

Monday August 22, 2022

Proposal for the VNAGE 2022 presentation in Vietnam

Introduction:

James Kessels, product specialist Gastroenterology and TDM for R-Biopharm AG in Germany  
Engineer Medical Biology

Title of the presentation

Therapeutic Drug Monitoring can help to improve the treatment of IBD and UC patients and reduce the costs

Goal of the presentation:

To show the attendees that TDM is useful when working with Biologicals like Infliximab and Adalimumab, by presenting data.

Costs reduction

Be able to react proactive on the treatment for the patients

Show them the use of the BridgeIBD Therapy Optimizer

Easy to handle equipment and assays

Duration of the presentation

20-30 minutes

References:

1. Therapeutic Drug Monitoring, CPD Clinical Biochemistry 2008; 9(1): 3–21, Flanagan et. al
2. Overview of Therapeutic Drug Monitoring, Korean J Intern Med, 2009 Mar;24(1):1-10, Ju-Seop Kang and Min-Ho Lee
3. Rapid Test for Infliximab Drug Concentration Allows Immediate Dose Adaptation, Van Stappen et. al.
4. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial, Steenholdt C, et al. Gut 2014;63:919–927.
5. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases, Konstatinos Papamichael et. al, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1655–1668
6. <https://www.bridgeibd.com/biologic-therapy-optimizer>

James Kessels





**HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM**  
**THE VIETNAM ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY**

**HỘI NGHỊ KHOA HỌC TIÊU HÓA TOÀN QUỐC LẦN THỨ 28**  
**28<sup>TH</sup> NATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE ON GASTROENTEROLOGY**

**ABSTRACTS**

**TÓM TẮT CÁC BÁO CÁO KHOA HỌC**



**TẠI TRUNG TÂM HỘI NGHỊ**

Tầng 9 - Tòa nhà Trung tâm, Bệnh viện TWQĐ 108

Số 01 - Trần Hưng Đạo - Hai Bà Trưng - Hà Nội

**Ngày 11 - 12/11/2022**

**Abstract**

*Crohn's disease is a chronic inflammatory disease that can affect any part of the gastrointestinal tract such as the oral cavity to the esophagus, stomach, small intestine, colon, and anus. Perianal manifestations of Crohn's disease include fistulas, abscesses, and anal lesions such as stenosis and anal fissures. Symptoms vary from patient to patient: from anal pain, anal canal to defecation disorders such as incomplete defecation, discharge, perianal pus discharge or even difficulty in defecation. Diagnosis is based on the body clinical examination, anorectal examination, digital rectal examination, and colonoscopy under anesthesia. Today, the most common classification used is the Park, which can be divided into simple or complex anal fistula, from which to choose appropriate treatment. Treatment therapeutic include: antibiotics, drainage, fistula closure surgery and drugs to treat Crohn's disease such as corticosteroids, immunosuppressants, biological drugs. Even with medical advanced therapeutic in the diagnosis and treatment of Crohn's disease, anal fistula is also one of the common complications, complicated treatment, greatly affecting the quality of life of patients. Our patient is a male, 22 years old, discovered an anal fistula 2 years ago, was treated according to the classical regimen with corticosteroids, 5 ASA, azathioprine and drainage, seton placement, fistula closure surgery, antibiotics. When the patient agreed to biologic therapy with infliximab, with the third infusion, the fistula was almost completely healed, no longer leaking and quality of life improved clearly.*

**Keywords:** anal fistula, Crohn's disease, biologic therapy

### **AH 03. Theo dõi thuốc điều trị của sinh phẩm có thể giúp cải thiện việc điều trị bệnh nhân IBD và UC**

Therapeutic Drug Monitoring of Biologicals can help to improve the treatment of IBD and UC patients

JAMES KESSELS<sup>1</sup>, RAF BERGHMANS<sup>2</sup>, LISA LACKNER<sup>1</sup>, ANDREAS SIMONS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. R-Biopharm AG - Chẩn đoán lâm sàng; <sup>2</sup>. apDia bvba

**Tóm tắt**

**Giới thiệu:** Theo dõi thuốc điều trị (TDM) của các sinh phẩm như infliximab và adalimumab ngày càng được sử dụng nhiều hơn để tối ưu hóa việc quản lý lâm sàng bệnh nhân mắc bệnh

