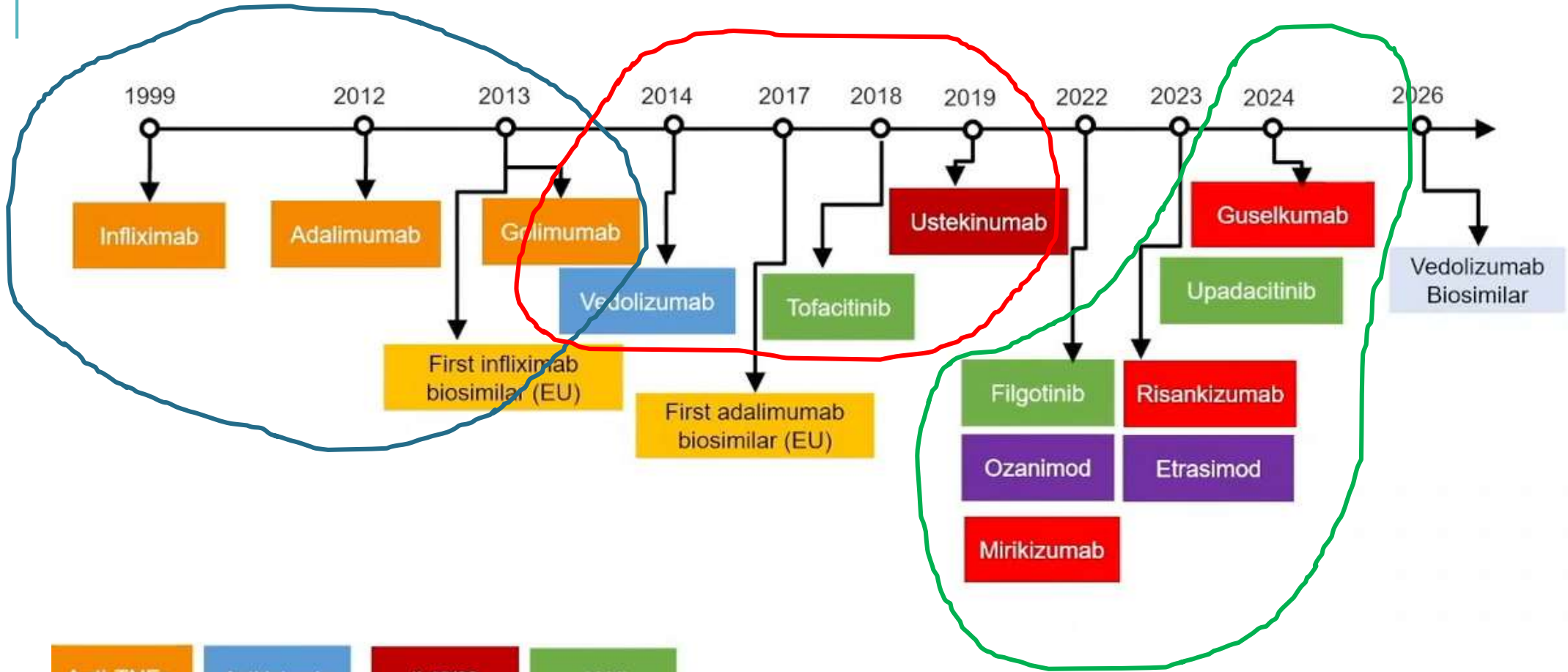


# ÚJDONSÁGOK AZ IBD TERÁPIÁJÁBAN

Dr. Farkas Klaudia  
 Szegedi Tudományegyetem Szent-  
 Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
 Belgyógyászati Klinika  
 Gasztroenterológiai Osztály

# AZ IBD BIOLÓGIAI KEZELÉSÉNEK EVOLÚCIÓJA



Anti-TNFs	Anti-integrin	IL12/23	JAKi
Biosimilars aTNFs	Biosimilars Vedolizumab	IL23	S1P

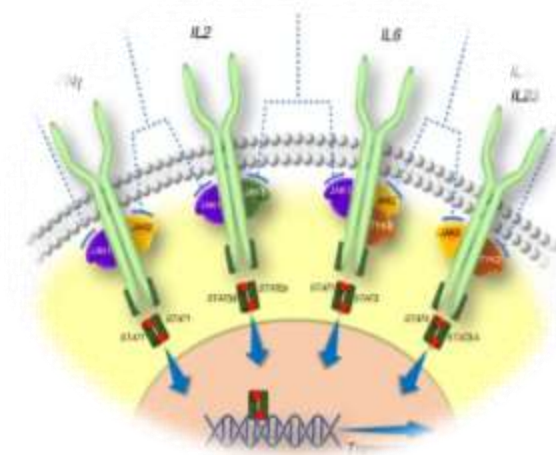
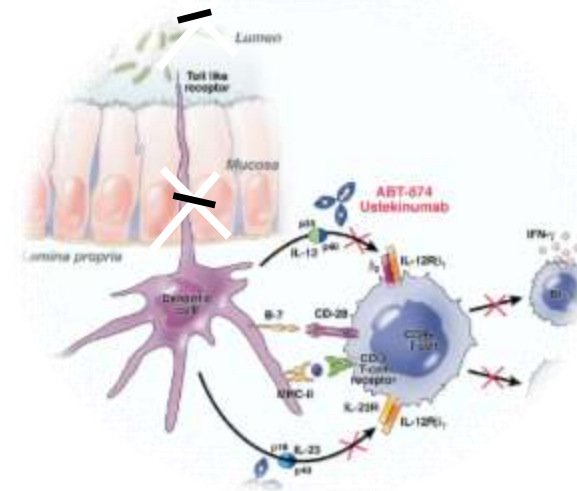
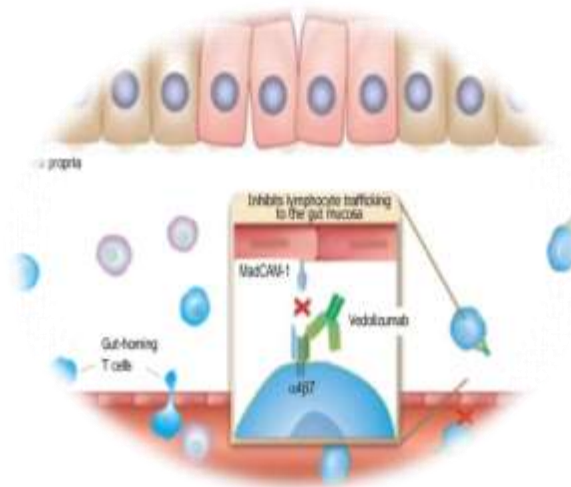
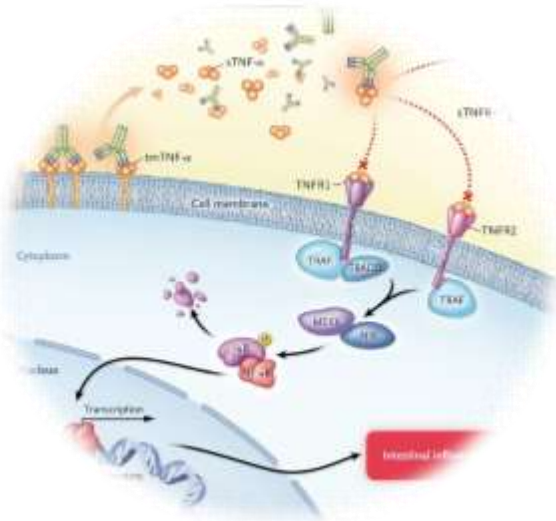
# A JELENLEG ELÉRHETŐ BIOLÓGIAI ÉS KIS MOLEKULA TERÁPIÁS CÉLPONTOK IBD-BEN

## TNF- $\alpha$ blokkolás

## $\alpha 4\beta 7$ integrin gátlás

## IL12/23 blokkolás

## JAK gátlás



*Infliximab*  
*Adalimumab*  
*Certolizumab*  
*Golimumab*

*Vedolizumab*

*Ustekinumab*

*Tofacitinib*



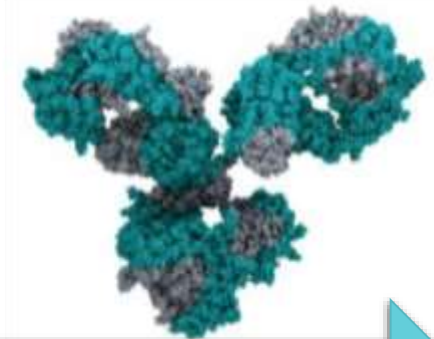
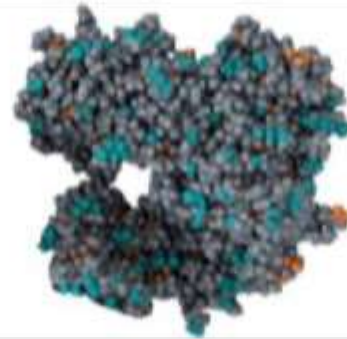
# KIS MOLEKULÁK ÉS BIOLÓGIAI SZEREK KÖZTI KÜLÖNBSÉG



Kis molekula



Biológiai molekula



Monoklonális antitest

Szerkezeti komplexitás

Kis molekulák
<1000
Kis méretű szerves vegyület
Intracelluláris
Receptor vagy enzim gátlás
Orális
Rövid
Nem antigén

Jellemzők
Tömeg (Da)
Kémiai szerkezet
Target elhelyezkedése
Mechanizmus
Alkalmazás módja
Félélet idő
Antigenitás

Biológiai szerek
>>1000
Fehérje
Extracelluláris
Semlegesítés
Parenteralis
Hosszú
Potenciálisan antigén

# MI ALAPJÁN VÁLASZTHATUNK?

Anti-TNF	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib
CD, UC	CD, UC	CD (UC)	UC
Biologikum, TNF-alfa blokkoló	Biologikum, anti-integrin	Biologikum, anti IL-12/IL-23	Kis molekula, nem-szelektív JAK gátló
Akut súlyos UC Súlyos EIM Gyorsaság Terhesség Alacsonyabb költségek	Biztonságosság idősebbekben Anamnesztikus daganat Alacsony immunogenitás	Biztonságosság Alacsony immunogenitás EIM	Gyors hatáskezdet Per os adagolás Nincs antigén hatás Alacsonyabb költség mint a biológiai szerek
Infekciók Rákrizikó (melanoma) Lymphoma Immunmoduláns th szükségessége	Lassúbb hatáskezdet Dysplasia és CRC megelőzésben szerep? Korlátozott hatékonyság EIM esetén	IBD-ben kevesebb tapasztalat Nem szelektív	Napi kétszeri adagolás Herpes zooster Thromboemboliás szövődmények? Terhesség? Szoptatás?

# SZÜKSÉG VAN TOVÁBBI TERÁPIÁS OPCIÓKRA

A betegek 65-80%-a nem kerül remisszióba

- Primer (30%) és szekunder hatástalanság (10-20%/év)
- Szteroid dependencia

A fennálló tünetek rontják a betegek életminőségét

- Táppénzen töltött napok száma stressz faktor

A kezelésekből fakadóan fokozott fertőzés rizikó

- Bakteriális, virális és gomba fertőzések miatt további kezelések

Magas műtéti és posztoperatív szövődmény arány

- 9-65% közötti a korai szövődmények aránya
- Közel 50% az 5 éven belüli hospitalizáció igénye

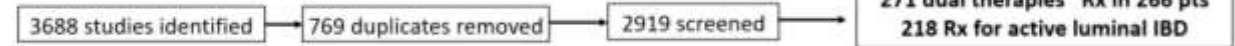
# KOMBINÁCIÓS KEZELÉSEK

A kombinációs kezelések szóba jövő formái mellyel növelhetjük a hatékonyságot

	Independent MOAs No direct anti-IBD activity when combined	High activity Overlap MOAs High Crosstalk Combined	Medium Activity Overlap Medium Crosstalk	Complementary MOAs Direct anti-IBD Activity Combined
Possible examples	Anti-TNFs when added to a thiopurine having enhanced activity due to reduced clearance and potentially less immunogenicity of anti-TNF.	Anti-TNF combined with JAKi or anti-IL12/23 or anti-IL 23	Anti-TNF or anti-IL 12/23 or anti-IL 23 combined with anti-leukocyte trafficking agents (anti-integrin or S1P agonist)	Anti-inflammatory combined with metabolomic or microbiome-based therapeutics

Biológiai szerek és kis molekulák hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata-szisztematikus összefoglaló

