



Pokroky v léčbě idiopatických střevních zánětů 2019

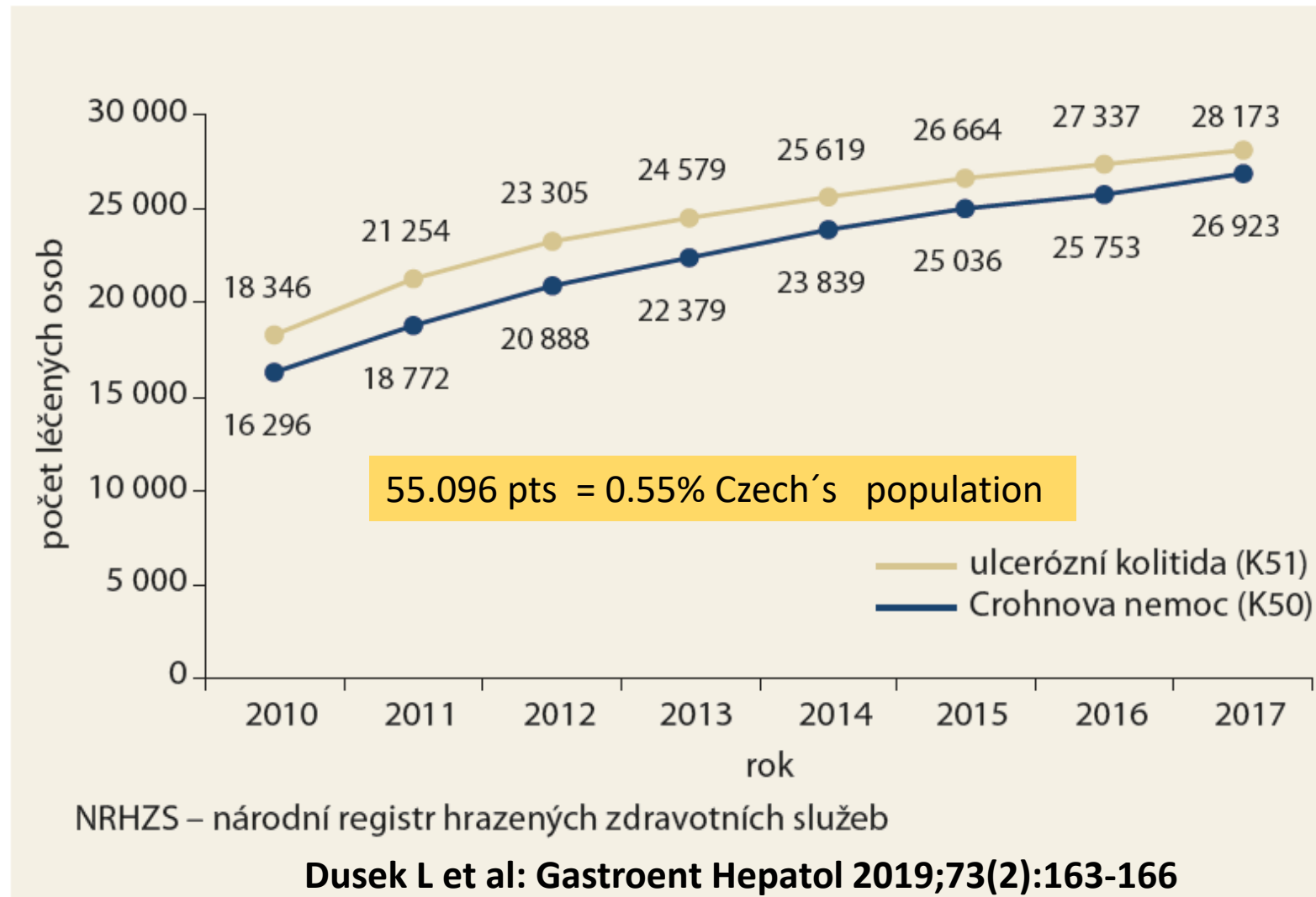
Milan Lukáš

14.ročník Svatováclavské konference

Pacienti IBD: 28.9.2019

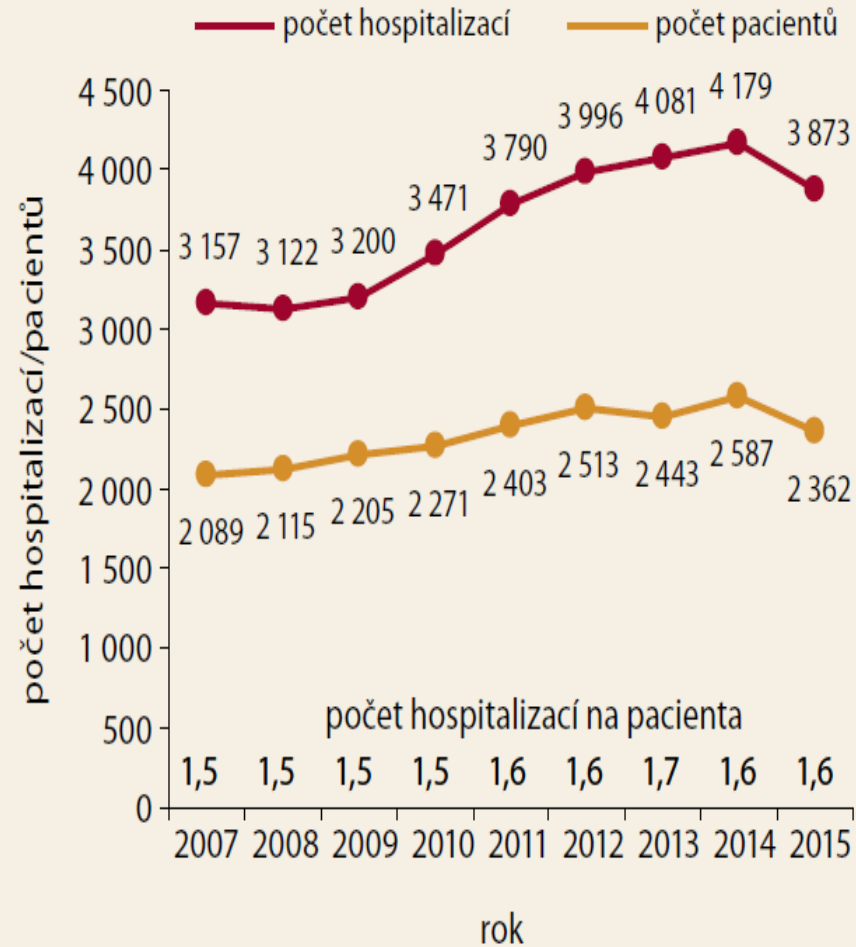
EPIDEMIOLOGIE A STATISTIKA

Number of people treated for CD /UC in course of time in Czech Republic (2010-2017)

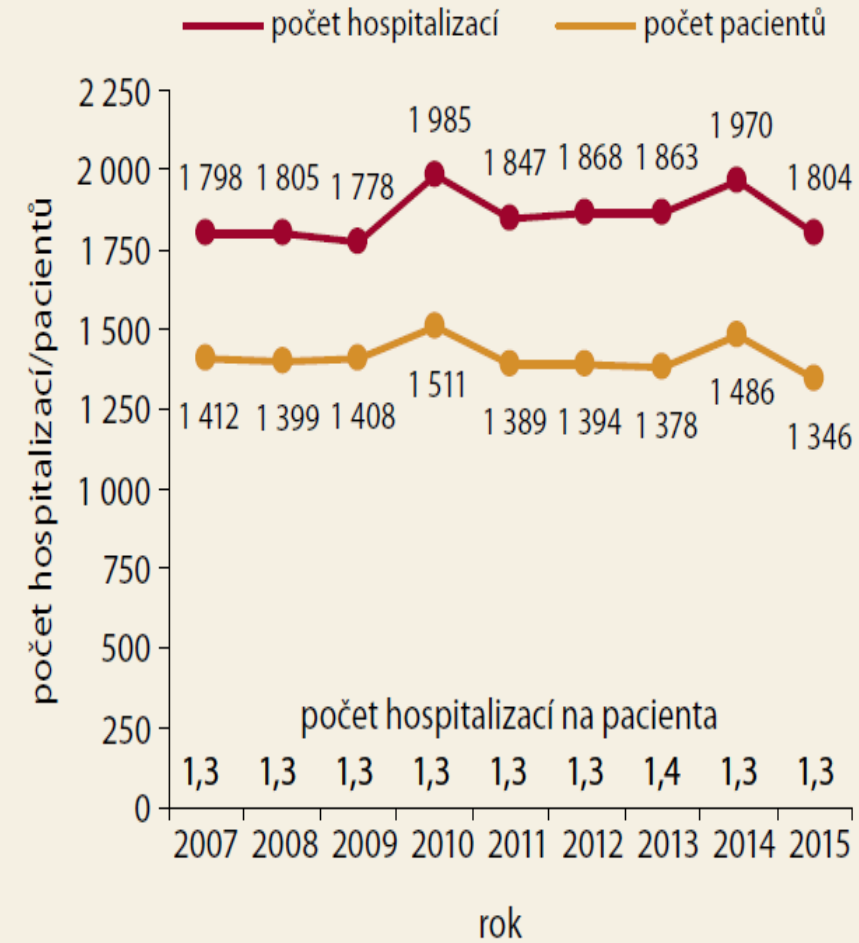


Time series of hospitalisations of pts with IBD

A Crohnova nemoc (K50)



B Ulcerózní kolitida (K51)

