

UPADACITINIB: ZAMIŘ, ZASÁHNI CÍL

JAK se (z)mění léčebné cíle v nové éře léčby UC: STRIDE-II a SPIRIT

Martin Bortlík

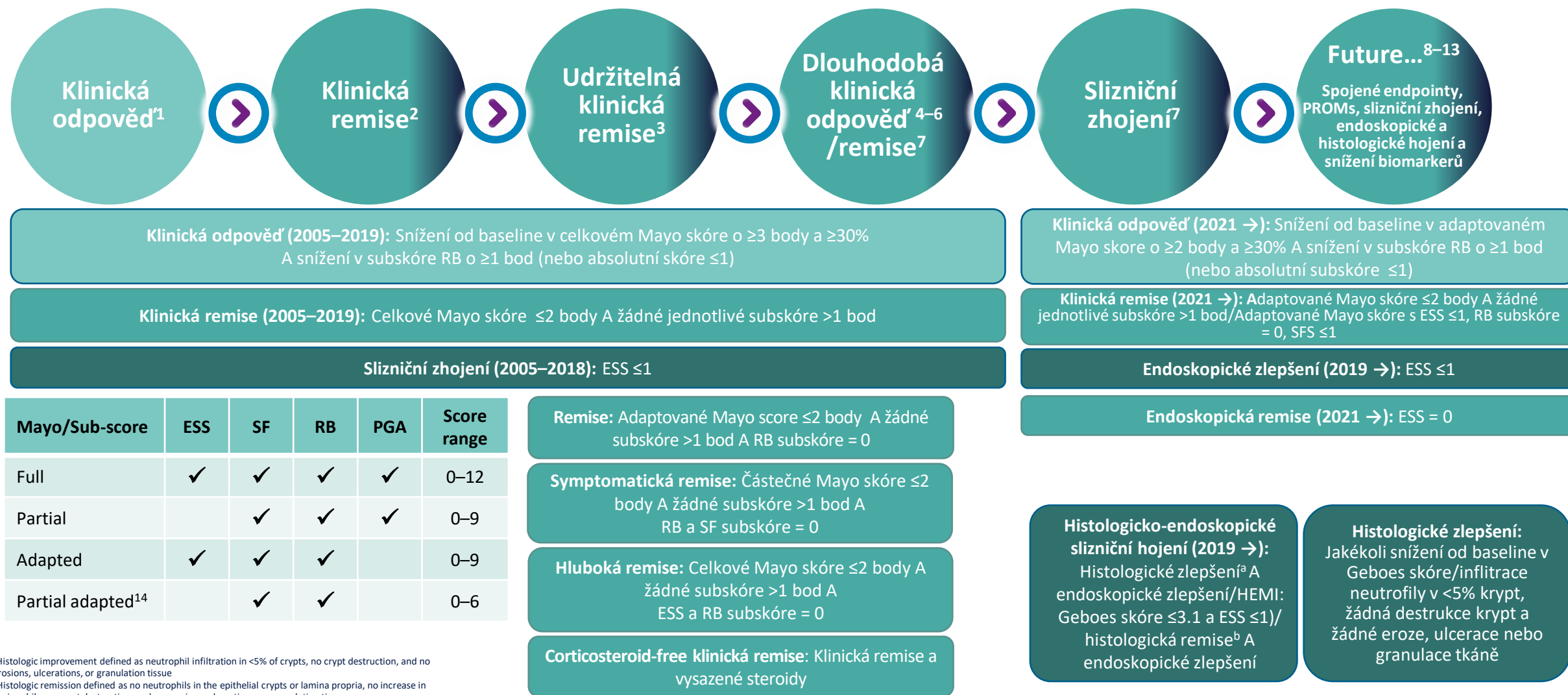
17. vzdělávací a diskuzní gastroenterologické dny, Karlovy Vary,
2.12.2022

Hodnocení efektu léčby

- Odpověď vs. remise
- Čas hodnocení
- Způsob hodnocení
 - klinický stav (aktivita → tíže), PRO
 - laboratorní parametry (CRP, FC → feritin, albumin)
 - endoskopie
 - histologie
 - (zobrazovací metody)
- Místo hodnocení: ambulance vs. telemedicína
- Symptomy IBD vs. komplikace léčby vs. jiná příčina

Jaký je konkrétní cíl léčby?