Inclusion: RCTs or observational studies with ≥2 cases



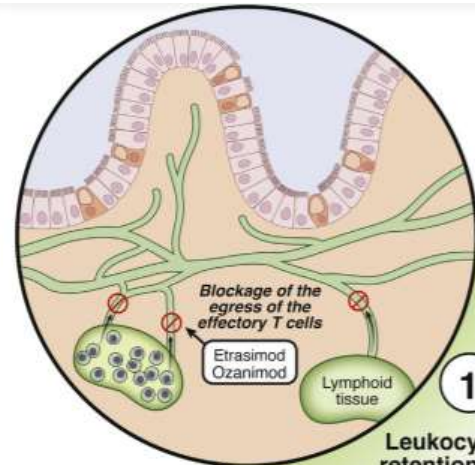
Combination therapy	Number of Studies	Number of Tx trials	Clinical remission N; ES % (95% CI)	Endoscopic remission N; ES % (95% CI)	SAE estimated incidence ES % (95% CI)
Tofacitinib + Vedolizumab	5	57	49; <b>47.8</b> (19.0-77.4)	31; <b>24.6</b> (6.4-47.6)	<b>1.0</b> (0.0-7.6)
Vedolizumab + anti-TNF	8	56	53; <b>55.1</b> (19.6-88.5)	35; <b>18.0</b> (1.6-41.8)	<b>9.6</b> (1.5-21.4)*
Natalizumab + anti-TNF	1*	52	NA	NA	<b>0.0</b> (0.0-3.3)
Vedolizumab + Ustekinumab	7	49	38; <b>47.0</b> (14.5-80.7)	20; <b>25.6</b> (4.2-53.3)	<b>12.3</b> (2.0-26.8)*
Tofacitinib + Ustekinumab	4	22	18; <b>40.4</b> (1.2-88.0)	13; <b>37.4</b> (9.5-69.4)	<b>0.0</b> (0.0-8.0)
Ustekinumab + anti-TNF	5	19	17; <b>80.0</b> (48.3-99.7)	10; <b>35.9</b> (4.2-74.6)	<b>0.0</b> (0.0-11.1)
Tofacitinib + anti-TNF	3	16	15; <b>55.7</b> (0.0-100.0)	10; <b>33.4</b> (0.0-100.0)	<b>0.0</b> (0.0-17.5)

12 observational studies, 1 RCT\*; 188 CD, 75 UC, 3 IBDU, follow up 1-17 months, 33% treatment discontinuation  
\*Predominantly related to disease burden/phenotype or enterocolic infection

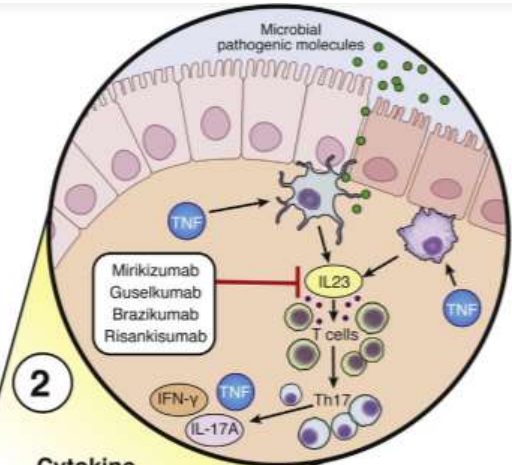
- **Conclusions**
- Heterogeneous data
  - Limited follow up
  - Similar results for sensitivity analysis in 218 patients Rx for active IBD
  - No adverse safety signals

# CÉLEGYENESBEN AZ ÚJ KÉSZÍTMÉNYEK

S1P modulátor

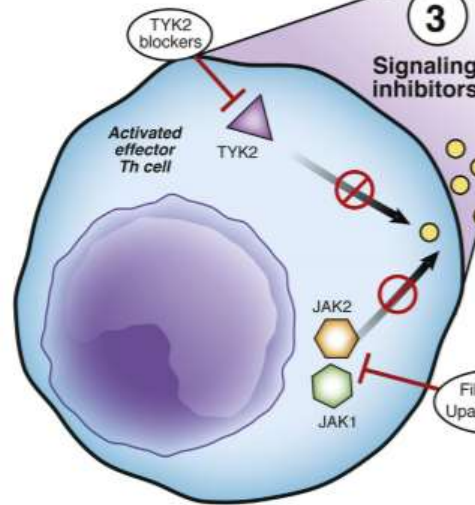


1  
Leukocyte retention in lymphoid organs

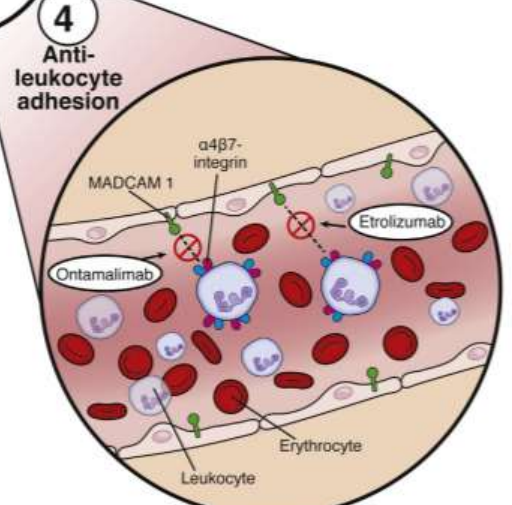


2  
Cytokine inhibitors

IL-23 blokkolás



3  
Signaling inhibitors



4  
Anti-leukocyte adhesion

Integrin blokkolás

Gyulladásos szignalizáció gátlása



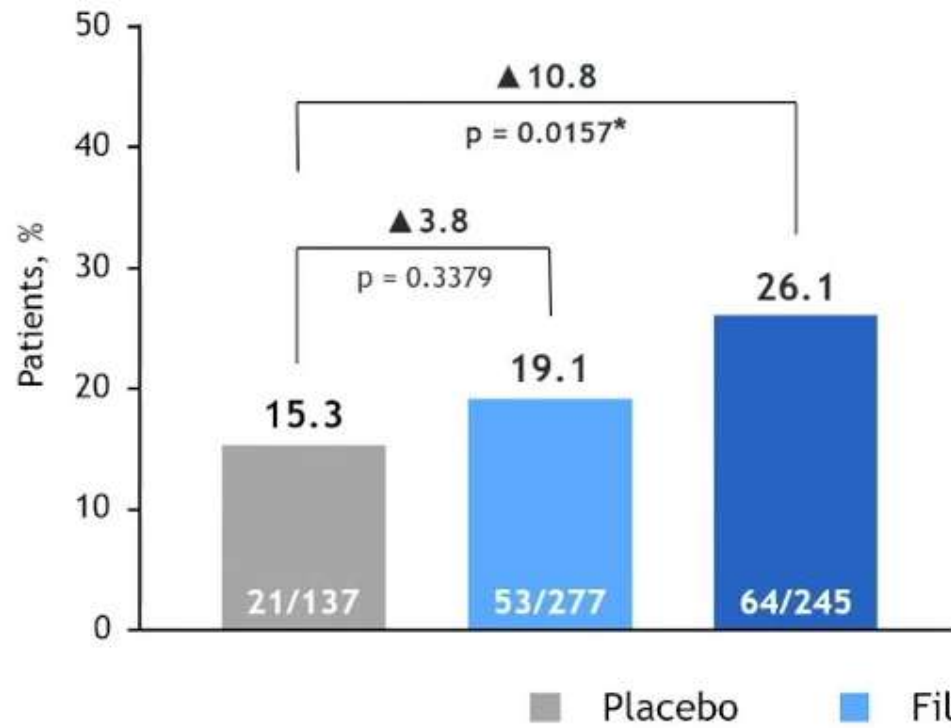
# A SZELEKTÍV JAK GÁTLÓK JOBB MELLÉKHATÁS PROFILLAL BÍRNAK?

JAK-associated receptors		Ligand	Non/pan-selective			Selective			
						JAK1		JAK1+TYK2	JAK3
			Tofacitinib	Peficitinib	TD-1473	Filgotinib	Upadacitinib	PF-06700841	PF-06651600
Type I cytokine receptor	JAK1, JAK2, TYK2	IL6, IL11, IL13, LIF, OSM	+	+	+	+	+	+	-
	JAK1, JAK3	IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21	+	+	+	+	+	+	+
	JAK2, TYK2	IL12, IL23	+	+	+	-	-	+	-
	JAK2	IL3, IL5, GM-CSF, EPO, TPO, G-CSF, GH, leptin	+	+	+	-	-	-	-
Type II cytokine receptor	JAK1, JAK2, TYK2	IL10, IL19, IL20, IL22	+	+	+	+	+	+	-
	JAK1, JAK2	IFN $\gamma$	+	+	+	+	+	+	-
	JAK1, TYK2	IFN $\alpha$ and IFN $\beta$	+	+	+	+	+	+	-

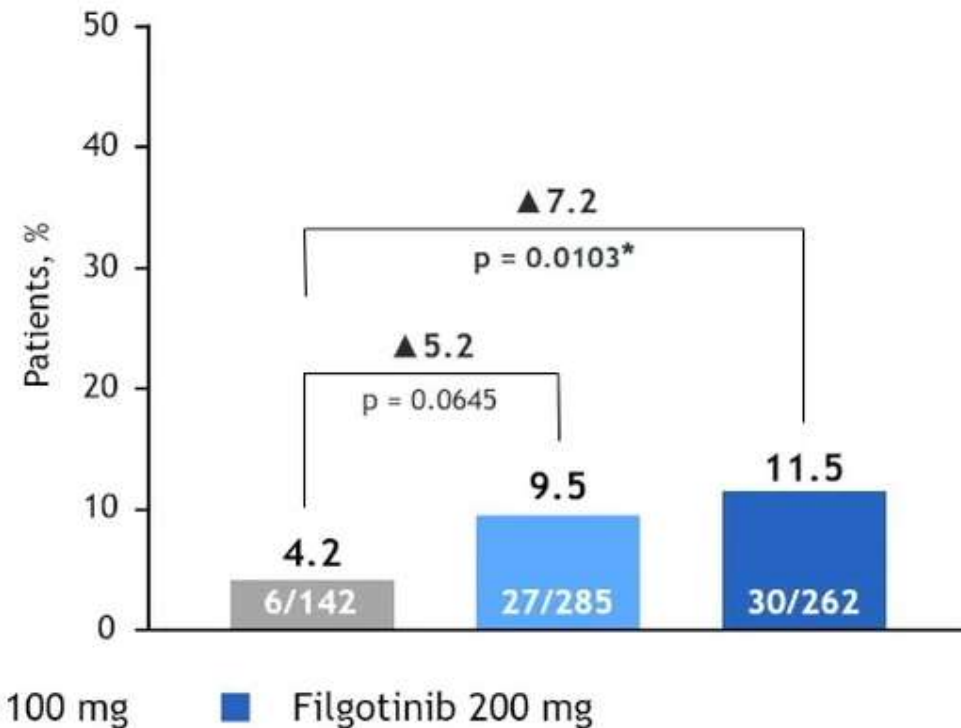
# FILGOTINIB – SELECTION VIZSGÁLAT (FÁZIS IIB/III) UC-BAN