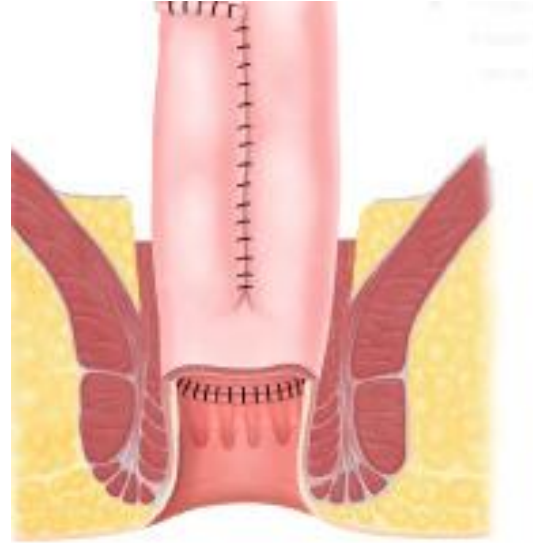
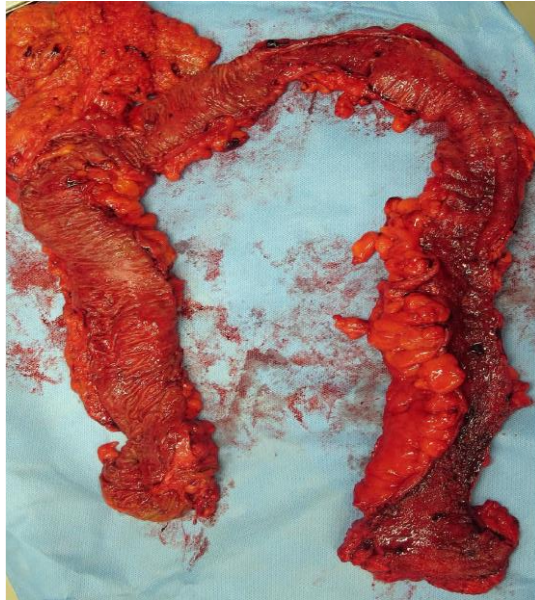


Epidemiology of IBD in the Czech population

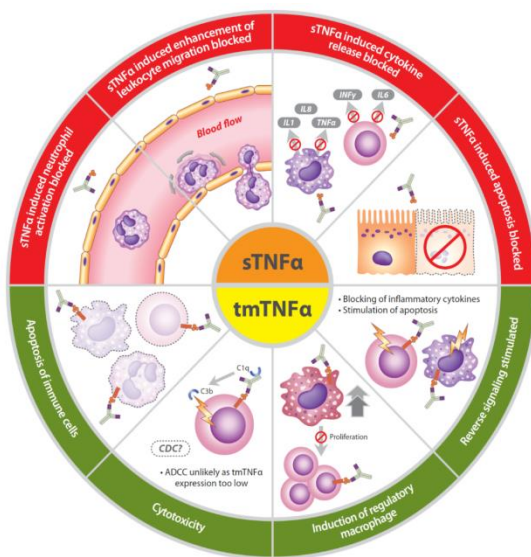
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Průměrná meziroční změna
Crohnova nemoc (K50)									
prevalence léčených	16 296	18 772	20 888	22 379	23 839	25 036	25 753	26 923	4,70 %
– na 100 000 obyvatel	154,9	178,8	198,8	212,9	226,5	237,5	243,8	254,2	4,50 %
zemřelí (libovolná příčina)	126	137	210	216	252	267	303	304	9,10 %
– na 100 000 obyvatel	1,2	1,31	2	2,06	2,39	2,53	2,87	2,87	8,80 %
zemřelí (hlavní příčina K50)	12	32	26	24	30	41	24	21	
– na 100 000 obyvatel	0,11	0,3	0,25	0,23	0,29	0,39	0,23	0,2	
hospitalizovaní pro K50	2 300	2 428	2 555	2 447	2 616	2 394	2 528	2 510	0,80 %
– na 100 000 obyvatel	21,9	23,1	24,3	23,3	24,9	22,7	23,9	23,7	0,60 %
– % hospitalizovaných (z prevalence léčených)	14,10 %	12,90 %	12,20 %	10,90 %	11,00 %	9,60 %	9,80 %	9,30 %	
Ulcerózní kolitida (K51)									
prevalence léčených	18 346	21 254	23 305	24 579	25 619	26 664	27 337	28 173	3,50 %
– na 100 000 obyvatel	174,4	202,5	221,8	233,8	243,4	252,9	258,7	266	3,30 %
zemřelí (libovolná příčina)	251	275	347	433	434	464	469	489	3,10 %
– na 100 000 obyvatel	2,39	2,62	3,3	4,12	4,12	4,4	4,44	4,62	2,90 %
zemřelí (hlavní příčina K51)	35	26	28	50	28	31	31	29	
– na 100 000 obyvatel	0,33	0,25	0,27	0,48	0,27	0,29	0,29	0,27	
hospitalizovaní pro K51	1 526	1 415	1 450	1 411	1 539	1 379	1 335	1 365	– 0,6 %
– na 100 000 obyvatel	14,5	13,5	13,8	13,4	14,6	13,1	12,6	12,9	– 0,7 %
– % hospitalizovaných (z prevalence léčených)	8,30 %	6,70 %	6,20 %	5,70 %	6,00 %	5,20 %	4,90 %	4,80 %	

NOVÉ LÉKY

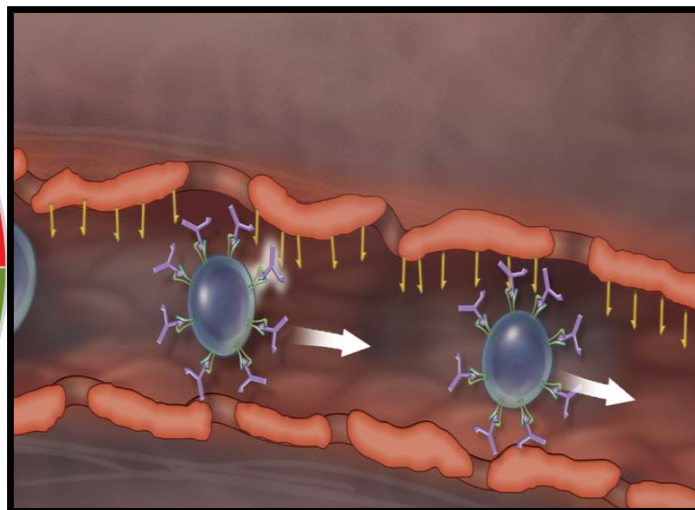
Severe intestinal damage due to uncontrolled disease course
inducing the major abdominal surgery in 15-20% pts with UC and 70-
80% pts with CD