Léčebné cíle v klinických studiích UC se stále vyvíjejí



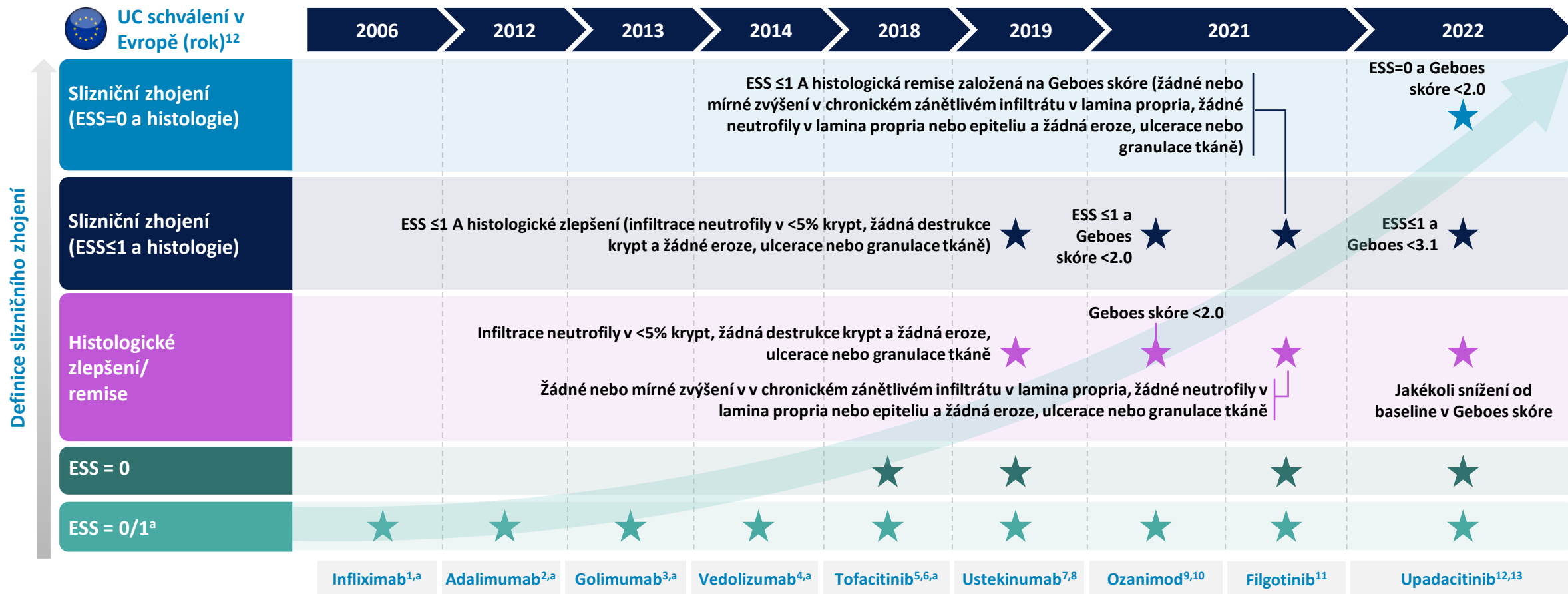
^aHistologic improvement defined as neutrophil infiltration in $<5\%$ of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue

^bHistologic remission defined as no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue

ESS, endoscopic subscore; HEMI, histologic endoscopic mucosal improvement; PGA, physician's global assessment; PROM, patient-reported outcome measure; RB, rectal bleeding; SF, stool frequency; UC, ulcerative colitis