**Abstract**

*Crohn's disease is a chronic inflammatory disease that can affect any part of the gastrointestinal tract such as the oral cavity to the esophagus, stomach, small intestine, colon, and anus. Perianal manifestations of Crohn's disease include fistulas, abscesses, and anal lesions such as stenosis and anal fissures. Symptoms vary from patient to patient: from anal pain, anal canal to defecation disorders such as incomplete defecation, discharge, perianal pus discharge or even difficulty in defecation. Diagnosis is based on the body clinical examination, anorectal examination, digital rectal examination, and colonoscopy under anesthesia. Today, the most common classification used is the Park, which can be divided into simple or complex anal fistula, from which to choose appropriate treatment. Treatment therapeutic include: antibiotics, drainage, fistula closure surgery and drugs to treat Crohn's disease such as corticosteroids, immunosuppressants, biological drugs. Even with medical advanced therapeutic in the diagnosis and treatment of Crohn's disease, anal fistula is also one of the common complications, complicated treatment, greatly affecting the quality of life of patients. Our patient is a male, 22 years old, discovered an anal fistula 2 years ago, was treated according to the classical regimen with corticosteroids, 5 ASA, azathioprine and drainage, seton placement, fistula closure surgery, antibiotics. When the patient agreed to biologic therapy with infliximab, with the third infusion, the fistula was almost completely healed, no longer leaking and quality of life improved clearly.*

**Keywords:** anal fistula, Crohn's disease, biologic therapy

### **AH 03. Theo dõi thuốc điều trị của sinh phẩm có thể giúp cải thiện việc điều trị bệnh nhân IBD và UC**

Therapeutic Drug Monitoring of Biologicals can help to improve the treatment of IBD and UC patients

JAMES KESSELS<sup>1</sup>, RAF BERGHMANS<sup>2</sup>, LISA LACKNER<sup>1</sup>, ANDREAS SIMONS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R-Biopharm AG - Chẩn đoán lâm sàng; <sup>2</sup> apDia bvba

**Tóm tắt**

**Giới thiệu:** Theo dõi thuốc điều trị (TDM) của các sinh phẩm như infliximab và adalimumab ngày càng được sử dụng nhiều hơn để tối ưu hóa việc quản lý lâm sàng bệnh nhân mắc bệnh

viêm ruột (IBD) và viêm loét ruột kết (UC). TDM có thể được sử dụng như một công cụ để đưa ra quyết định lâm sàng khi bệnh nhân mất phản ứng với sinh phẩm và có thể giúp tối ưu hóa liều lượng khi bệnh nhân đang điều trị duy trì. Việc áp dụng TDM sẽ cải thiện tính an toàn và hiệu quả chi phí ở các giai đoạn khác nhau của liệu pháp sinh học.

**Theo dõi thuốc điều trị:** Có một số kỹ thuật (ELISA = Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, RIA = Radio Immuno Assay, HMSA = Homological Mobility Shift Assay, ECLIA = Electrochemiluminescence Immuno Assay, LC-MS = Liquid Chromatography Mass Spectrometry and LFA = Lateral Flow Thử nghiệm) để xác định mức độ thuốc. Điều quan trọng là kết quả TDM thu được từ các xét nghiệm đã được tiêu chuẩn hóa theo Tiêu chuẩn Quốc tế NIBSC / WHO. Tại thời điểm này, một số sinh phẩm được sử dụng và theo dõi trong thực hành lâm sàng, tuy nhiên TDM thường được áp dụng để tối ưu hóa nồng độ thuốc nhắm mục tiêu TNF-alpha (infliximab, adalimumab). Mẫu để đo nồng độ thuốc luôn được lấy ở mức đáy, ngay trước lần dùng thuốc tiếp theo.

**DM chủ động và phản ứng:** Có 2 cách để áp dụng TDM. TDM phản ứng liên quan đến việc đo nồng độ thuốc trong huyết thanh và đo ADA (Kháng thể chống ma túy) khi bệnh nhân không đáp ứng tốt với phương pháp điều trị, ví dụ như kháng TNF- $\alpha$ . Proactive TDM nhằm mục đích tối ưu hóa nồng độ thuốc thông qua các phép đo nồng độ thuốc trong huyết thanh theo lịch trình và phép đo ADA. Áp dụng TDM phản ứng được bao gồm trong Hướng dẫn của AGA (Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ). Tất cả các tổ chức khác như ACG (American College of Gastroenterology) WGO (World Gastroenterology Organization) không có khuyến nghị nào trong hướng dẫn của họ. Nhìn chung, bằng chứng cho việc sử dụng TDM chủ động là khá mỏng. Ở Úc, đã có sự đồng thuận về việc kiểm tra TDM chủ động trong một số tình huống nhất định (sau khi khởi phát thành công ở tuần thứ 14, ở những người có dự tính nghỉ thuốc và định kỳ trong thời gian thuyên giảm nếu kết quả có ảnh hưởng đến việc quản lý)

**Các công cụ cho TDM:** Những năm qua, một số trang web đã xuất hiện cung cấp các công cụ có thể được sử dụng để giải thích các kết quả TDM. Chúng tôi đề xuất BridgeIBD Biologic-Therapy-Optimizer. Thuật toán này dựa trên công bố của Papamichael et. al.<sup>6</sup>

**Sinh học TDM:** Mặc dù hầu hết các bài báo về TDM đề cập đến kháng TNF- $\alpha$  như infliximab và adalimumab, chúng tôi hy vọng rằng TDM cho các sinh phẩm khác như vedolizumab và ustekinumab sẽ trở nên phổ biến hơn trong tương lai gần.