Mechanismy účinku biologických léčiv

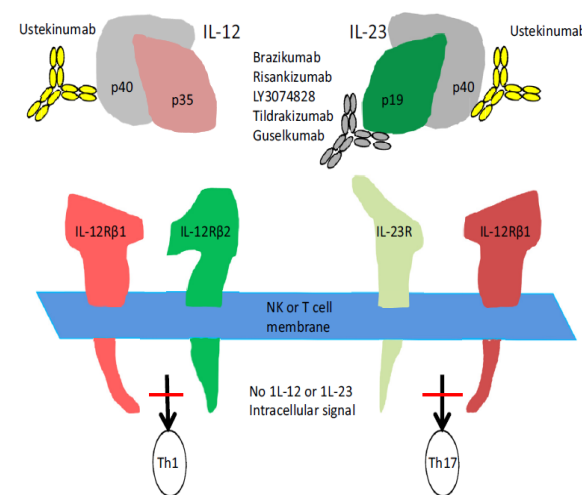


Anti-TNF
IFX/ADA/GOL



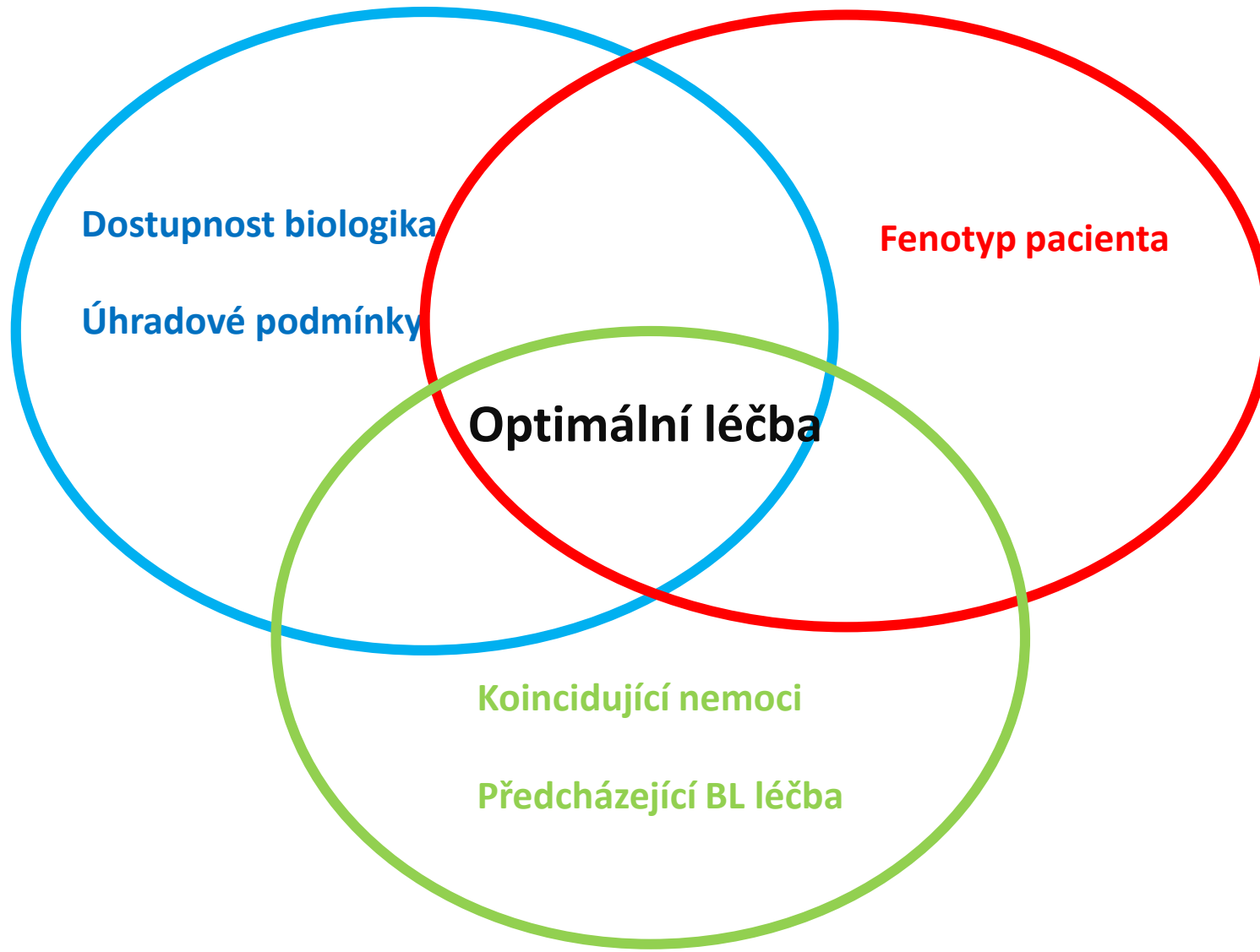
Anti-Integriny

VDZ



Anti-Interleukiny

Výběr biologické léčby u IBD pacientů

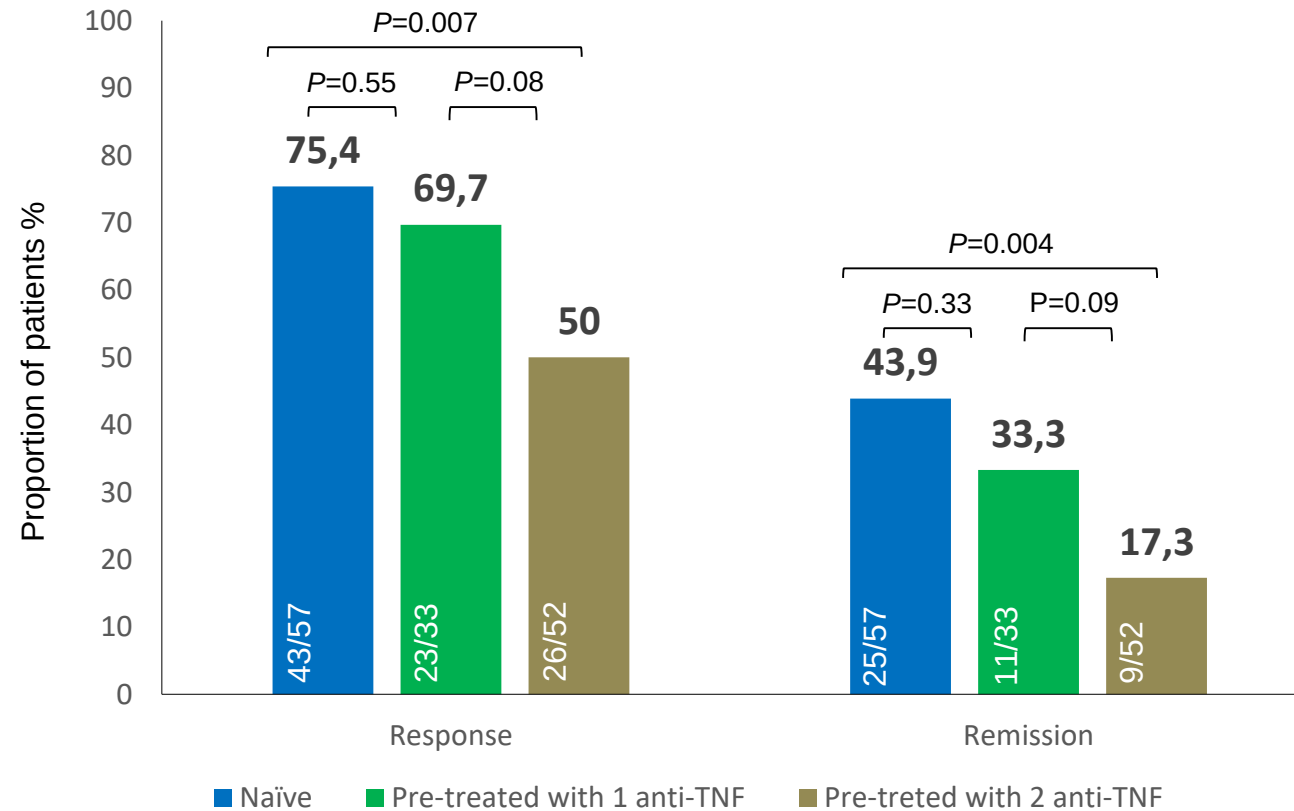


Individualizovaná („tailored“) léčba

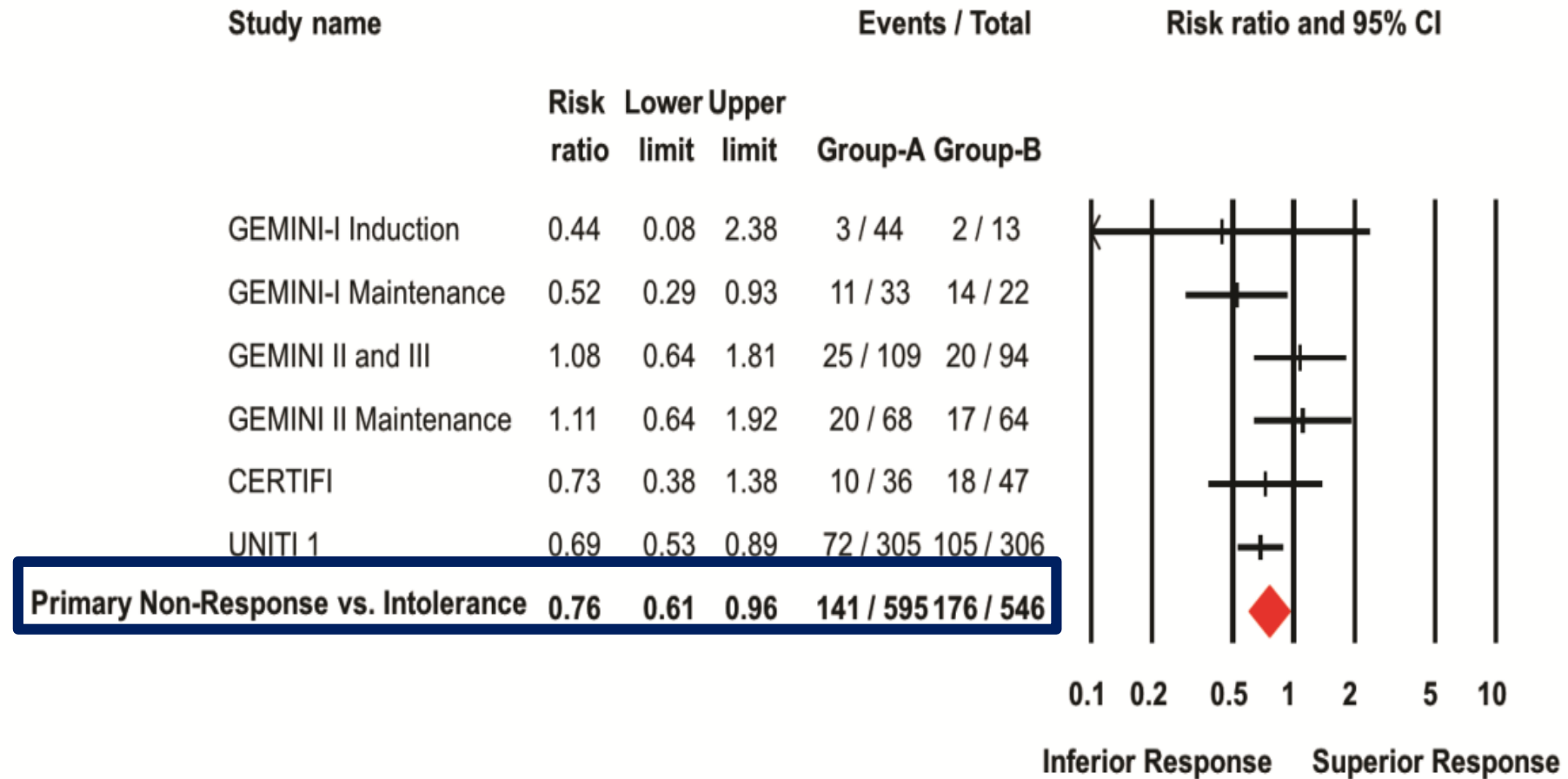
- Dlouhodobá vyšší efektivita
- Delší setrvávání na terapii
- Nižší výskyt nežádoucích účinků
- Celkově nižší náklady