1. Rutgeerts P, et al. N Engl J Med 2005;53:2462–76; 2. Reinisch W, et al. Gut 2011;60:780–7; 3. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2012;142:257–65; 4. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2014;146:85–95; 5. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2014;146:96–109; 6. Feagan BG, et al. N Engl J Med 2013;369:699–710; 7. Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2017;376:1723–36; 8. Allen PB, et al. Expert Opin Biol Ther 2020;20:151–61; 9. Sands BE, et al. N Engl J Med 2019;381:1201–14; 10. Sandborn WJ, et al. Presented at: UEGW Virtual 2020: Oral Presentation LB02; 11. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2020;158: 2139–49; 12. Feagan BG, et al. Lancet 2021;397:2372–84; 13. Vermeire S, et al. J Crohns Colitis 2021;15(Suppl 1):S021–22; 14. Lewis JD, et al. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1660–6

Slizniční endpointy v klinických studiích v UC se vyvíjejí tak, aby lépe odrážely význam slizničního zhojení



^aESS ≤1 was referred to as "mucosal healing";
ESS, endoscopic subscore; FDA, Food and Drug Administration; UC, ulcerative colitis

1. Rutgeerts P, et al. N Engl J Med 2005;353(23):2462–76; 2. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2012;142:257–65;
3. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2014;146:85–95; 4. Feagan BG, et al. N Engl J Med 2013;369:699–710; 5. Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2017;376:1723–36 supplementary appendix; 6. Tofacitinib smpc. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2500/smpc>. Accessed June 25, 2021; 7. Sands BE, et al. N Engl J Med 2019;381:1201–14; 8. Ustekinumab smpc. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4413/smpc>. Accessed June 25, 2021; 9. Sandborn W, et al. Am J Gastroenterol 2020;115(Suppl):S6–S7;
10. Sandborn WJ, et al. Presented at: UEGW Virtual 2020: Oral Presentation LB02; 11. Feagan BG, et al. Lancet 2021 397:2372–84; 12. Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2020;158:2139–49; 13. Sandborn WJ, et al. J Crohns Colitis 2019;13(Suppl 1):S009, abstract OP14.

STRIDE-I (2015) doporučovaly kompozitní léčebný cíl pro CD a UC: klinický + endoskopický

Selecting therapeutic targets in IBD (STRIDE-I) programme

- Iniciován IOIBD
- Prozkoumat potenciál léčebných cílů u IBD pro sestavení T2T strategie klinického managementu
- Proces evidence-based expert consensus (systematické review literatury a opakovaných survey IOIBD členů)
- Skupina odsouhlasila a publikovala 12 doporučení jak pro CD tak i UC: STRIDE-I

T2T doporučení u CD

Composite endpoint

Clinical/PRO remission

AND

Endoscopic remission

Target: Resolution of abdominal pain and normalisation of bowel habit

- Resolution of symptoms alone is not a sufficient target
- Patients' individual goals should also be addressed

Target: Absence of ulceration

- Should be assessed within 6–9 months after start of therapy
- When endoscopy cannot adequately evaluate inflammation, assess resolution of inflammation by cross-sectional imaging

Adjunctive measures

Biomarkers: CRP and FCP are adjunctive measures of inflammation, not targets, for monitoring CD

Histology: Histologic remission is not considered a target

T2T doporučení u UC

Composite endpoint

Clinical/PRO remission

AND

Endoscopic remission

Target: Resolution of rectal bleeding and normalisation of bowel habit

- Resolution of symptoms alone is not a sufficient target
- Assessed at minimum of 3 months until resolution
- Assessed at least every 6–12 months after resolution

Target: Resolution of friability and ulceration at flexible sigmoidoscopy or colonoscopy

- Should be assessed at 3 months during active phase
- MES of 0 is optimal target, with subscore of 1 should be minimum target

Adjunctive measures*

Biomarkers: CRP and FCP are adjunctive measures of inflammation, not targets, for monitoring UC

Histology: Histologic remission is not considered a target due to lack of evidence of clinical utility