**Chi phí sinh phẩm:** Chi phí sinh phẩm khá cao, mặc dù bằng sáng chế của adalimumab và infliximab đã hết hạn, chúng ta sẽ thấy nhiều loại biosimilar (rẻ hơn) tham gia vào thị trường lâm sàng.

**Kết luận:** Một hội đồng các chuyên gia IBD đã đồng ý về sự phù hợp của việc thực hiện ít nhất 1 TDM trong năm đầu tiên của liệu pháp kháng TNF duy trì.<sup>5</sup>

Thử nghiệm NORDRUM (A) đã kiểm tra TDM chủ động trong quá trình khởi phát infliximab và thấy rằng nó không cải thiện đáng kể tỷ lệ thuyên giảm trong 30 tuần.<sup>7</sup>

Thử nghiệm NORDRUM (B) kết luận rằng TDM đối với infliximab duy trì duy trì khả năng kiểm soát nhiều bệnh viêm qua trung gian miễn dịch tốt hơn so với liệu pháp tiêu chuẩn.<sup>8</sup>

## Abstract

**Introduction:** Therapeutic drug monitoring (TDM) of biologicals like infliximab and adalimumab is increasingly used to optimize the clinical management of patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) and Ulcerative Colitis (UC). TDM can be used as a tool for clinical decision making when a patient is losing response to the biologicals and can help to optimize the dosing when a patient is in maintenance therapy. Application of TDM will improve the safety and cost-effectiveness at different stages of the biologic therapy.

**Therapeutic drug monitoring:** There are several techniques (ELISA=Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, RIA=Radio Immuno Assay, HMSA=Homogenous Mobility Shift Assay, ECLIA=Electrochemiluminescence Immuno Assay, LC-MS=Liquid Chromatography Mass Spectrometry and LFA=Lateral Flow Assay) to determine the drug level. Important is that the TDM results are obtained with assays that have been standardized against NIBSC/WHO International Standards. At this moment, several biologicals are used and monitored in clinical practice, however most often TDM is applied for optimizing drug levels targeting TNF-alpha (infliximab, adalimumab). Samples to measure drug levels are always taken at trough level, just before the next dosing.

**Proactive and reactive TDM:** There are 2 ways to apply TDM. Reactive TDM involves measuring serum drug levels and measuring ADA (Anti-Drug Antibodies) when a patient is not responding well to a treatment with for example anti-TNF $\alpha$ . Proactive TDM is aiming to optimize drug concentrations through scheduled serum drug level measurements and the measurement of ADA's. Application of reactive TDM is included in the Guidelines of the AGA (American Gastroenterological Association). All other organizations like ACG (American College of Gastroenterology) WGO (World Gastroenterology Organisation) have no recommendation in their guidelines. In general it is considered that the evidence for the use of proactive TDM is rather thin. In Australia there has been consensus on proactive TDM testing in certain situations (after successful induction at week 14, in those where a drug holiday is contemplated and periodically during remission if the results would impact management)

**Tools for TDM:** The last years several websites appeared offering tools that can be used for interpretation of TDM results. We recommend BridgeIBD Biologic-Therapy-Optimizer. This algorithm is based on the publication of Papamichael et. al.<sup>6</sup>

**Biologicals TDM:** Although most of the TDM articles refer to anti-TNF $\alpha$  like infliximab and adalimumab, we expect that TDM for other biologicals like vedolizumab and ustekinumab will become more common in the near future.

**Costs of Biologicals:** The costs of biologicals are rather high, although since the patents of adalimumab and infliximab have expired we will see more (cheaper) biosimilars entering the clinical market.

**Conclusion:** A Panel of IBD experts has agreed on the appropriateness of performing at least 1 TDM during the first year of maintenance anti-TNF therapy.<sup>5</sup>

NORDRUM trial (A) examined proactive TDM during infliximab induction and found it did not significantly improve remission rates over 30 weeks.<sup>7</sup>

NORDRUM trial (B) concludes that TDM for maintenance infliximab better sustains control of multiple immune-mediated inflammatory diseases than standard therapy.<sup>8</sup>