První biologikum má největší šanci být nejefektivnější

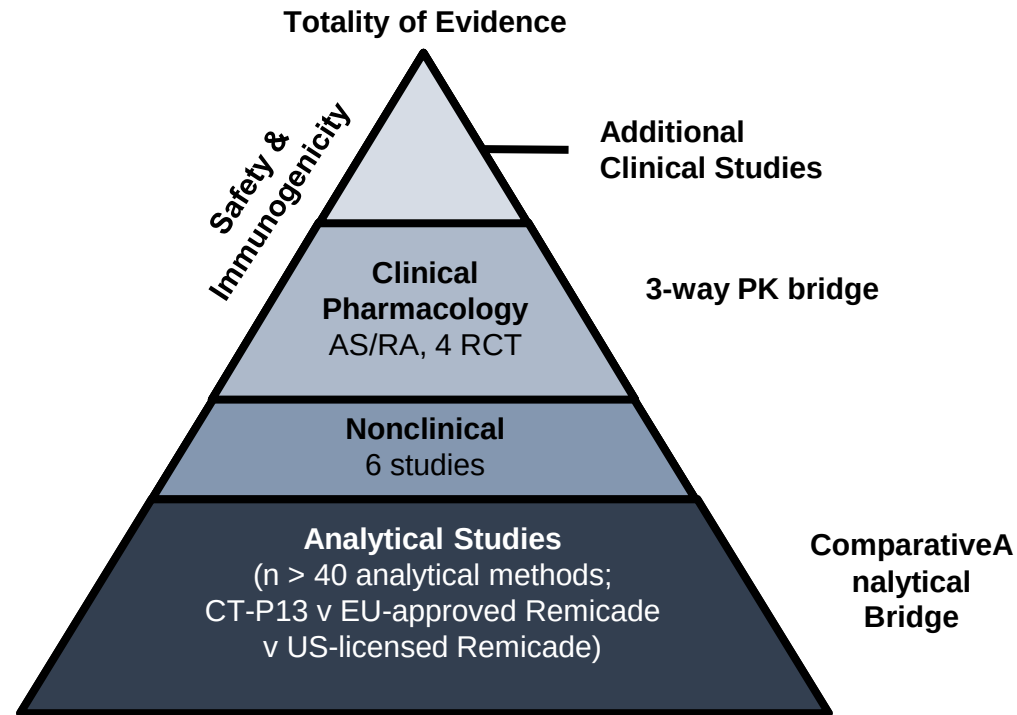
Odpověď a remise v týdnu 8



Response to Second-line Biologics - Prior PNR vs. Intolerance



Princip „biosimilarity“



Terapie biosimilárním adalimumabem FKB327 v Klinickém a výzkumném centru pro střevní záněty

- Pacienti bez předchozí zkušenosti s biologickou terapií (adalimumab-naivní)
- Období květen – září 2019
- Hulio v dávkovacím režimu 160 mg s.c. ve W0, 80 mg s.c. ve W2 a následná aplikace 40 mg s.c. ve dvoutýdenních intervalech
- Data čerpána z registru CReDIT

Základní demografické údaje zařazených pacientů, n = 35

Pohlaví, n (%)

ženy 15 (43 %)

muži 20 (57 %)

Věk, roky, medián (IQR)

34 (21; 47)

Délka trvání IBD, roky, medián (IQR)

3 (1; 6)

Body mass index, medián (IQR)

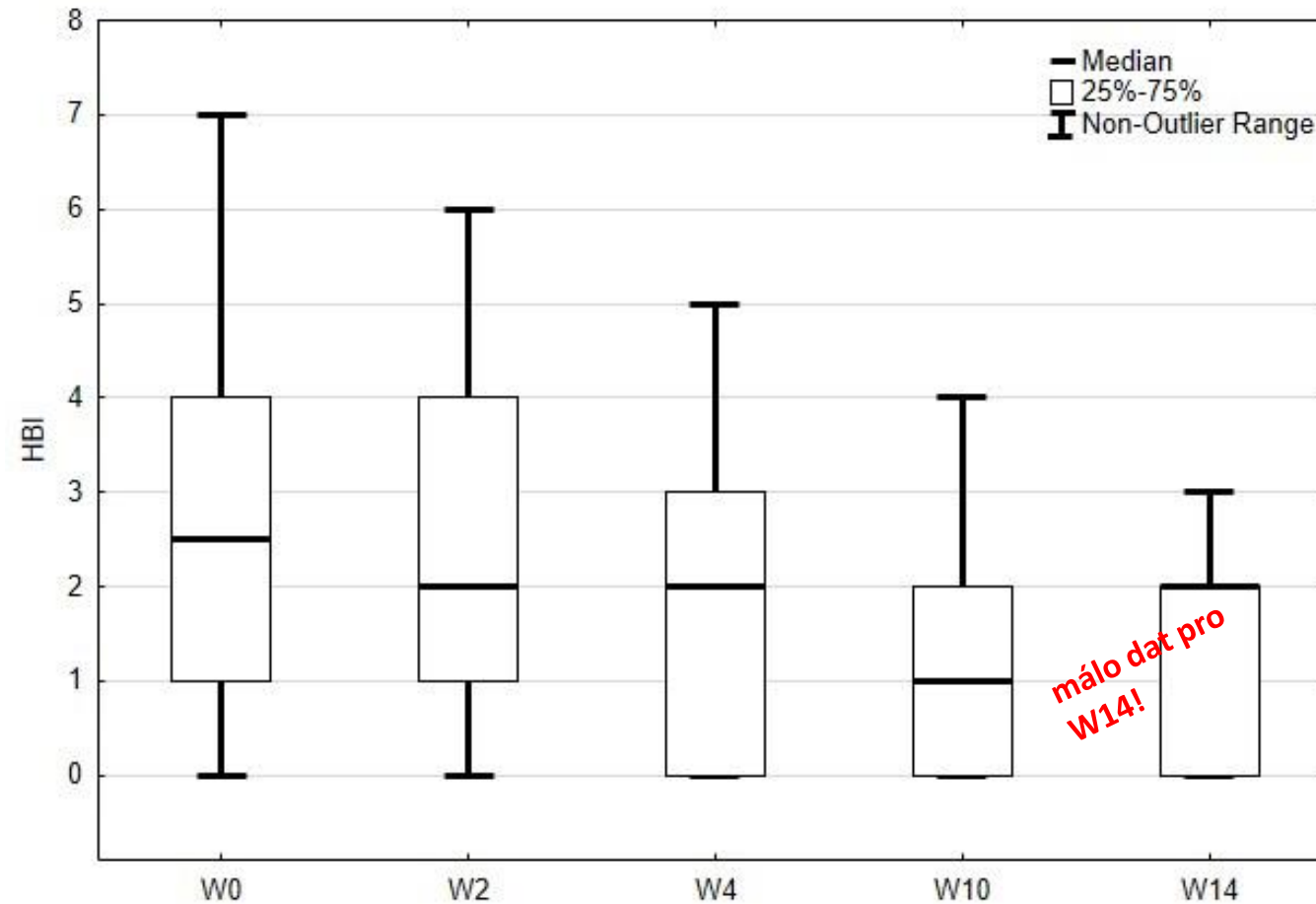
22,07 (20,76; 23,88)

Kouření ano/ne (%)

6/29 (17% / 83 %)