Primer végpont: klinikai remisszió a 10. héten

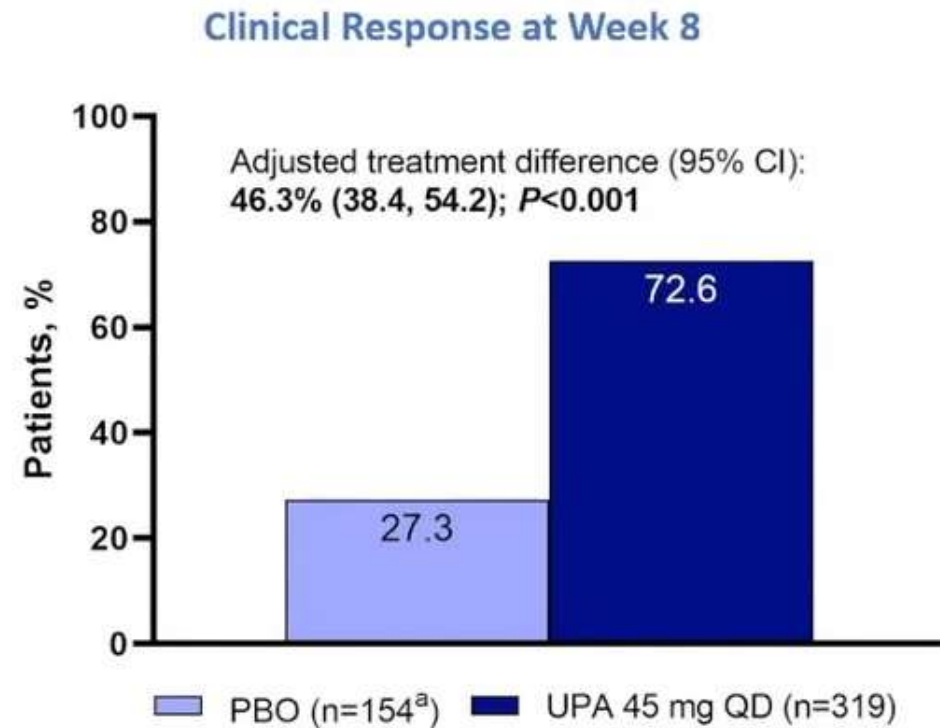
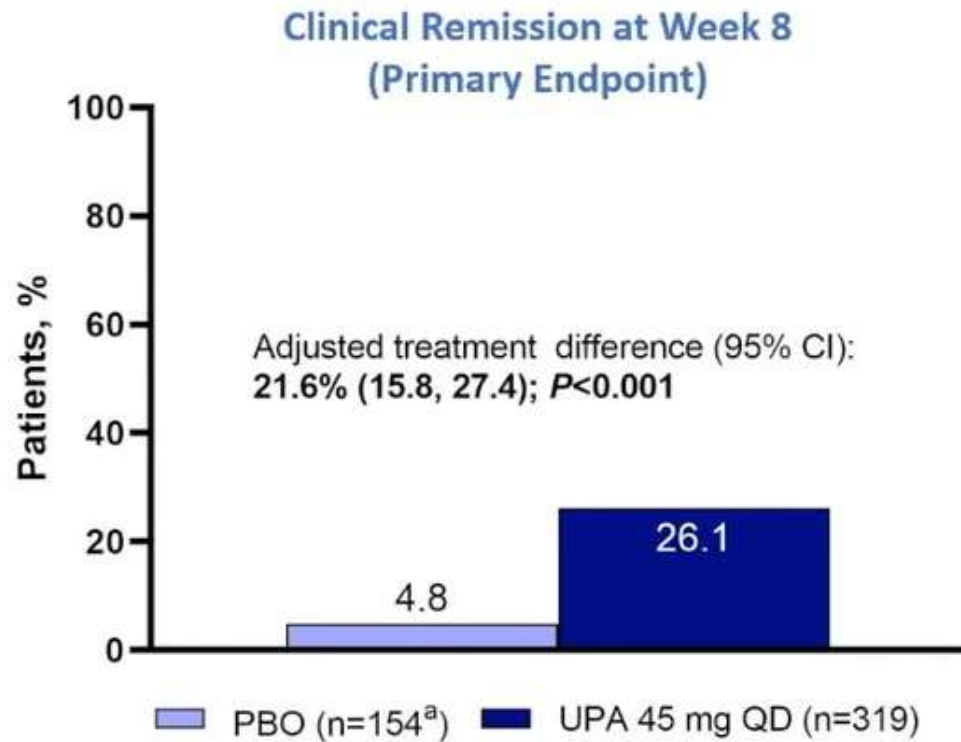
Induction Study A: Biologic naïve



Induction Study B: Biologic experienced



# UPADACITINIB – U-ACHIEVE (FÁZIS III) UC-BAN



# A SZELEKTÍV JAK GÁTLÓK BIZTONSÁGOSSÁGA

Induction	Filgotinib 100 mg		Filgotinib 200 mg		Placebo
Maintenance AE, n (%)	Placebo (n=91)	Filgotinib 100 mg (n=179)	Placebo (n=99)	Filgotinib 200 mg (n=202)	Placebo (n=93)
Any AE	60 (65.9)	108 (60.3)	59 (59.6)	135 (66.8)	57 (61.3)
SAE	7 (7.7)	8 (4.5)	0	9 (4.5)	4 (4.3)
Discontinuation due to AE	4 (4.4)	10 (5.6)	2 (2.0)	7 (3.5)	3 (3.2)
Death	0	0	0	2 (1.0)*	0
<b>AEs of interest</b>					
Infections	27 (29.7)	46 (25.7)	25 (25.3)	71 (35.1)	21 (22.6)
Serious infections	2 (2.2)	3 (1.7)	0	2 (1.0)	1 (1.1)
Herpes zoster	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0
Opportunistic infections	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0
Venous thrombosis excluding PE	0	0	0	0	2 (2.2)

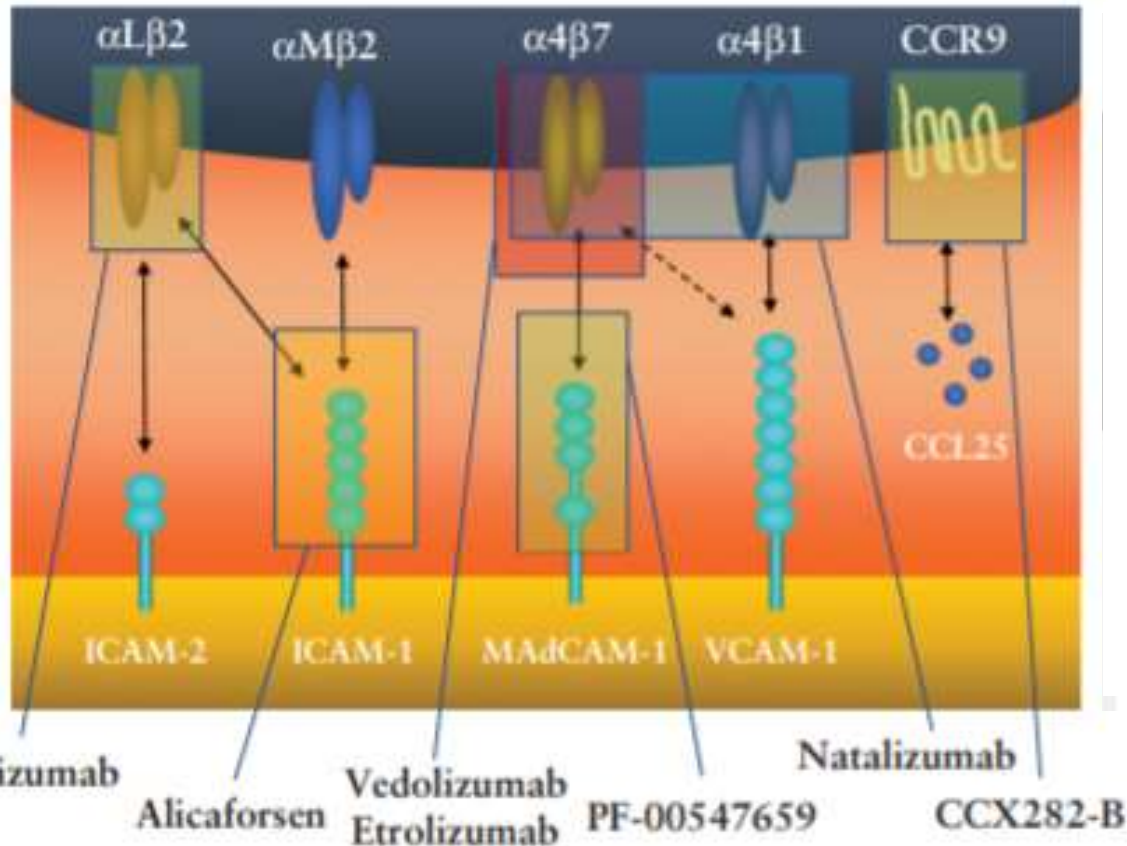
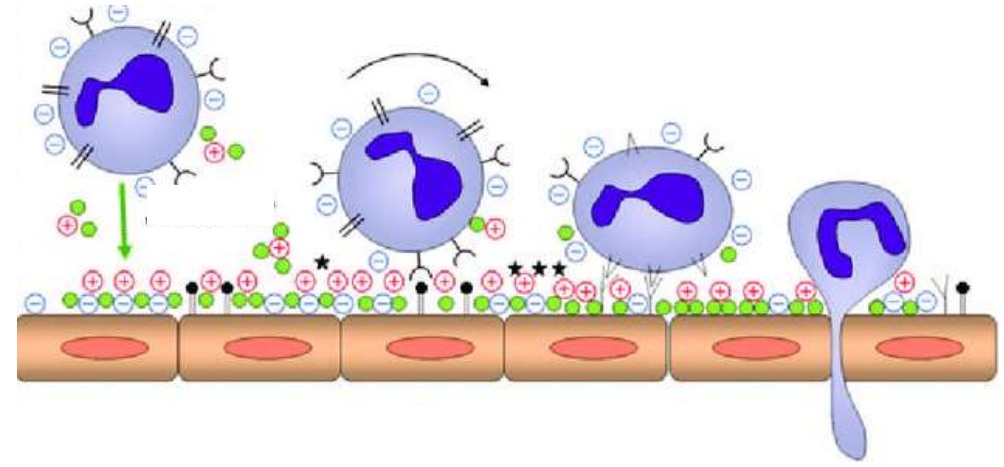
\*Two patients in the Filgotinib 200 mg group died during the maintenance period: one from asthma, and the other from left ventricular failure, both considered unrelated to Filgotinib. AE, adverse event; PE, pulmonary embolism; SAE, serious adverse event

AEs of special interest, n (%)	Placebo (n=155)	UPA 45 mg QD (n=319)
Serious infection	2 (1.3)	5 (1.6)
Hepatic disorder	6 (3.9)	9 (2.8)
Anaemia	14 (9.0)	9 (2.8)
Neutropenia	1 (0.6)	16 (5.0)
Lymphopenia	1 (0.6)	10 (3.1)
Creatine phosphokinase elevation	3 (1.9)	15 (4.7)
Opportunistic infection (excluding TB and herpes zoster)	0	1 (0.3)
Herpes zoster	0	1 (0.3)

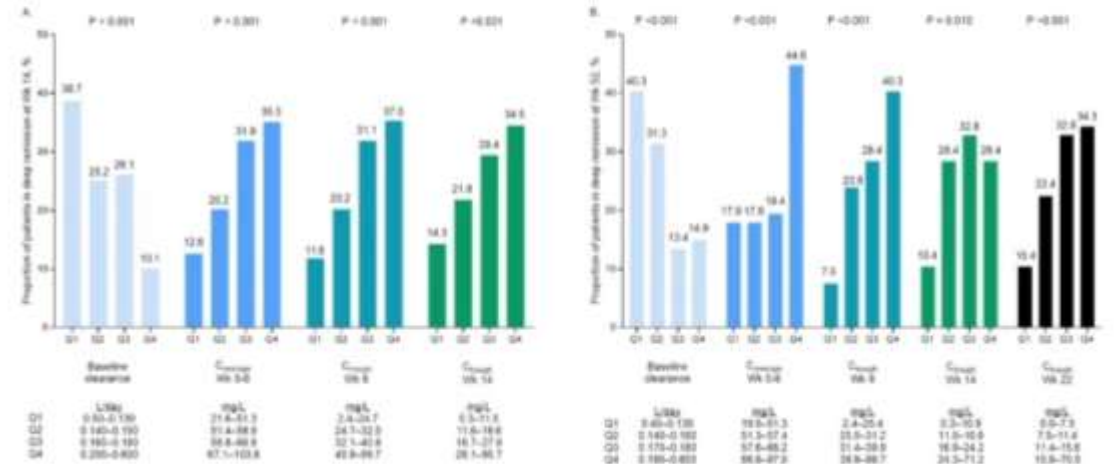
AE, adverse event; TB, tuberculosis.