*Cross-sectional imaging is not a target in UC

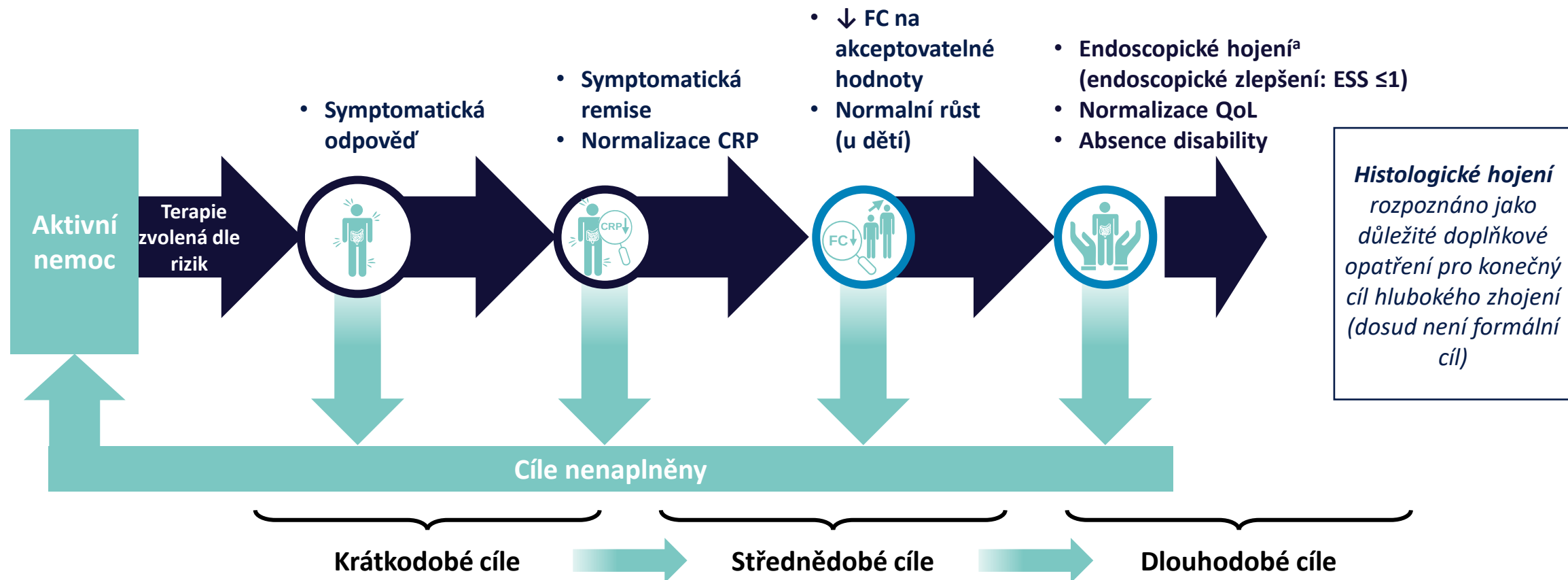
CD, Crohn's disease; **CRP**, C-reactive protein; **FCP**, faecal calprotectin; **IBD**, inflammatory bowel disease; **IOIBD**, International Organization for the Study of IBD; **MES**, Mayo Endoscopic Subscore; **PRO**, patient-reported outcome;

T2T, treat-to-target; **UC**, ulcerative colitis.

Peyrin-Biroulet L, *et al.* Am J Gastroenterol 2015;110:1324–38.