Vývoj sledovaných parametrů v čase

Klinická odpověď - HBI

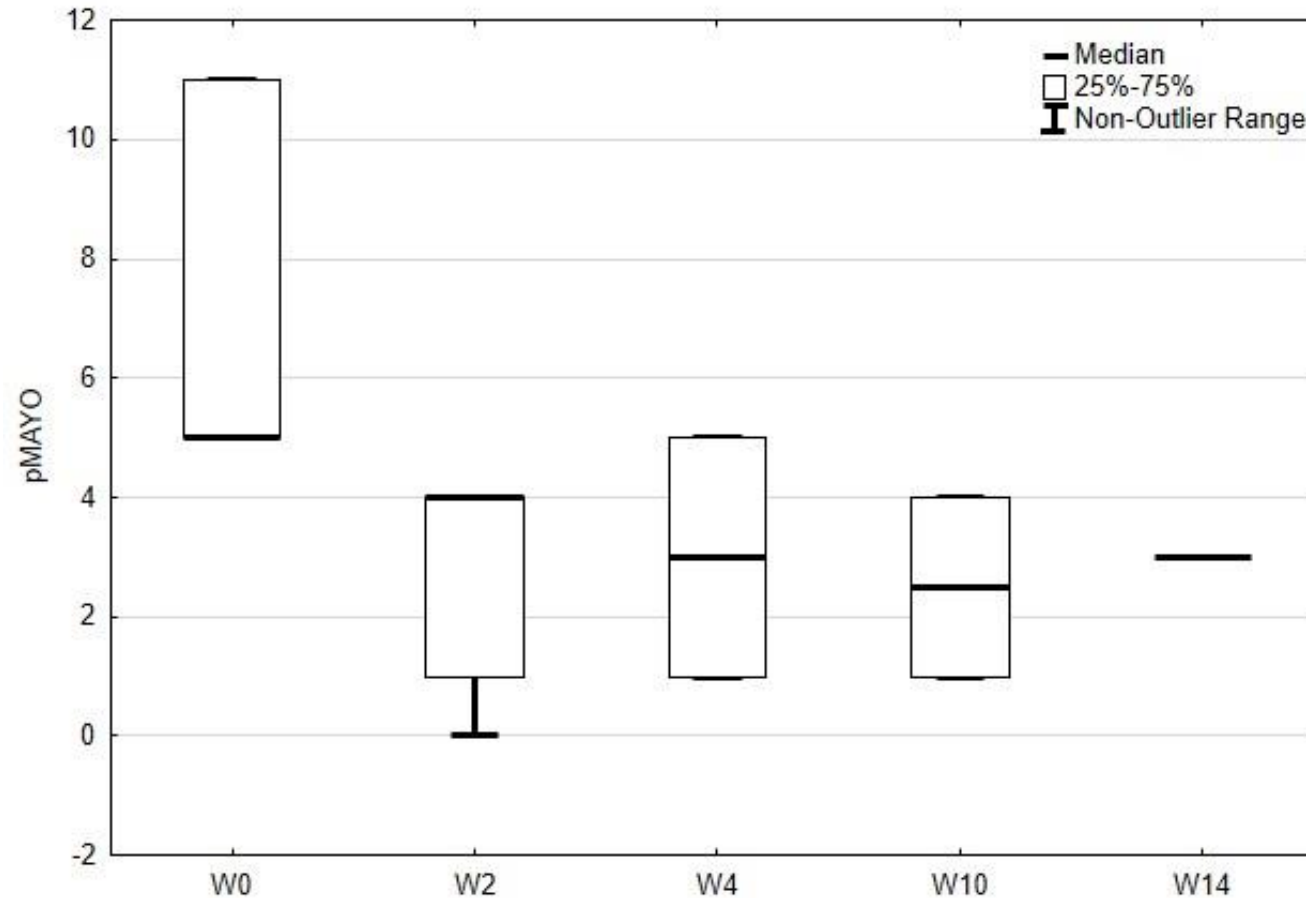


HBI: KW-H= 7,1341; $p = 0,1290$

Vývoj sledovaných parametrů v čase

Klinická odpověď – pMAYO

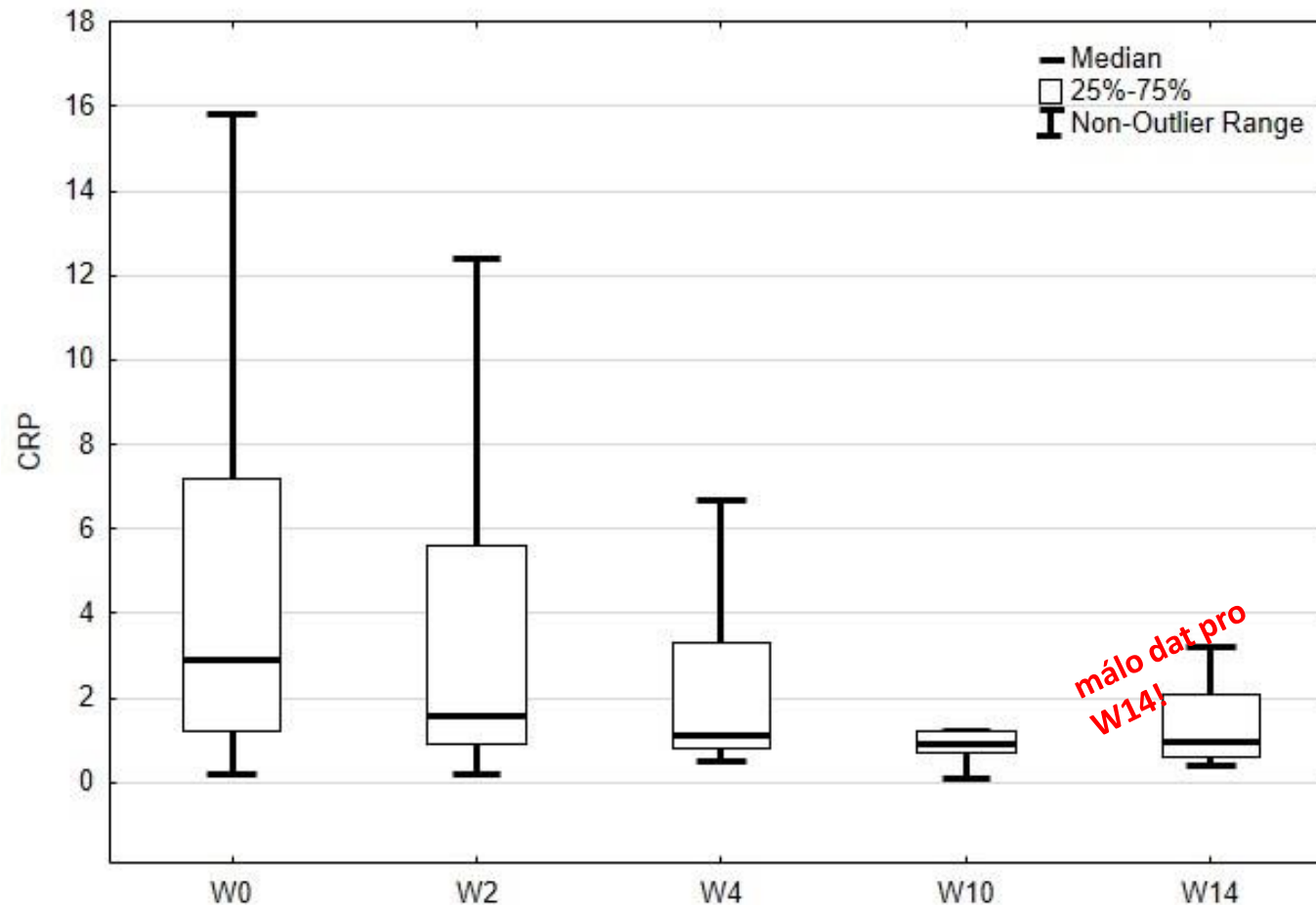
N = 3!!!



pMAYO KW-H = 4,6941; p = 0,3201

Vývoj sledovaných parametrů v čase

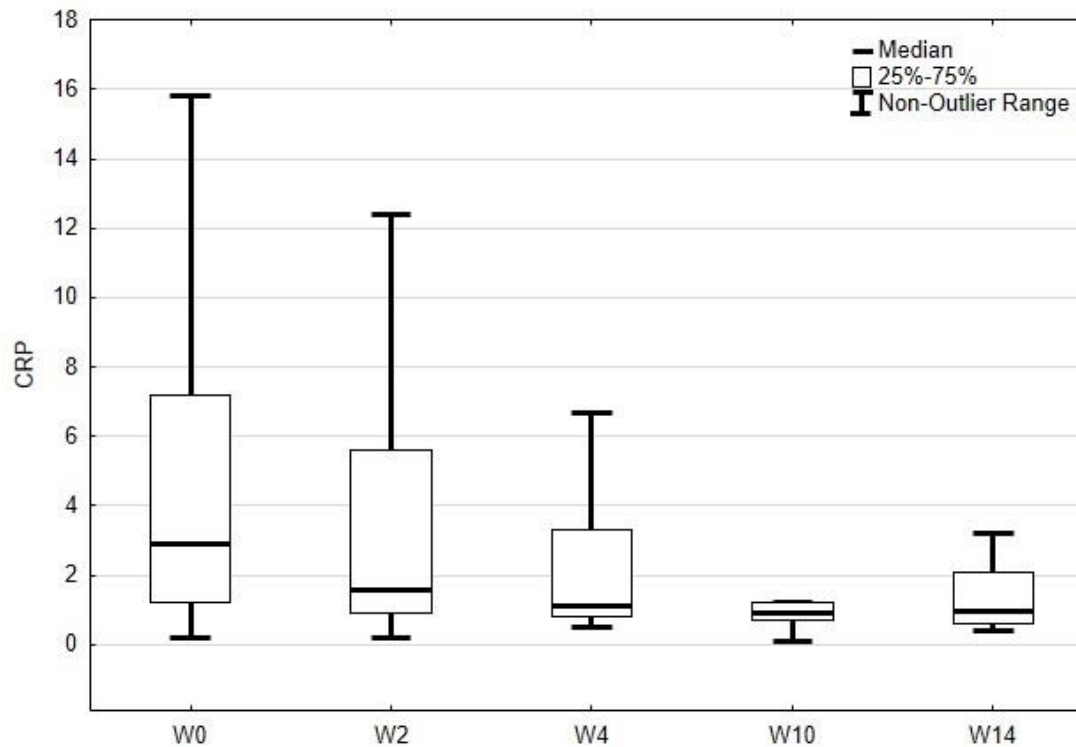
Biologická odpověď – CRP (mg/l)



málo dat pro
W14!

CRP: KW-H = 18,7162; $p = 0,0009$

Biologická odpověď – CRP (mg/l) je významná v 10.týdnu léčby



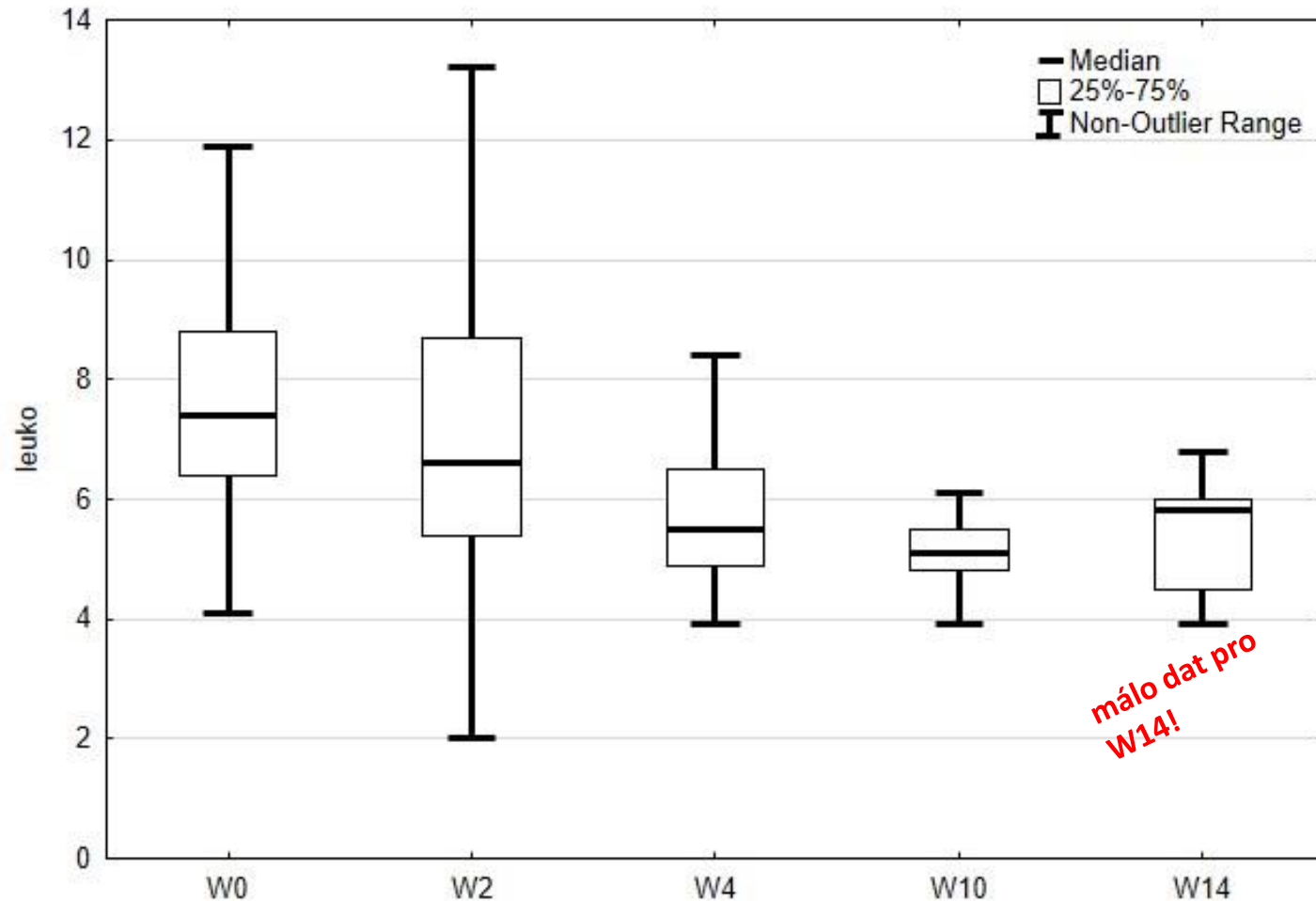
Multiple Comparisons p values (2-tailed); CRP
Independent (grouping) variable: WEEK, dependent
variable: CRP
Kruskal-Wallis test: $H = 18,7162$ **$p = 0,0009$**