# LEUKOCYTA MIGRÁCIÓ GÁTLÁS

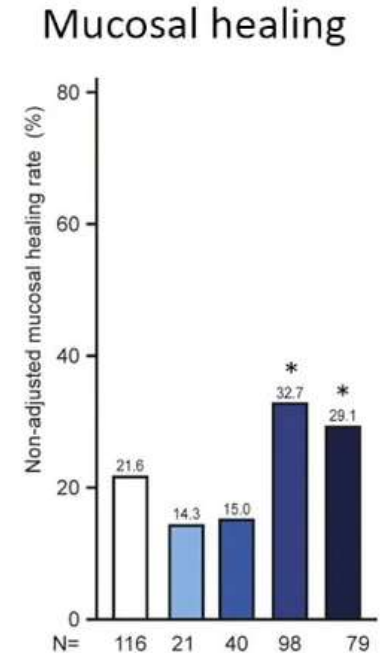
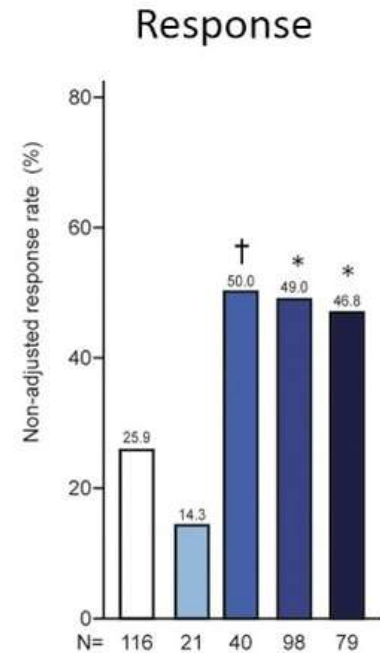
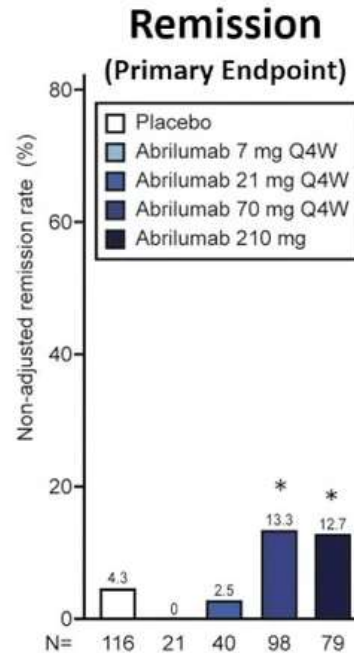


Proportion of deep remitters by quartile of vedolizumab exposure measures in UC and CD (combined) at week 14 and week 52



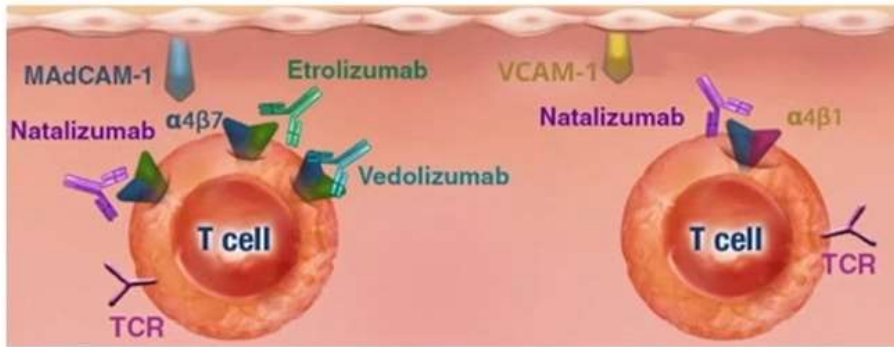
# ABRILUMAB UC REMISSZIÓ INDUKCIÓBAN

- $\alpha 4\beta 7$  elleni mAb
- CD-ben nem teljesült a primer végpont
- UC-ban szignifikánsan magasabb remissziós arány vs placebo

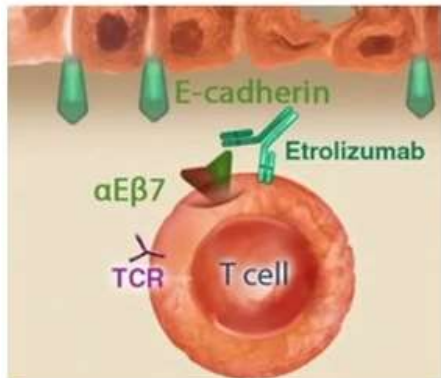


# ETROLIZUMAB

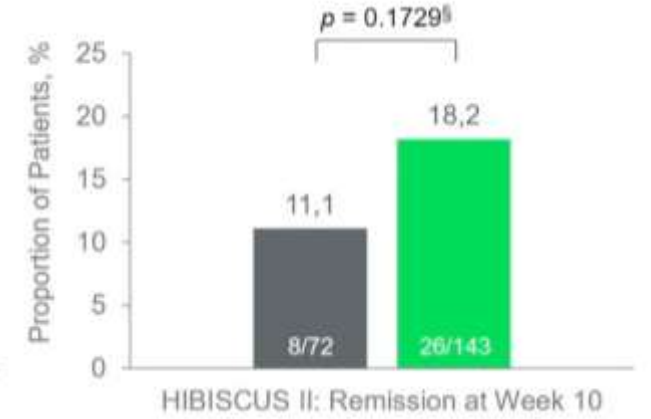
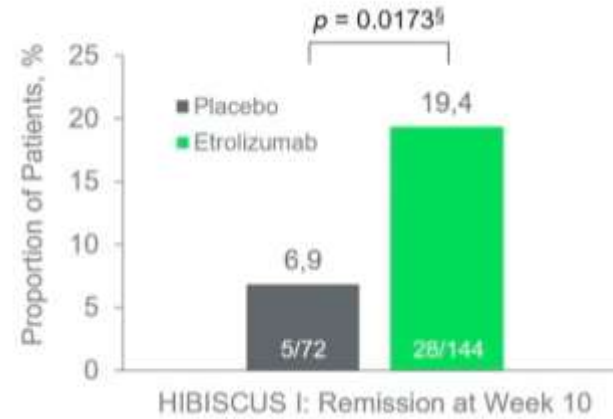
Humanizált anti- $\beta 7$



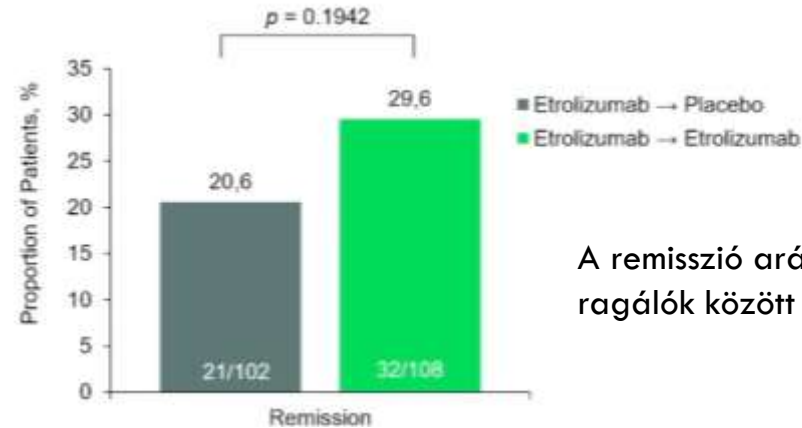
Blokkolja az  $\alpha 4\beta 7$ -et a tápcsatornai erek falán



Blokkolja az  $\alpha E\beta 7$ -et a tápcsatorna epithelsejteken



Rubin DT, Lancet Gastro Hepat, 2021

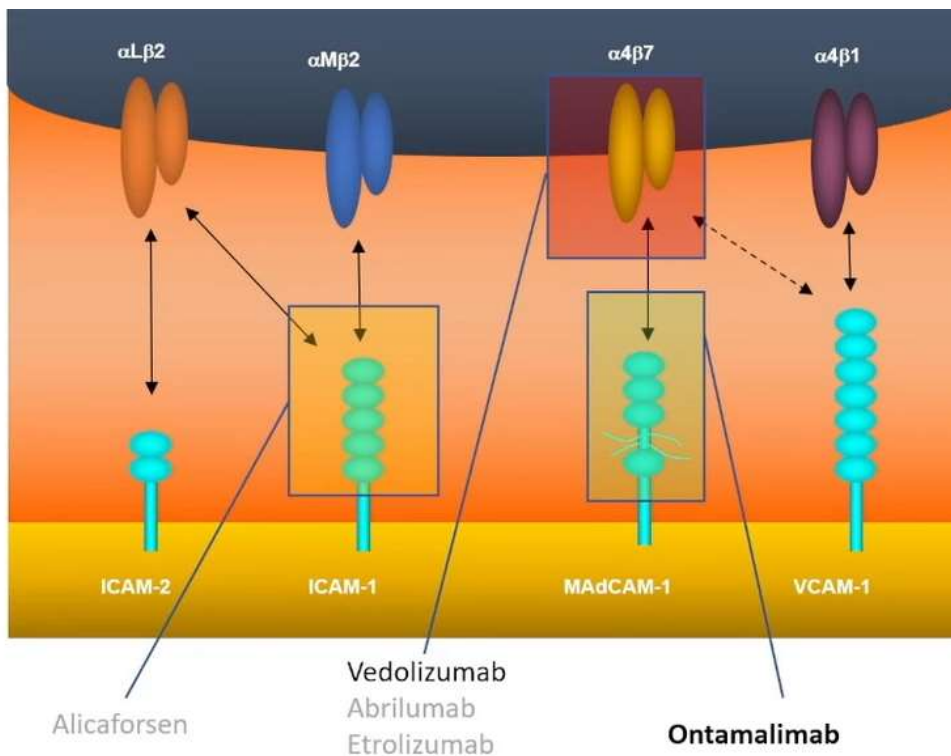


A remissió aránya a 62. héten a 10. hétre ragálók között

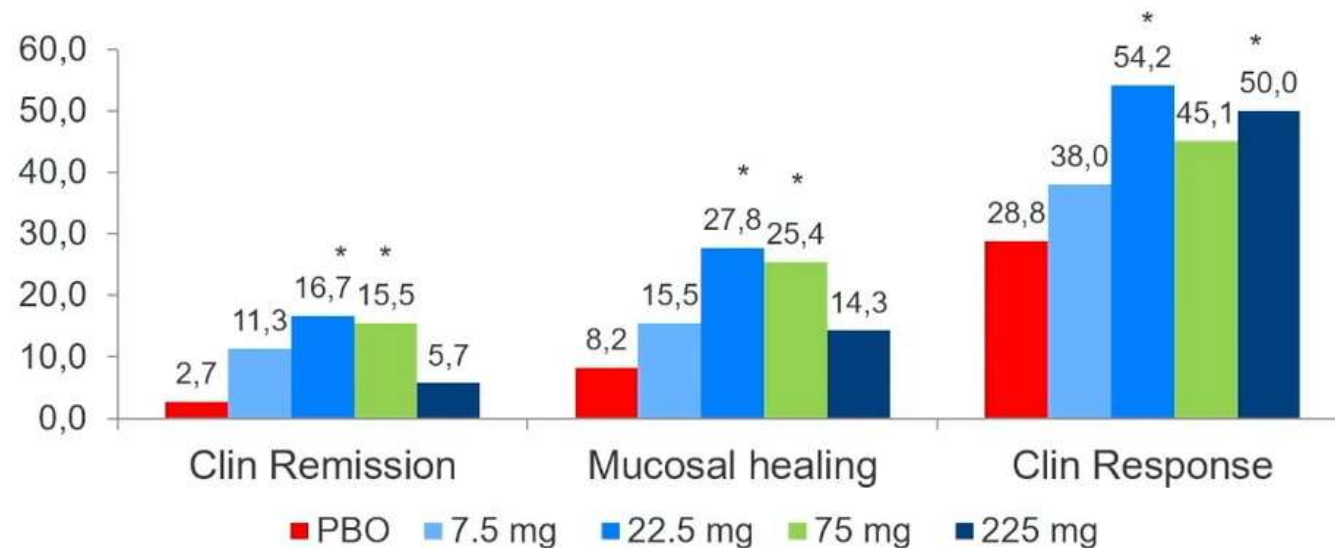
Vermeire S, Lancet Gastro Hepat, 2021

# ONTAMALIMAB – TURANDOT VIZSGÁLAT UC-BAN

Anti-MADcAM mAb, szelektíven csökkenti a lymphocyta homingot a tápcsatornában



- 357 adult, moderate-to-severe UC patients, 43% of subjects were anti-TNF naïve
- Randomized treatment groups were: placebo, 7.5 mg, 22.5 mg, 75 mg or 225 mg PF-00547659 q4 (SC injection)
- PE: Clinical Remission at week 12

