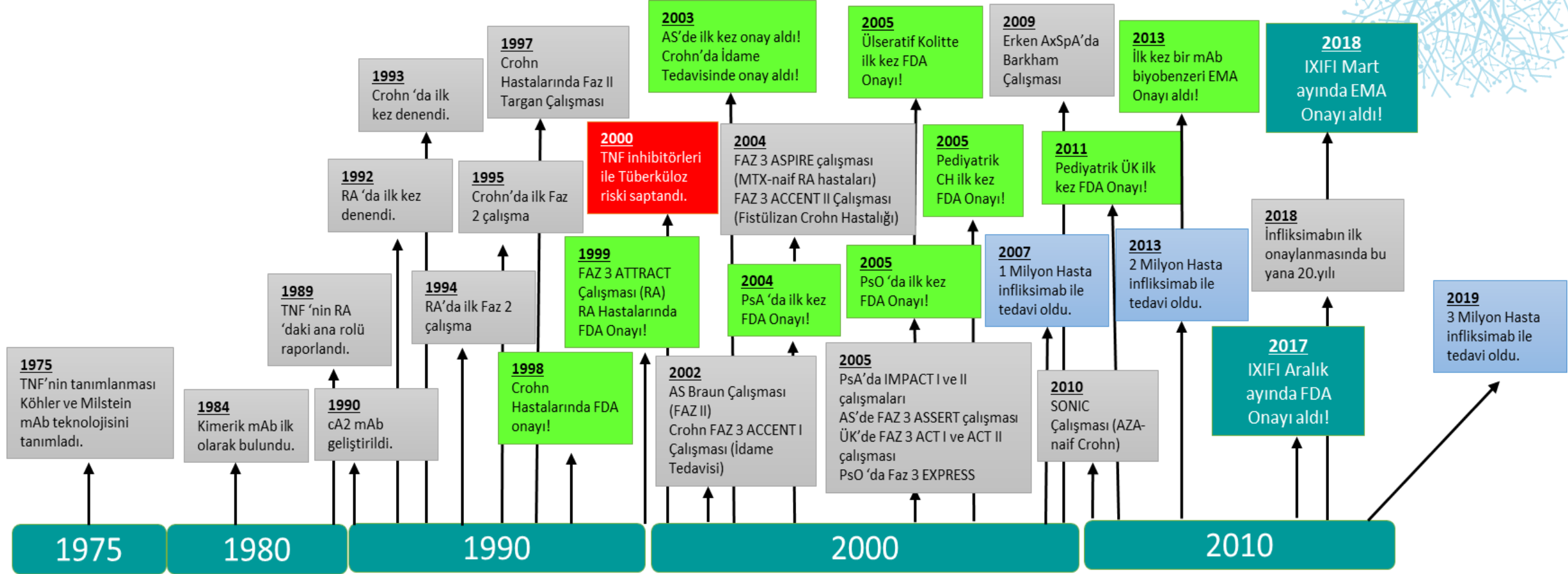


- Biyobenzerler, sağlık sistemlerine potansiyel olarak daha düşük maliyette ürünler sunarak, biyolojiklerin faydalarına erişimi artırabilir.¹
- IXIFI biyobenzerliği, klinik kanıtların yanı sıra analitik ve non-klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.²
- RA hastalarında yapılan başarılı Faz III çalışması (REFLECTIONS B537-02), orijinatör ve IXIFI' in karşılaştırılabilir etkinliğe ve benzer güvenlik profillerine sahip olduğunu göstermiştir.²
- Ixifi, 78 haftaya kadar tedavi için iyi tolere edilmiştir ve infliksimab ile tutarlı bir güvenlik profili sergilemiştir.³
- Kanıt bütünselliğine dayalı olarak, IXIFI için ekstrapolasyon uygun görülmüştür ve orijinatörün tüm endikasyonlarında onaylanmıştır.¹
- Infliksimab birçok inflamatuvar hastalıkta kullanım için onaylanmış bir moleküldür ve 22 yılı aşkın deneyime sahiptir.⁴
- Infliksimab, AS'li hastaların belirti ve bulgularında 2. haftadan başlayan anlamlı düzelme sağlar.⁵
- Infliksimabın intravenöz formu, doz ayarlaması yapılabilmesini sağlar ve esnek doz uygulaması ile tedavi sonuçlarının optimize edilmesine yardımcı olur.⁵

İnfliksımab : Bilime ve Tıbbı 20 yıldan fazla süren katkı



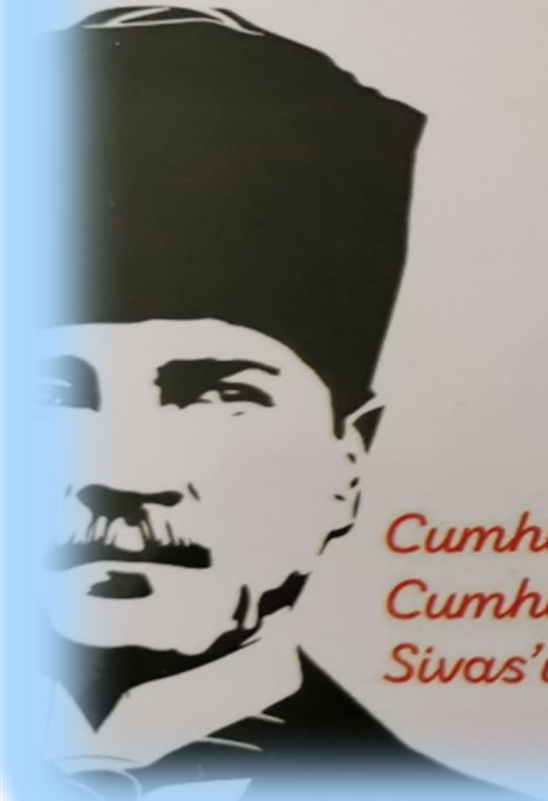
24 Ağustos 1998'de FDA tarafından onaylanan ilk TNF α inhibitörü (Crohn Hastalığı)





Sabrınız ve İlginiz için
Çok teşekkür ederim

10 SİVAS • ROMATOLOJİ GÜNLERİ



*Cumhuriyetimiz'in 100. Yılı,
Cumhuriyet'in temellerinin atıldığı
Sivas'ımızda beraber kutlayalım...*

1 - 3
EYLÜL 2023
The Green Park
Hotel, Sivas

www.sivasromatolojigunleri.org