	W0	W2	W4	W10	W14
W0		1,0000	0,3624	0,0051	0,1320
W2	1,0000		1,0000	0,0779	0,6438
W4	0,3624	1,0000		1,0000	1,0000
W10	0,0051	0,0779	1,0000		1,0000
W14	0,1320	0,6438	1,0000	1,0000	

CRP: KW-H = 18,7162; $p = 0,0009$

Vývoj sledovaných parametrů v čase

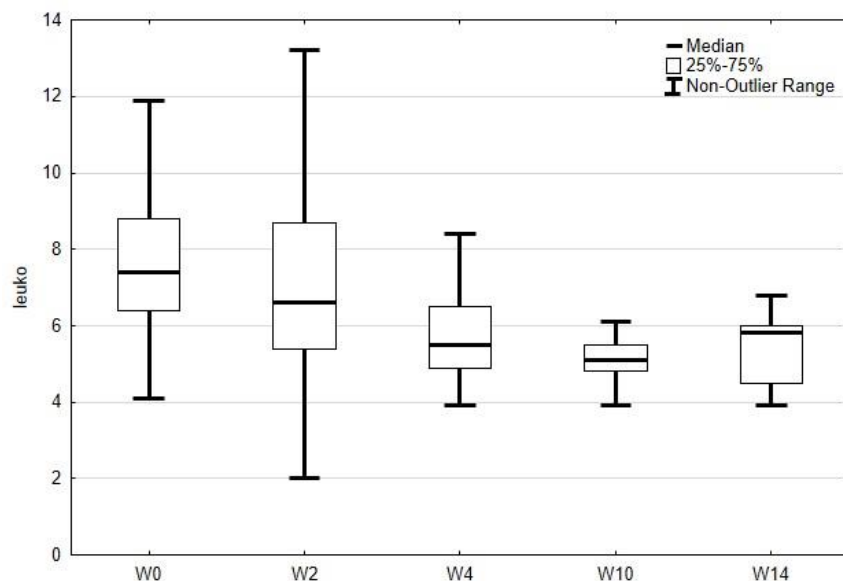
Biologická odpověď - počet leukocytů ($\times 10^9/l$)



leukocytes: KW-H = 32,0536; $p < 0,00001$

málo dat pro
W14!

Snížení počtu leukocytů ($\times 10^9/l$) je významné od 4.týdne léčby



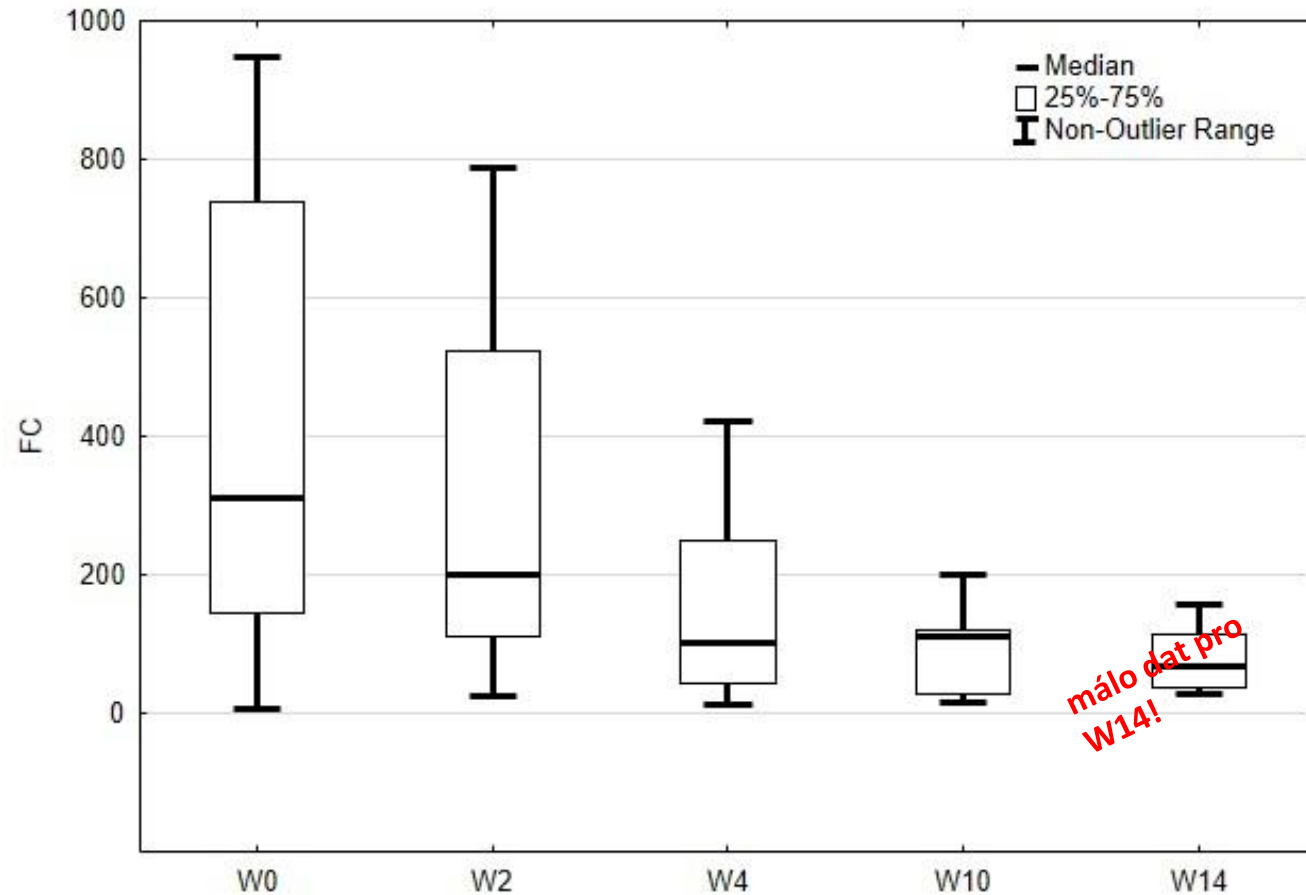
leukocytes: KW-H = 32,0536; p < 0,00001

Multiple Comparisons p values (2-tailed); LEUKO
Independent (grouping) variable: WEEK, dependent variable:
LEUKO
Kruskal-Wallis test: H = 32,0536 **p < 0,00001**

	W0	W2	W4	W10	W14
W0		0,4926	0,0035	0,0000	0,0081
W2	0,4926		0,9485	0,0055	0,5198
W4	0,0035	0,9485		0,6983	1,0000
W10	0,0000	0,0055	0,6983		1,0000
W14	0,0081	0,5198	1,0000	1,0000	

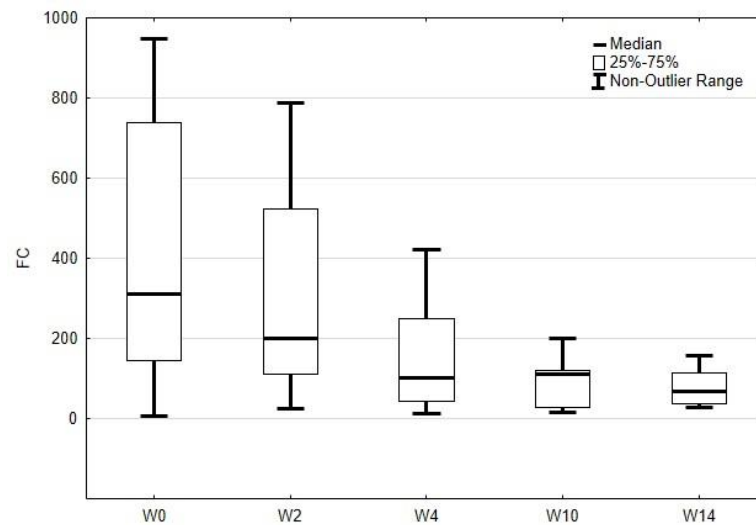
Vývoj sledovaných parametrů v čase

Biologická odpověď – fekální kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)



FC: KW-H = 17,169; $p = 0,0018$

Pokles koncentrace FC ($\mu\text{g/g}$) je významný od 10.týdne léčby



FC: KW-H = 17,169; $p = 0,0018$

Multiple Comparisons p values (2-tailed); CALPROTECTIN
Independent (grouping) variable: WEEK, dependent
variable: CALPROTECTIN

Kruskal-Wallis test: $H = 17,1690$ $p = 0,0018$

	W0	W2	W4	W10	W14
W0		1,0000	0,3142	0,0058	0,0813
W2	1,0000		1,0000	0,0915	0,4988
W4	0,3142	1,0000		1,0000	1,0000
W10	0,0058	0,0915	1,0000		1,0000
W14	0,0813	0,4988	1,0000	1,0000	