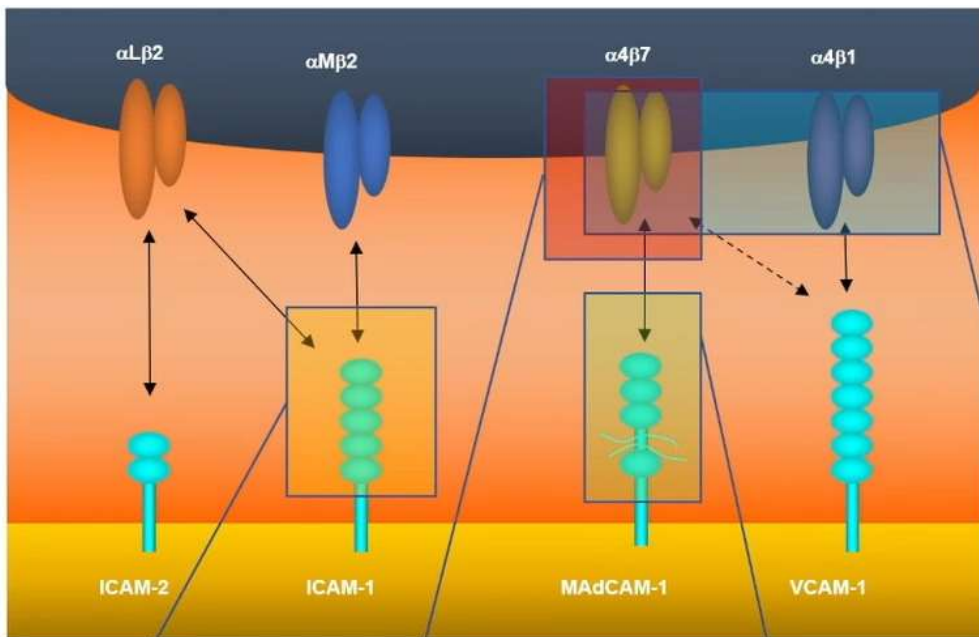




# AMJ 300, FÁZIS III UC-BAN

Első anti integrin kis molekula humán tesztelésben

A target ugyanaz, mint a natalizumab esetében



Alicaforsen

Vedolizumab  
Abrilumab  
Etrolizumab  
PGT-100  
PN-943  
MORF-057

Ontamalimab

Natalizumab  
**AJM300**

Endpoint	PBO, n (%) (n=101)	AJM300, n (%) (n=102)	Percent difference (95% CI)	P value
Clinical response (Primary endpoint)	21 (20.8)	46 (45.1)	24.3 (11.4,36.1)	<b>0.0003</b>
Clinical remission	14 (13.9)	23 (22.5)	8.7 (-2.0,19.2)	0.1089
Symptomatic remission	22 (21.8)	42 (41.2)	19.4 (6.6,31.3)	0.0029
Endoscopic improvement	27 (26.7)	56 (54.9)	28.2 (14.7,40.2)	<0.0001
Endoscopic remission	3 (3.0)	14 (13.7)	10.8 (3.1,19.0)	0.0057

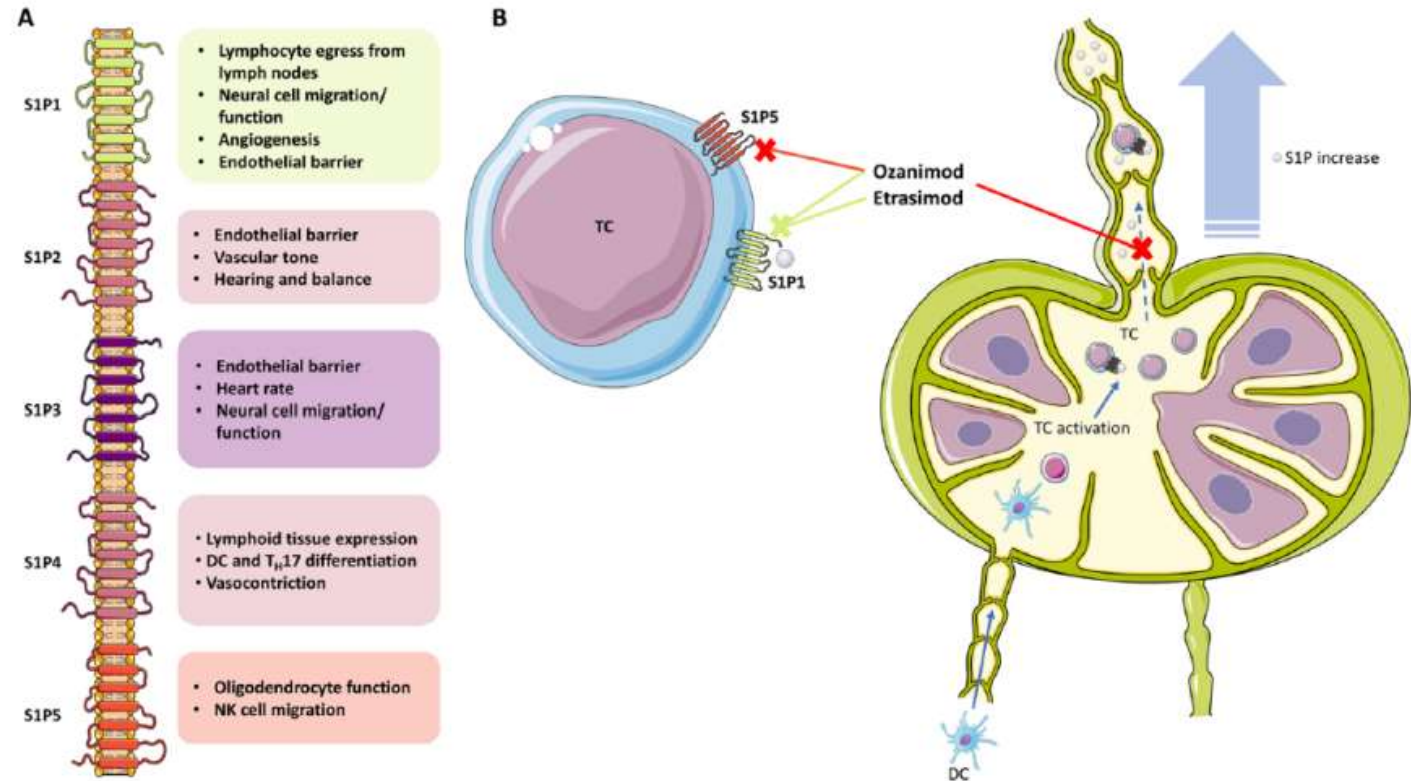
# S1P MODULÁTOR

## Ozanimod

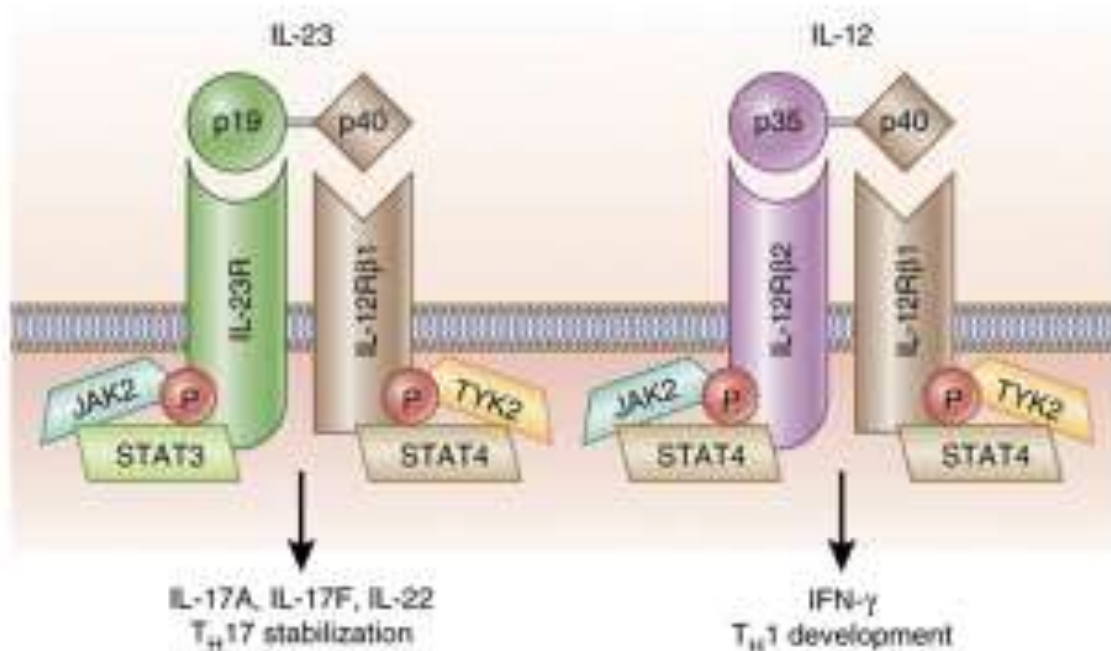
- Oralis S1P1 és S1P5 agonista
- Sclerosis multiplexben alkalmazták
- Fázis III vizsgálatok CD-ben és UC-ban zajlanak (TOUCHSTONE)
- PML rizikó nem nőtt
- AE: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, arthralgia, HT

## Etrasimod

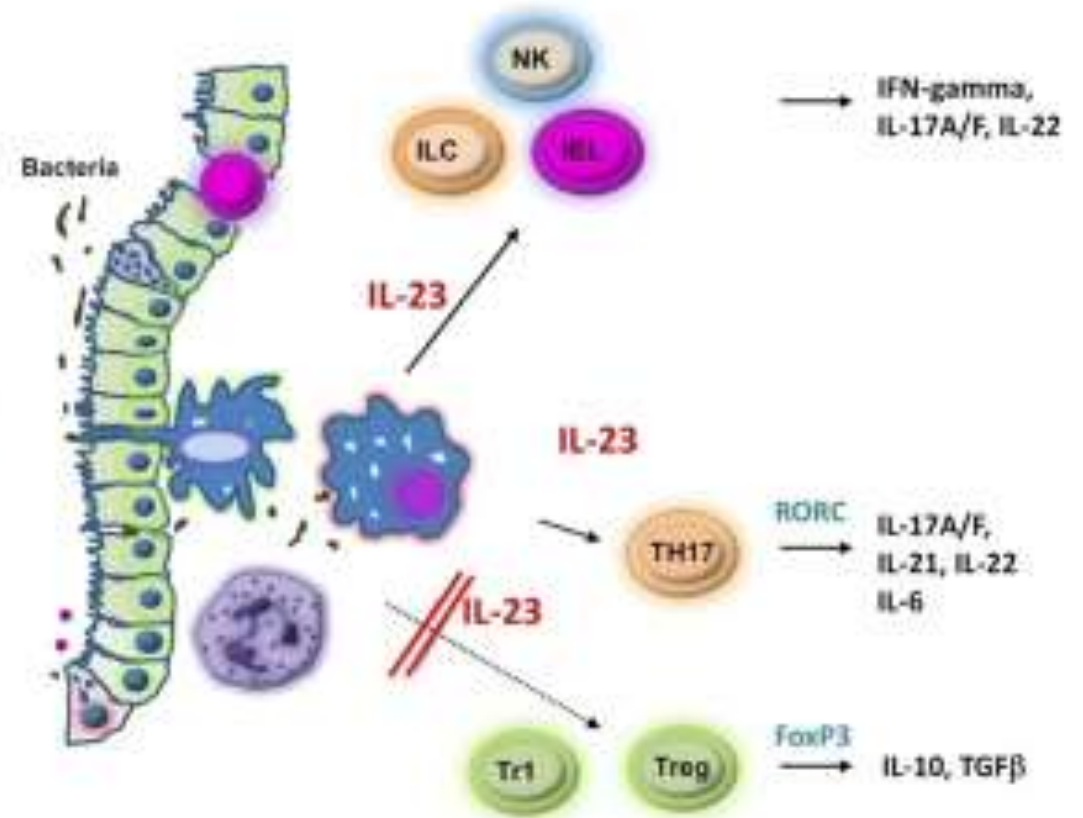
- S1P1, 4 és 5 agonista
- Fázis II CD-ben, fázis III UC-ban zajlik (OASIS)
- PML rizikó nem nőtt