Treat-to-target přístup se však dále posouvá

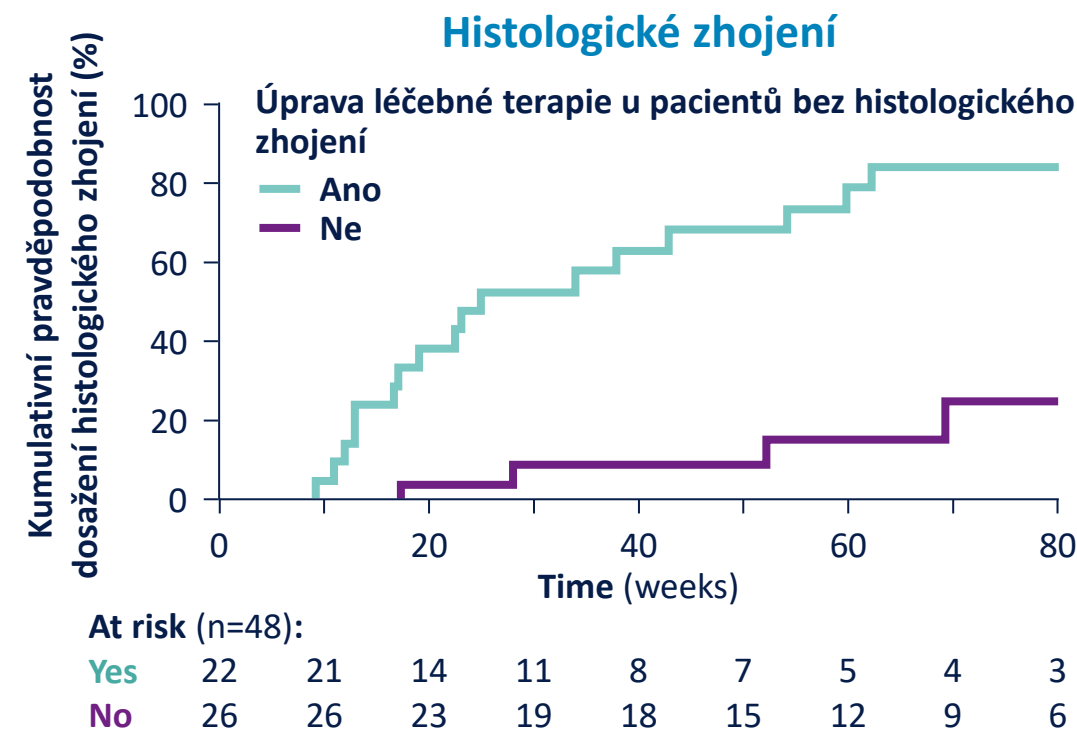
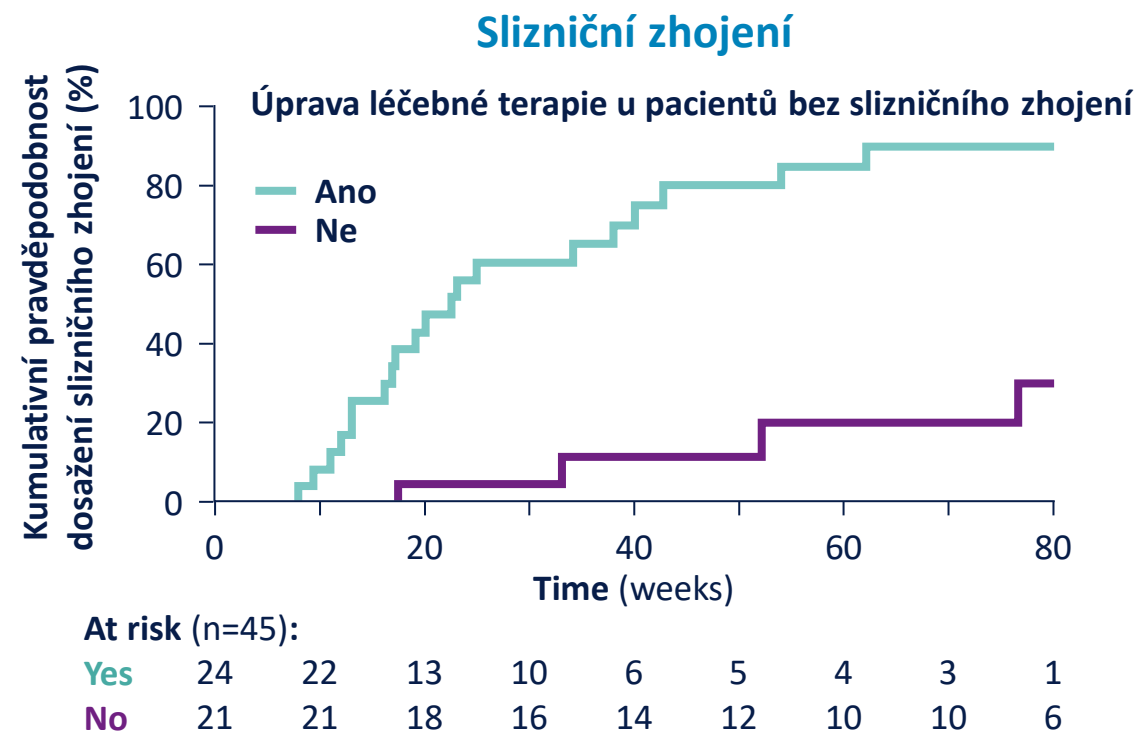
Ve spojení s klinickými cíli doporučuje STRIDE-II jako dlouhodobé cíle pro pacienty s UC nutnost endoskopického hojení, zlepšení QoL související se zdravím pacienta a snížení disability.