Perianální Crohnova nemoc

Tab. 13.1. Klasifikace píštělí podle AGA

Typ píštěle	Parametry
Jednoduchá (simplexní)	• nízká (povrchová, nízká intersfinkterická nebo transsfinkterická • pouze 1 zevní ústí • není absces • není ano(rekto)vaginální píštěl • není stenóza anorektální oblasti
Komplexní	• vysoká (vysoká intersfinkterická či transsfinkterická nebo suprasfinkterická • může být více zevních ústí • může být absces • může být (ano)rektovaginální • může být stenóza anorektální oblasti

Potenciální výhody malých molekul

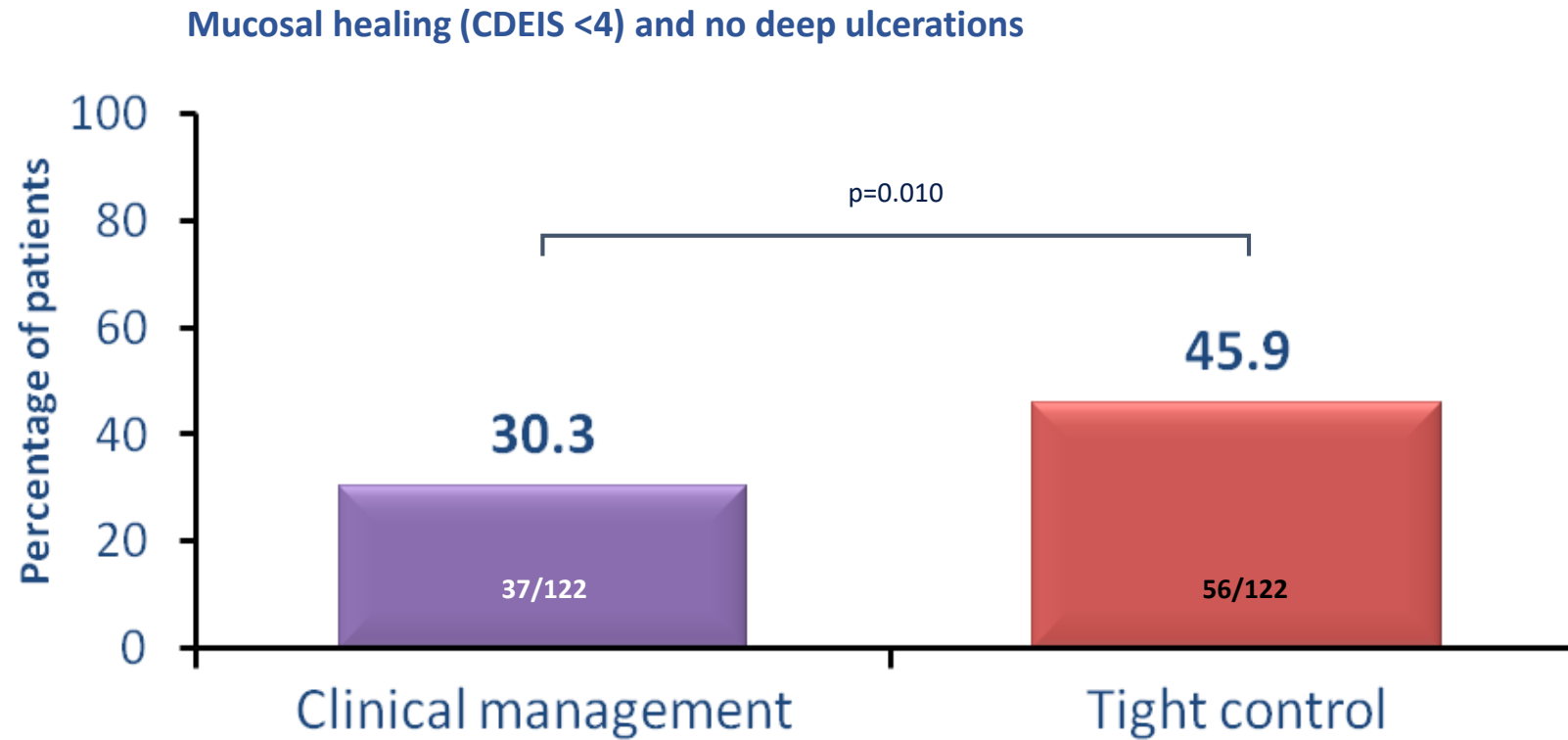
- Per orální podání
- Nižší cena (významně)
- Rychlý nástup účinků (tofacitinib UC)
- Stejná účinnost u anti-TNF naivních /antiTNF selhaných pacientů
- Nepřítomnost imunogenicity
- Krátký biologický poločas (operace)
- Snadný metabolismus

Potenciální nevýhody (nejasnosti) malých molekul

- Krátký biologický poločas - nutnost dvou denních dávek (adherence)
- Efektivita prokazatelná zatím jen u UC nikoliv CN
- Pozice v léčebném armamentariu:
a) náhrada imunosuprese; b) náhrada monoklonálních protilátek; c) léčba po selhání anti TNF
- Nežádoucí účinky ??

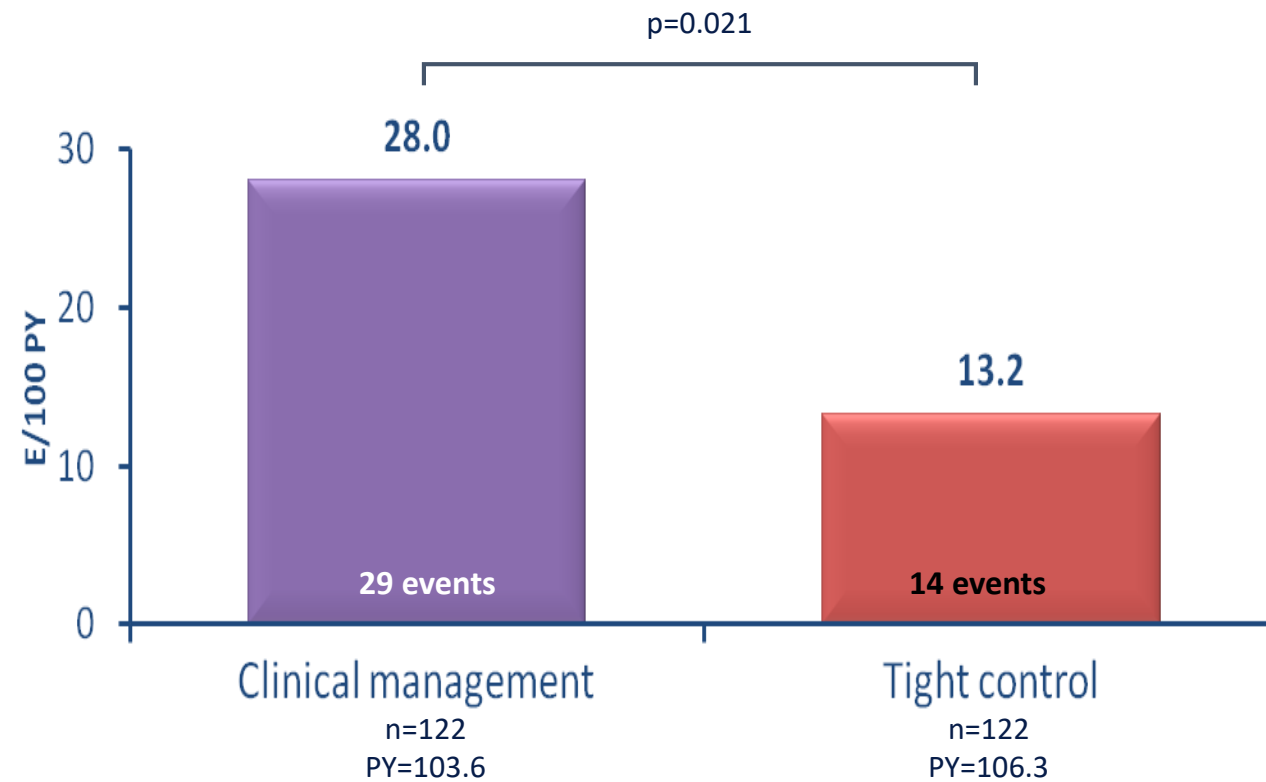
NOVÉ MOŽNOSTI SLEDOVÁNÍ A MONITOROVÁNÍ PACIENTŮ

CALM: hlavní cíl v týdnu 48



Higher rates of mucosal healing and no deep ulceration observed in early CD when treating to a target of biomarker levels (CRP and faecal calprotectin), compared with symptom-driven clinical management