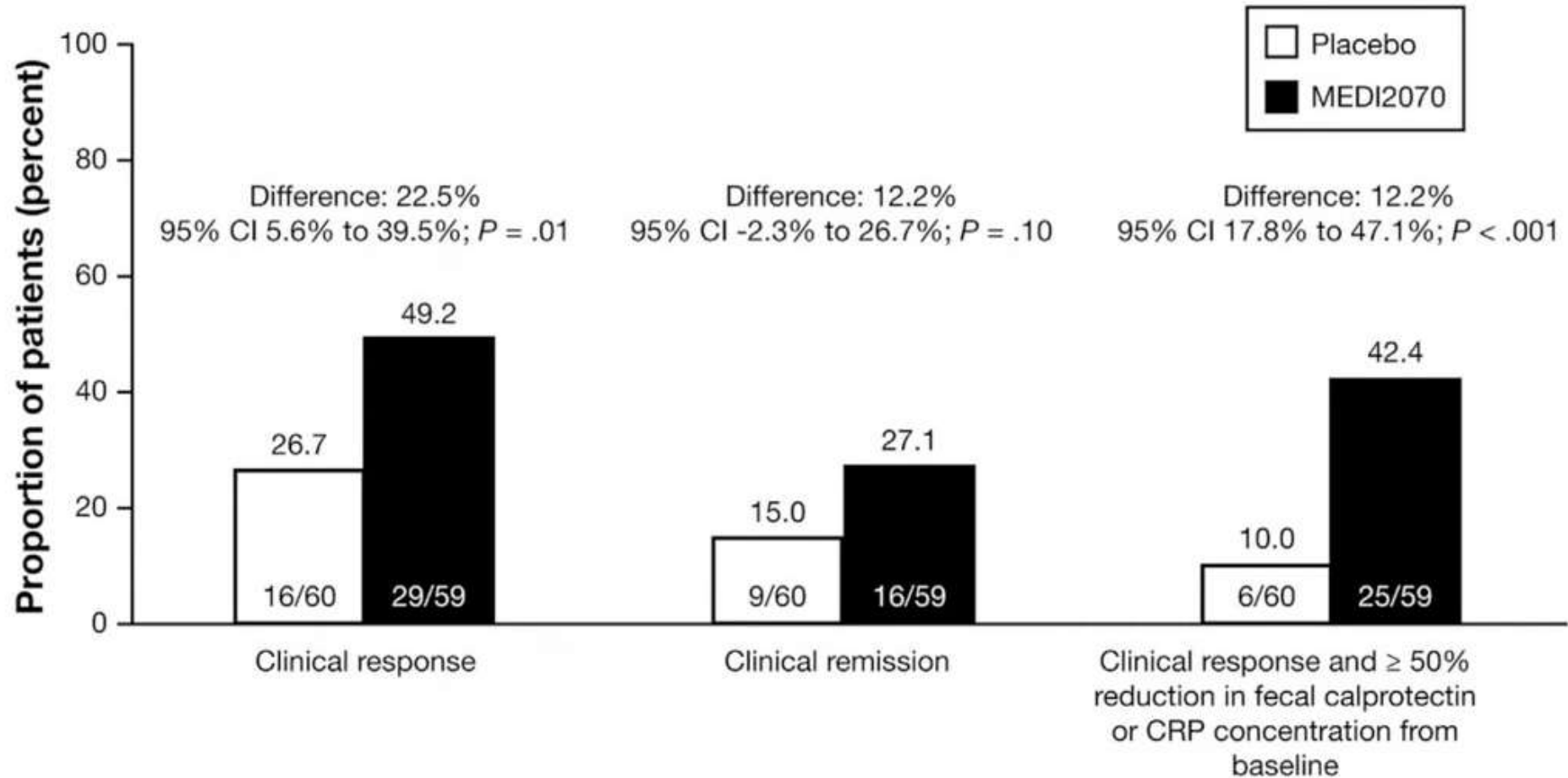
# AZ IL-12/IL-23 ÚTVONAL IBD-BEN



Neurath Cytokine Growth Factor, 2021

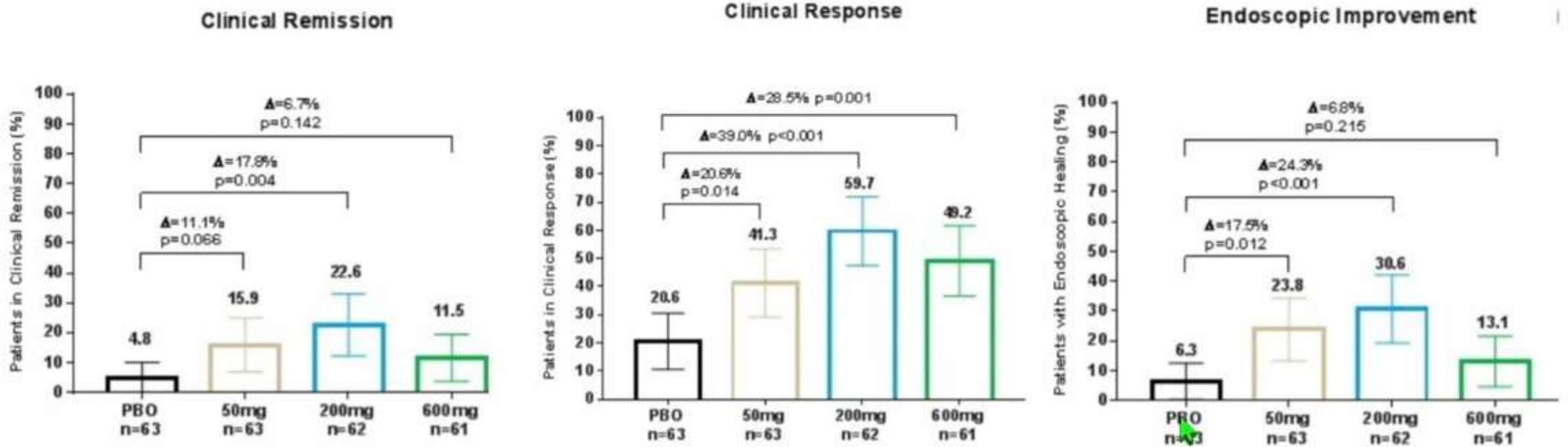


# BRAZIKUMAB (FÁZIS II, CD, 8. HÉT)



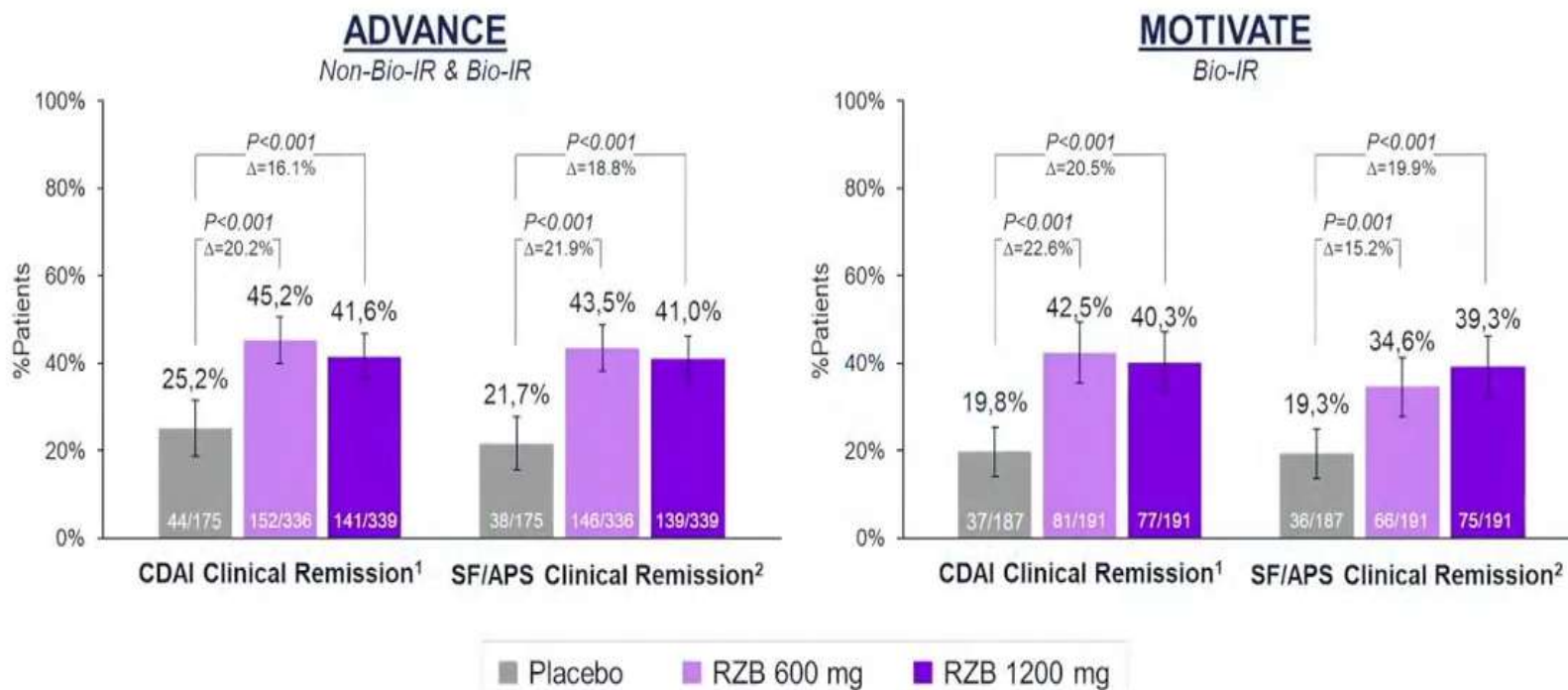


# MIRIKIZUMAB (FÁZIS II, UC, 12. HÉT)



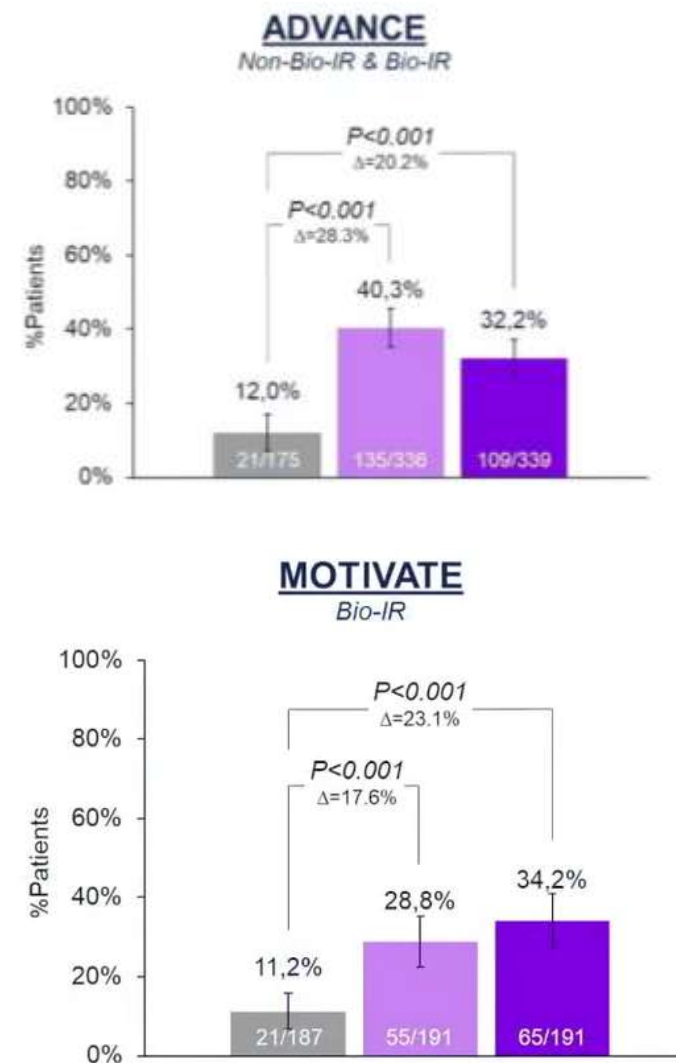
# RIZANKIZUMAB (INDUKCIÓS, FÁZIS III, CD)