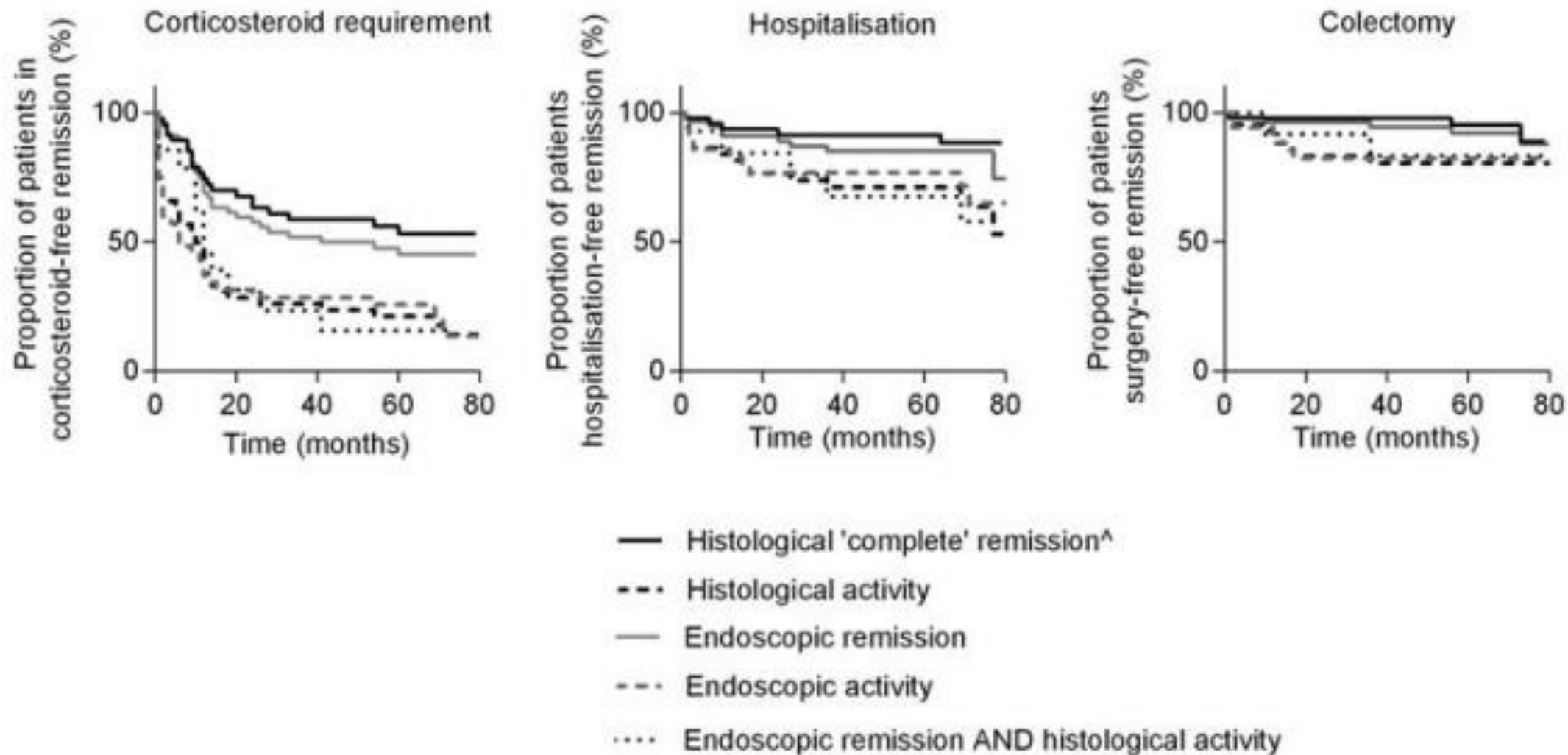
^aReferred to as “mucosal healing” in some publications