CALM: počty hospitalizací



Významně méně nemocných sledovaných TC bylo nutno hospitalizovat

PRECISION Study

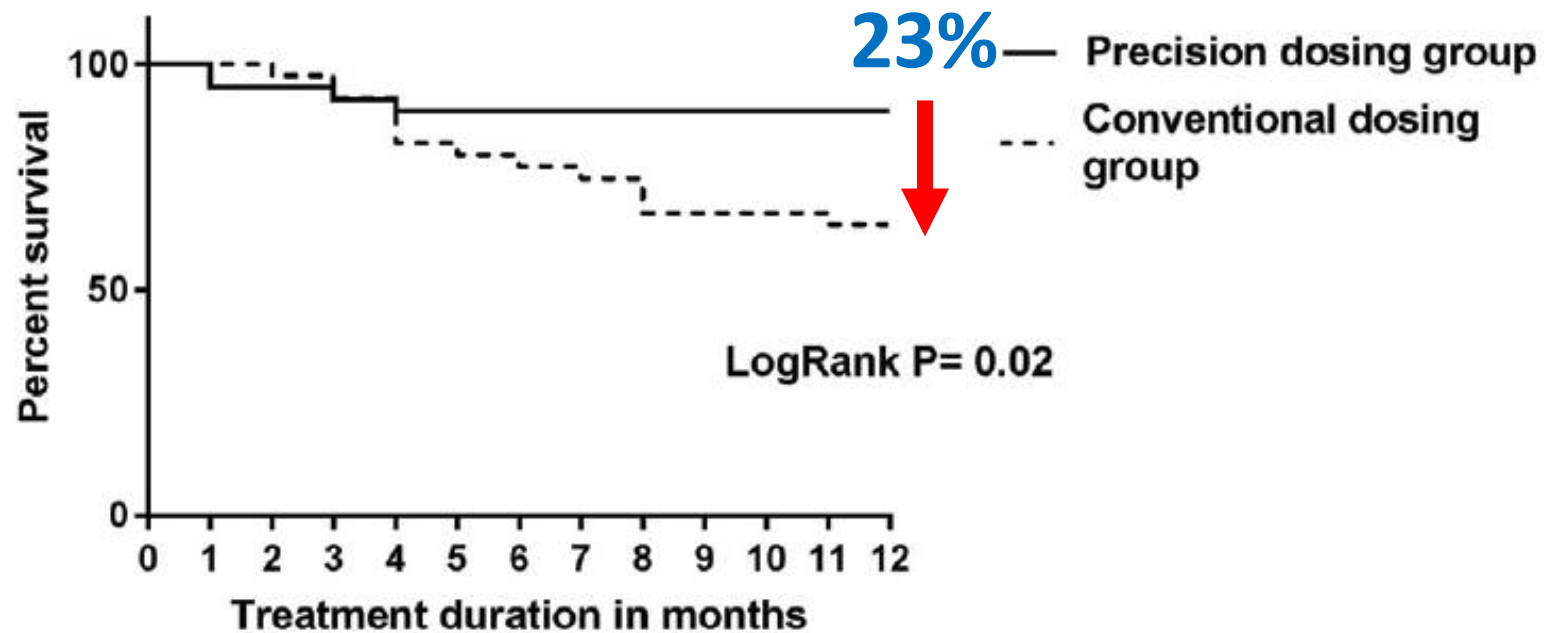
Dashboard driven IFX maintenance dosing

- Proactive monitoring achieving $TL \geq 3\mu\text{g/ml}$ vs standard practice

Characteristic	PG (N=40)	CG (N=40)
Male n (%)	11 (27.5)	16 (40)
IFX treatment duration in yrs [IQR]	3.5 (2-7.8)	4.0 (1.3-5.8)
Serum CRP mg/L [IQR]	2.0 (0.9-5.3)	2.1 (1.0-6.5)
Serum TL $\mu\text{g/ml}$ [IQR]	3.7 (1.6-6.4)	3.0 (1.9-5.2)
Serum albumin g/L [IQR]	43 (41-45)	42 (40-45)
Biochemical remission n (%)	25 (62.5)	22 (55)
Standard IFX treatment regimen	25 (62.5)	23 (57.5)
Intensified IFX treatment regimen	11 (27.5)	13 (32.5)
De-intensified IFX treatment regimen	4 (10)	4 (10)
Combination therapy with IM	15 (37.5)	17 (42.5)

PRECISION study

Figure 1.



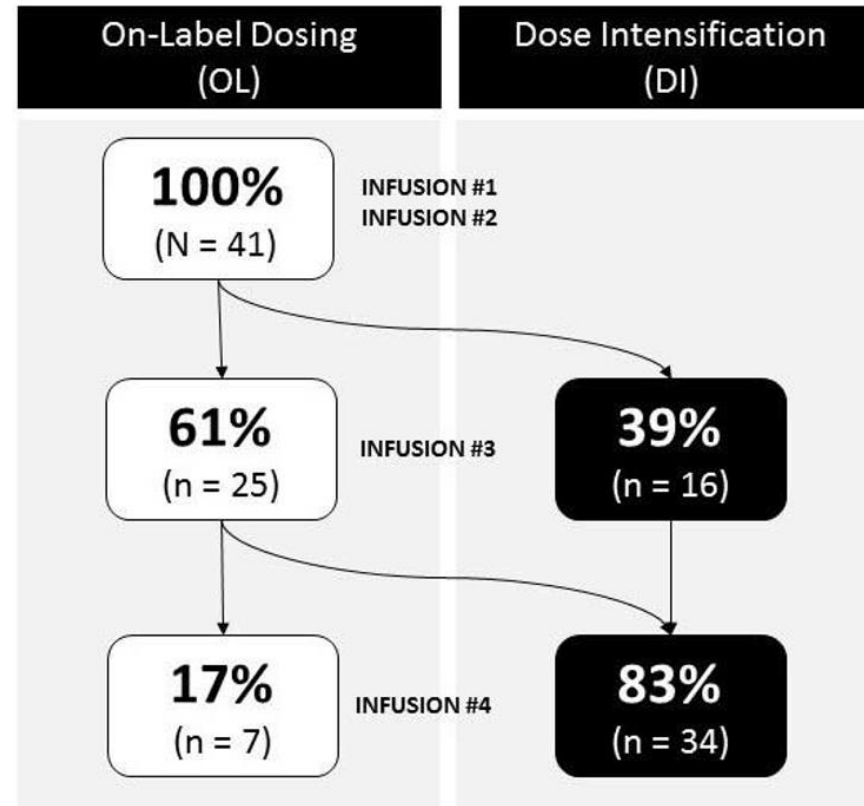
Pharmacokinetics dashboard-driven IFX dosing

Main targeted TL IFX

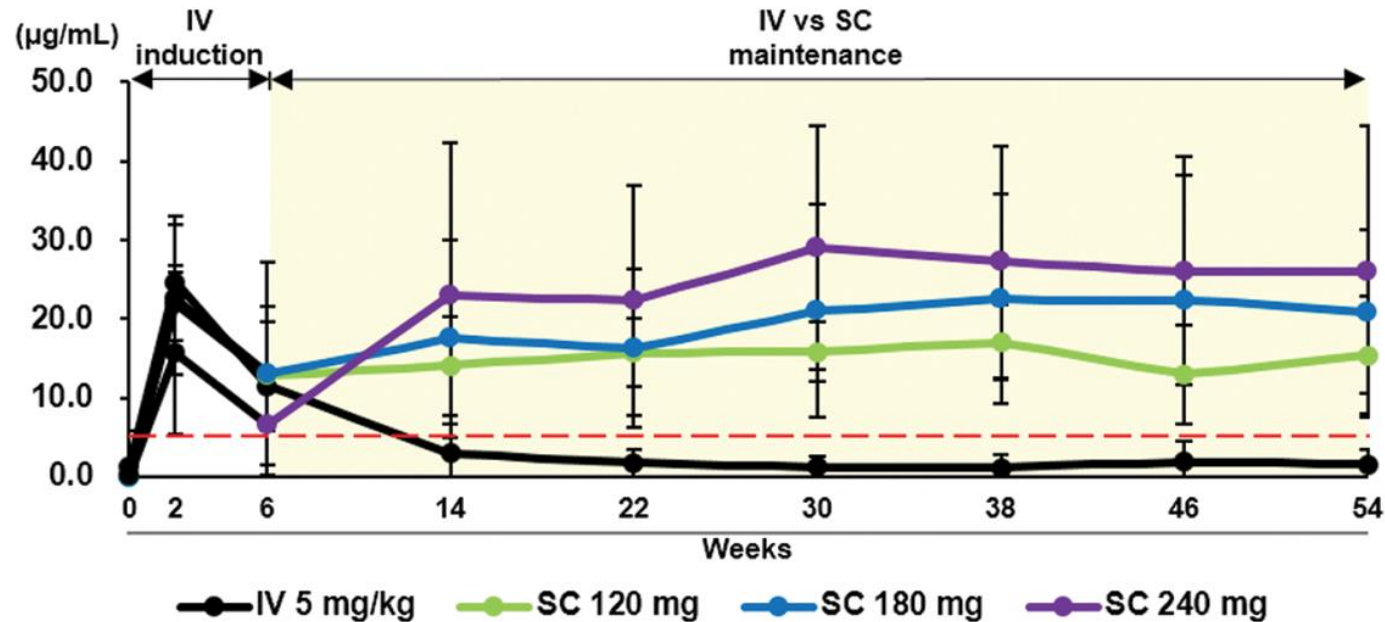
17 $\mu\text{g/ml}$ 3rd dose

10 $\mu\text{g/ml}$ 4th dose

PK Dashboard Driven Dosing



A novel formulation of CT-P13 (infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year result from a Phase I open-label randomised controlled trial in patients with active Crohn's disease



Note. Red dashed line indicates target exposure level (5.0 µg/mL)

Mean (SD) plasma concentration of CT-P13 in, time by colour.

Závěry I.

- Incidence a prevalence IBD v ČR stoupá a obě nemoci postihují cca 0.5% české populace
- Dostupnost biologické léčby se významně zlepšila díky zavedení biosimilárních léčiv, jejich efektivita a bezpečnost je stejná jako u originálních látek.
- V současné době je léčeno cca 12% IBD nemocných (6.500 pacientů)
- Výběr léčby by měl vycházet nejen s aktuální aktivity nemoci, ale také z rizika nepříznivého průběhu nemoci (věk, lokalizace, charakter nemoci).
- Těsné monitorování léčebné odpovědi na léčbu vychází z klinického hodnocení symptomů, biologických (CRP a FC) parametrů a endoskopického (MR/USG) nálezu

Závěry II.

- V tomto roce byl zaveden biosimilární adalimumab (Imraldi, Hulio, Amgevita, Hyrimoz...), který významně snížil náklady a zvýšil dostupnost biologické léčby
- Tofacitinib je první „malá molekula“ (XELJANZ), který byl zaveden do léčby IBD resp. ulcerózní kolitidy, první zkušenosti ukazují relativně vysokou účinnost (50% nemocných nereagujících na BL profituje)
- Monitorování farmakokinetiky BL se zdá být velmi nadějnou cestou ke zvýšení efektivity této léčby
- Subkutánní podávání infliximabu je velkou perspektivou v léčbě IBD