Klinikai remisszió a 12. héten

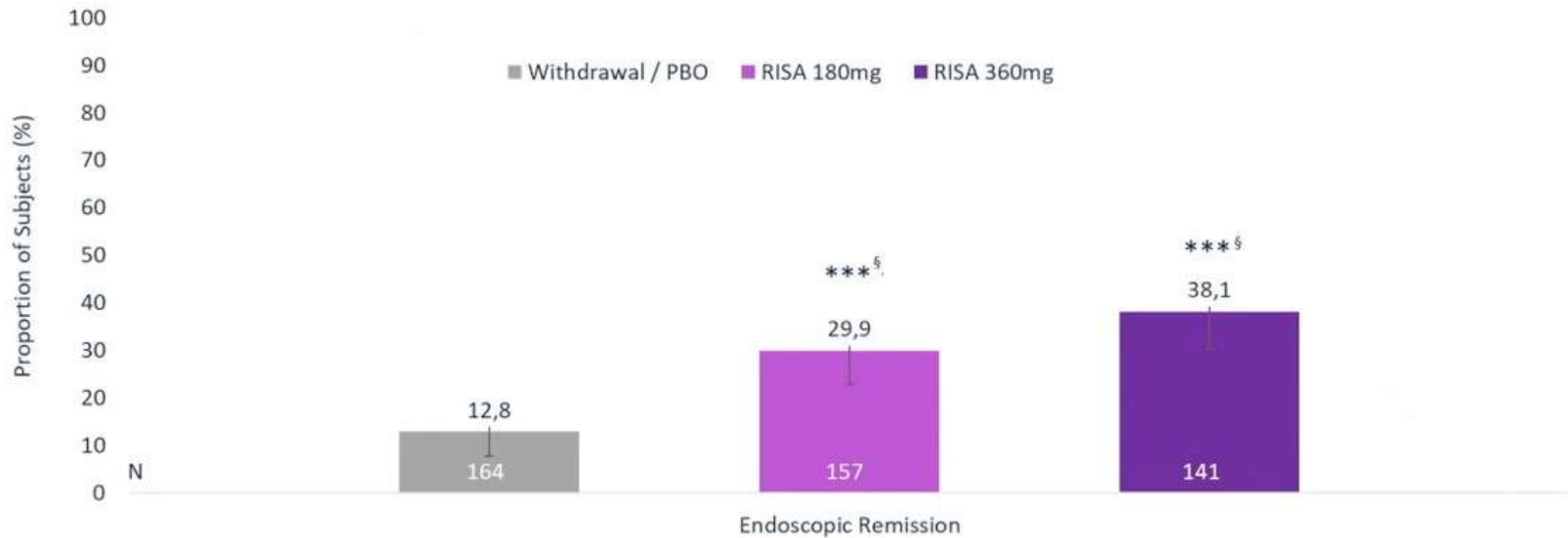


D'Haens, DDW, 2021

Endoszkópos válasz a 12. héten



# RIZANKIZUMAB (FENNTARTÓ, FÁZIS III, CD)



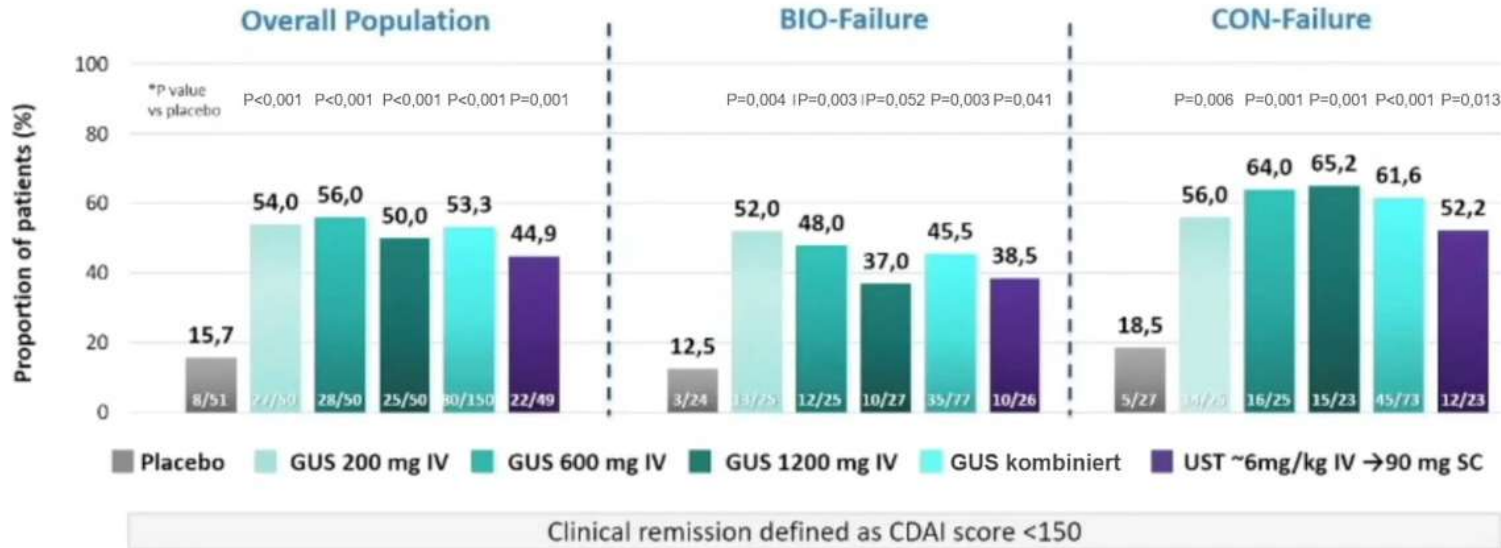
**Endoscopic Remission:**  
SES-CD  $\leq 4$  and at least a 2-point reduction versus baseline and no subscore greater than 1 in any individual variable, as scored by a central reviewer

# RIZANKIZUMAB BIZTONSÁGOSSÁG

- In FORTIFY, the most common AEs observed in the risankizumab treatment groups were exacerbation of Crohn's disease, nasopharyngitis and arthralgia

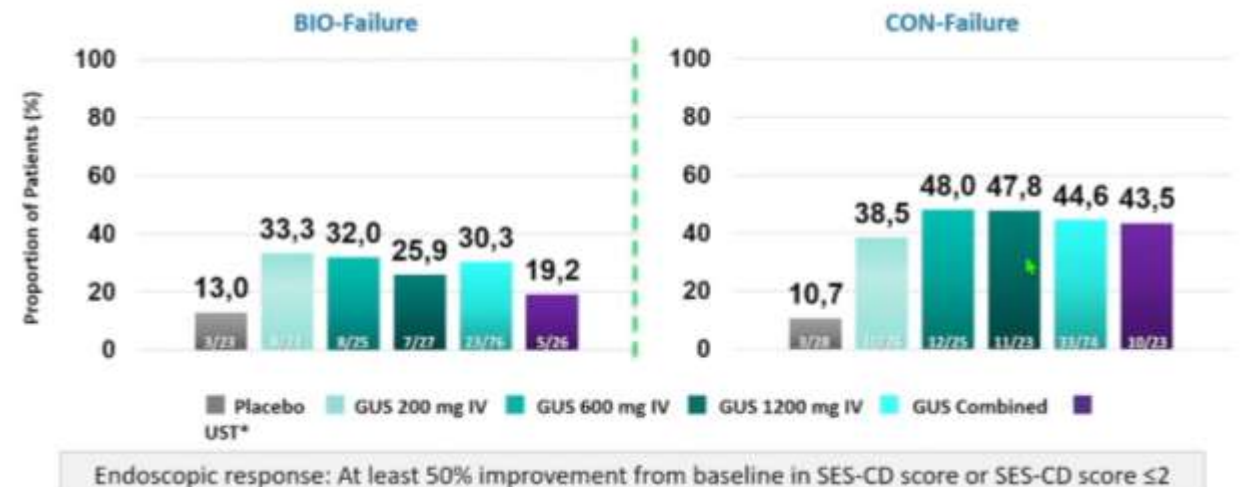
	Randomized Subjects		
	Withdrawal/Placebo (N =184) n (%)	RISA 180 mg SC (N =179) n (%)	RISA 360 mg SC (N =179) n (%)
<b>TEAE (SA1)</b>			
Serious AE (SAE)	23 (12.5)	22 (12.3)	24 (13.4)
Serious infections	7 (3.8)	5 (2.8)	8 (4.5)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.3)	3 (1.7)	6 (3.4)
Adjudicated MACE*	1 (0.5)	0	1 (0.6)
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0
Death	0	0	0

# GUSELKUMAB (INDUKCIÓS, FÁZIS II, CD)



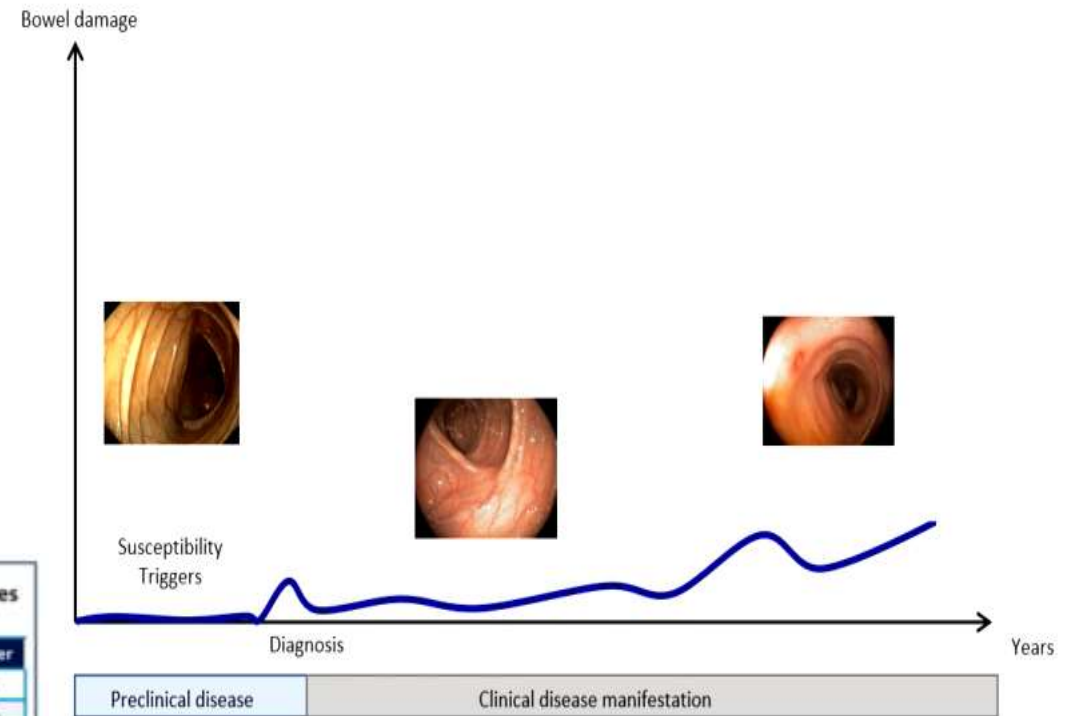
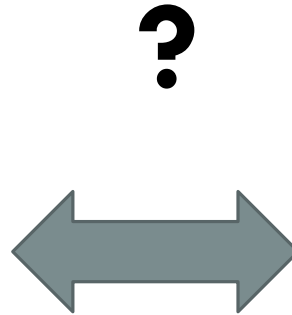
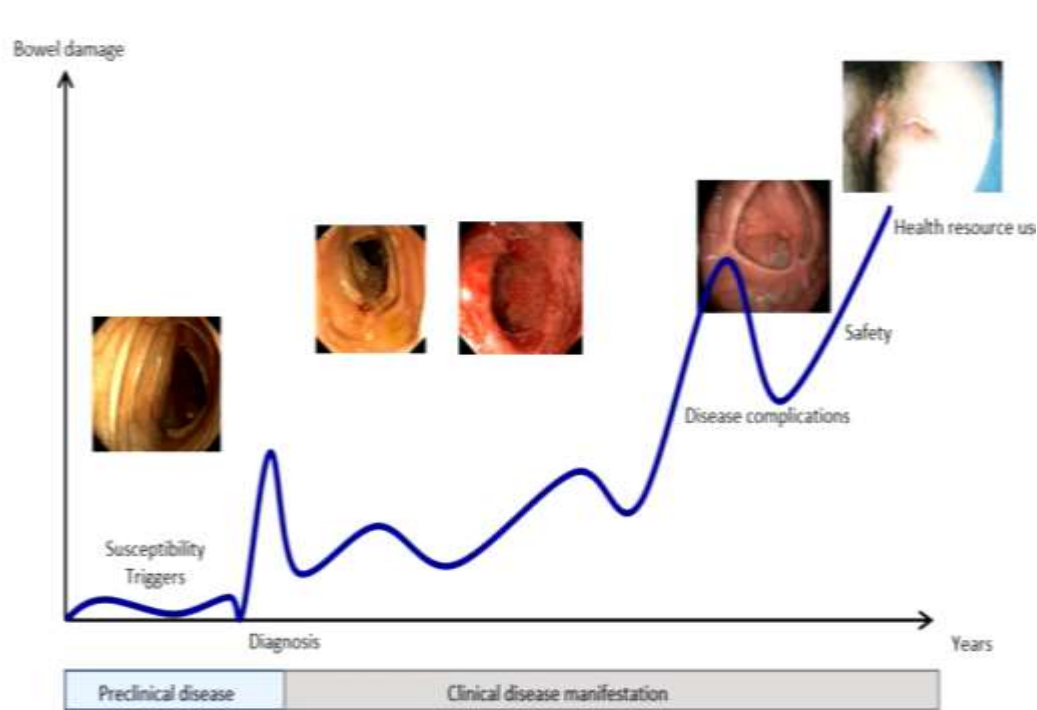
Klinikai remisszió a 12. héten

Endoszkópos válasz a 12. héten





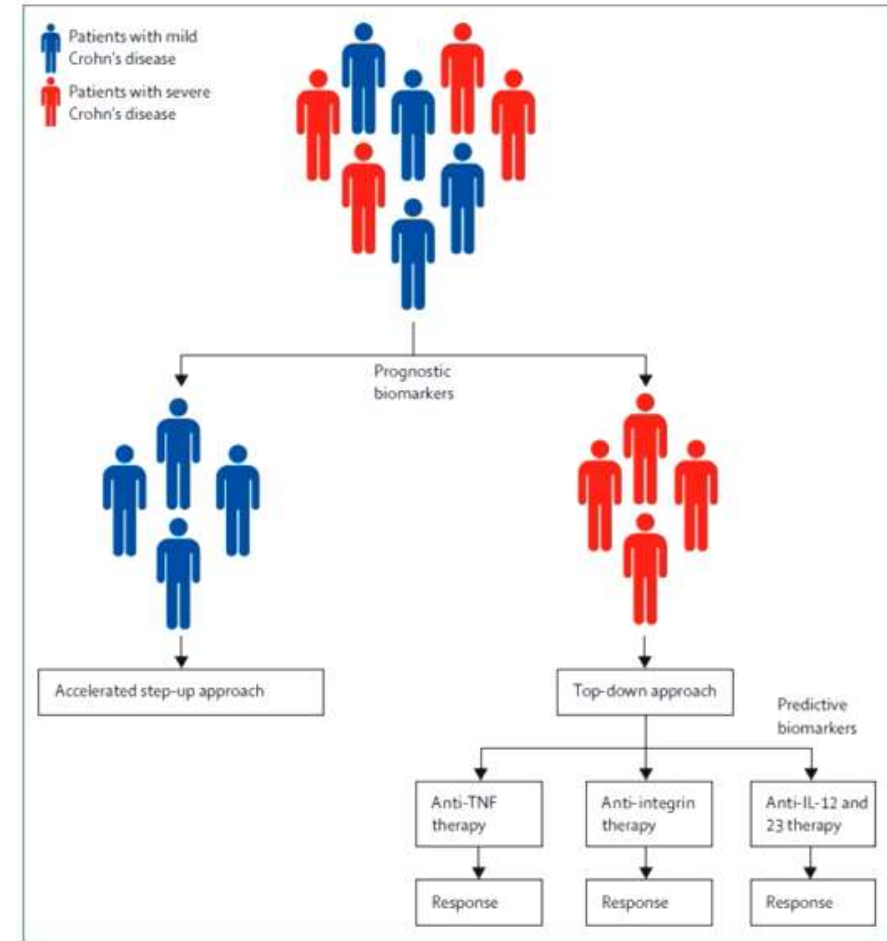
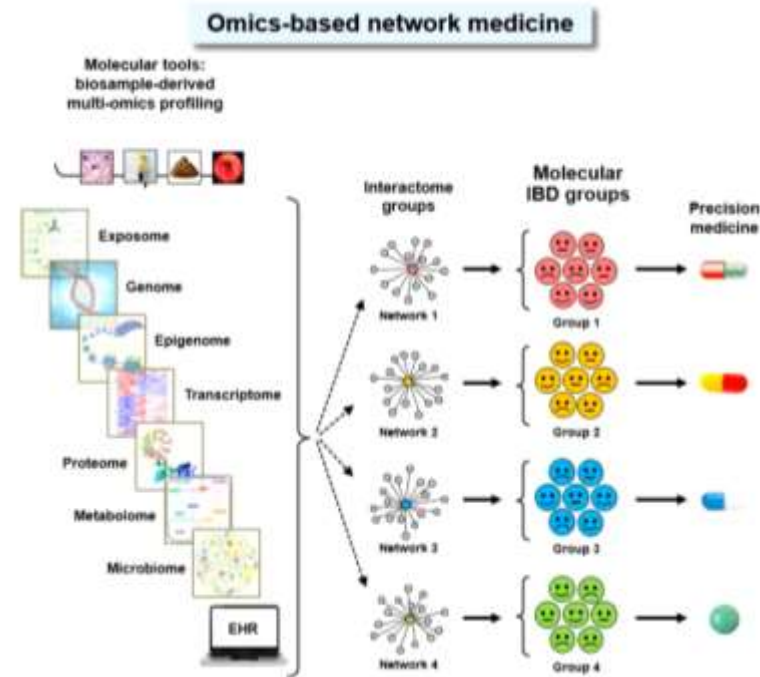
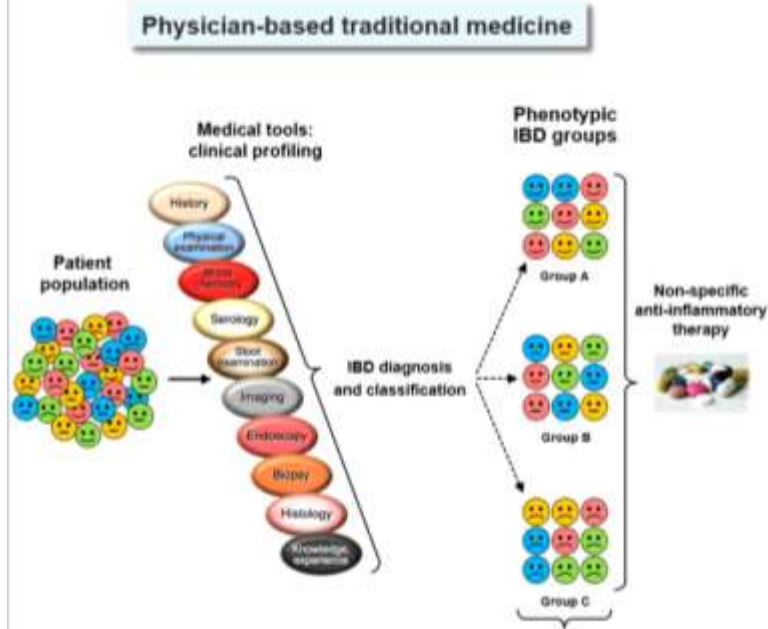
# AZ IBD EGY PROGRESSZÍV BETEGSÉG



Predictors of long-term outcomes		
	Surgery	Cancer
Age <sup>1</sup>		+/-
Disease extent <sup>2-4</sup>	+++	+++
CRP / ESR <sup>5</sup>	+	
Steroids at diagnosis <sup>2</sup>	+	
Smoking <sup>6</sup>	+ (-)	
Mucosal ulceration <sup>7,8</sup>	++	++

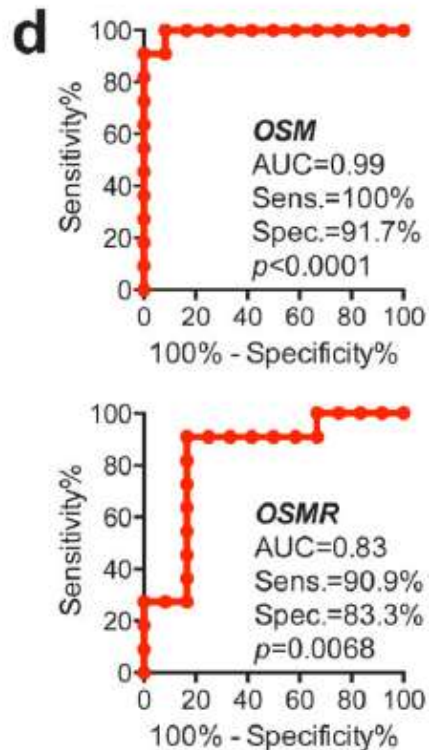
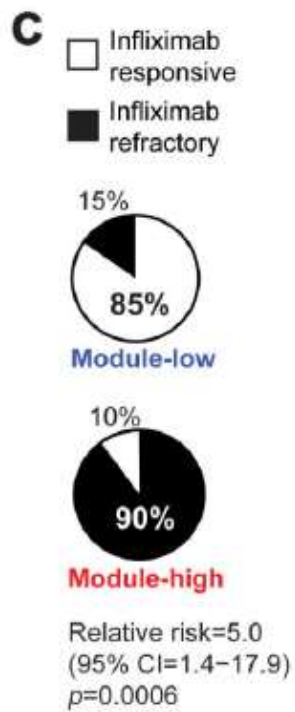
<sup>1</sup> Chazotte M, et al. Gut 2010;59:Suppl 10:A36  
<sup>2</sup> Langholz S, et al. Gastroenterology 1992;103:1866-61  
<sup>3</sup> Denostre JJ, et al. N Engl J Med 1971;280:17-21  
<sup>4</sup> Ekborn A, et al. Gastroenterology 1993;104:954-60  
<sup>5</sup> Heerbeen M, et al. Gut 2008;57:1319-23  
<sup>6</sup> Danese S, Fiorini C. N Engl J Med 2011;365:733-25  
<sup>7</sup> Colombel JF, et al. Gastroenterology 2011;141:1194-1201  
<sup>8</sup> Payne Brindley L, et al. J Crohn Colitis 2011;5:477-85

# A TERÁPIA RIZIKÓ SZERINTI MEGVÁLASZTÁSA - PROGNOSTIKUS ÉS PREDIKTÍV BIOMARKEREK ALAPJÁN

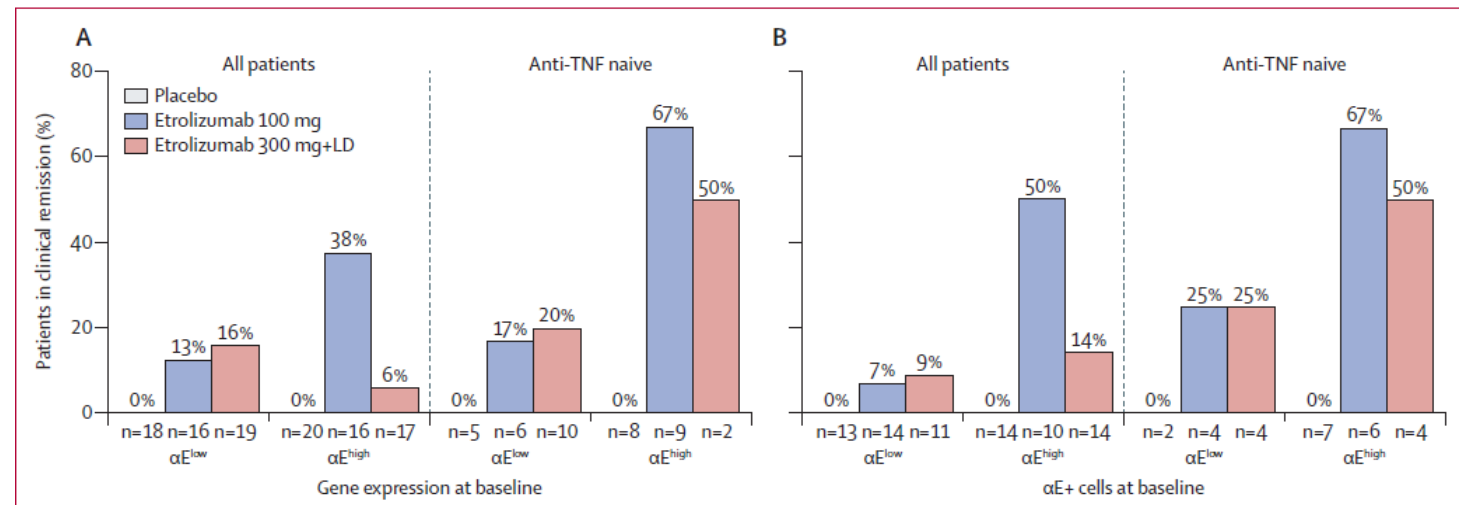


# A GYÓGYSZERES KEZELÉS OPTIMALIZÁCIÓJA – A TERÁPIÁS VÁLASZ ELŐREJELZÉSE

Alacsony Oncostatin M előrejelzi az infliximab kezelésre adott klinikai választ



A vastagbélben expresszált magas  $\alpha E$  szintek előrejelzik az etrolizumab kezelésre adott választ



# ÖSSZEFOGLALÁS

A biológiai terápia forradalmasította a kezelési stratégiákat, a terápiás célpontok szigorodtak

Az esetek nagy hányadában azonban hosszú-távon továbbra sem eredményesek

Új, hatékonyabb és biztonságosabb gyógyszerekre van szükség ahhoz, hogy megváltozhasson a betegség lefolyása a terápia refrakter betegekben

A terápiás célpontokat a különböző betegség típusokhoz kell alkalmazhatóvá tenni, a monitorozási tervnek is személyre szabottnak kell lenni

A megalapozott prognosztikai besorolás meghatározza majd a kezelési stratégiákat