CRP, C-reactive protein; ESS, endoscopic subscore; FC, fecal calprotectin; QoL, quality of life; STRIDE, Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; UC, ulcerative colitis

Endoskopický a histologický náález jako indikace k léčbě u pacientů s UC (n=60, monocentrické)



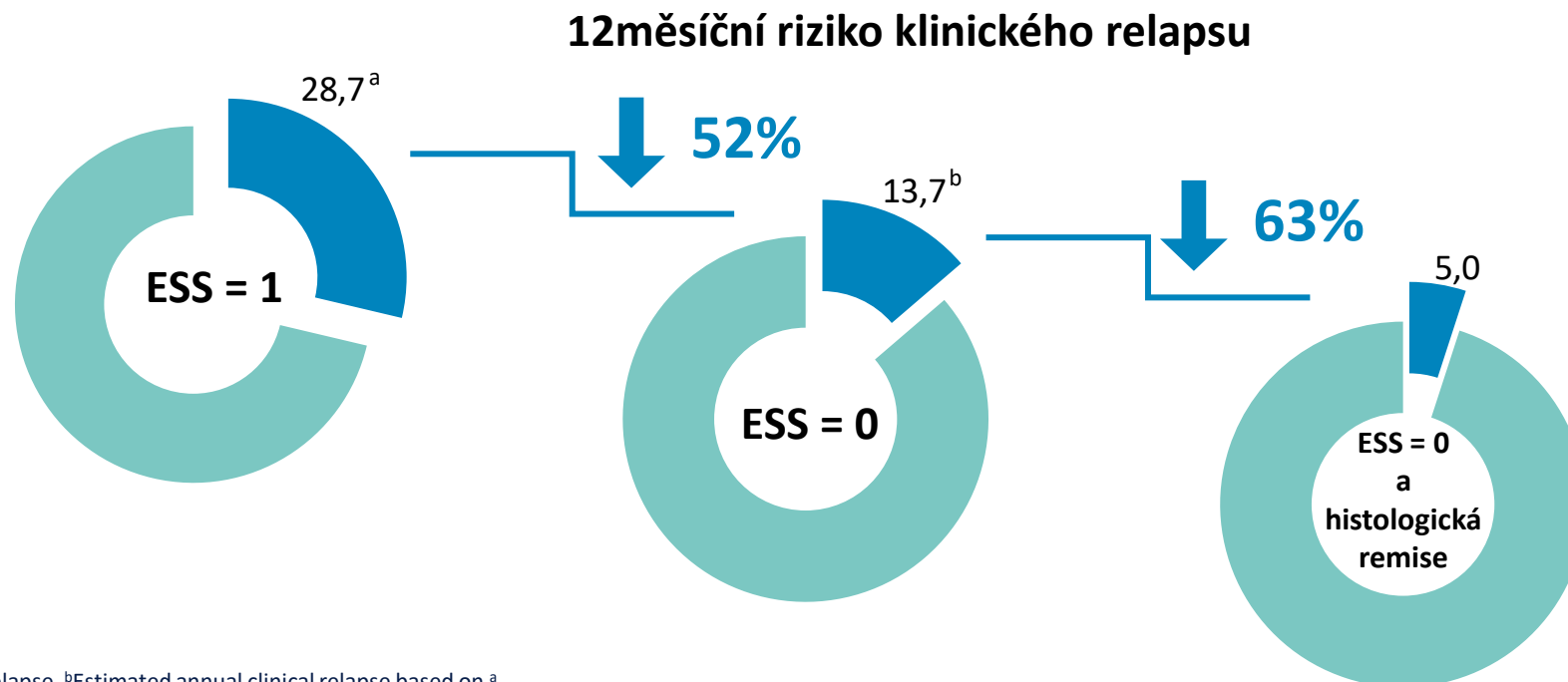
Histologické hojení: význam histologického zhojení pro vývoj UC



Benefit dosažení přísnějších dlouhodobých výsledků: endoskopické a histologické remise

Systematické review a meta-analýza pacientů s UC v klinické remisi ukazuje, že:

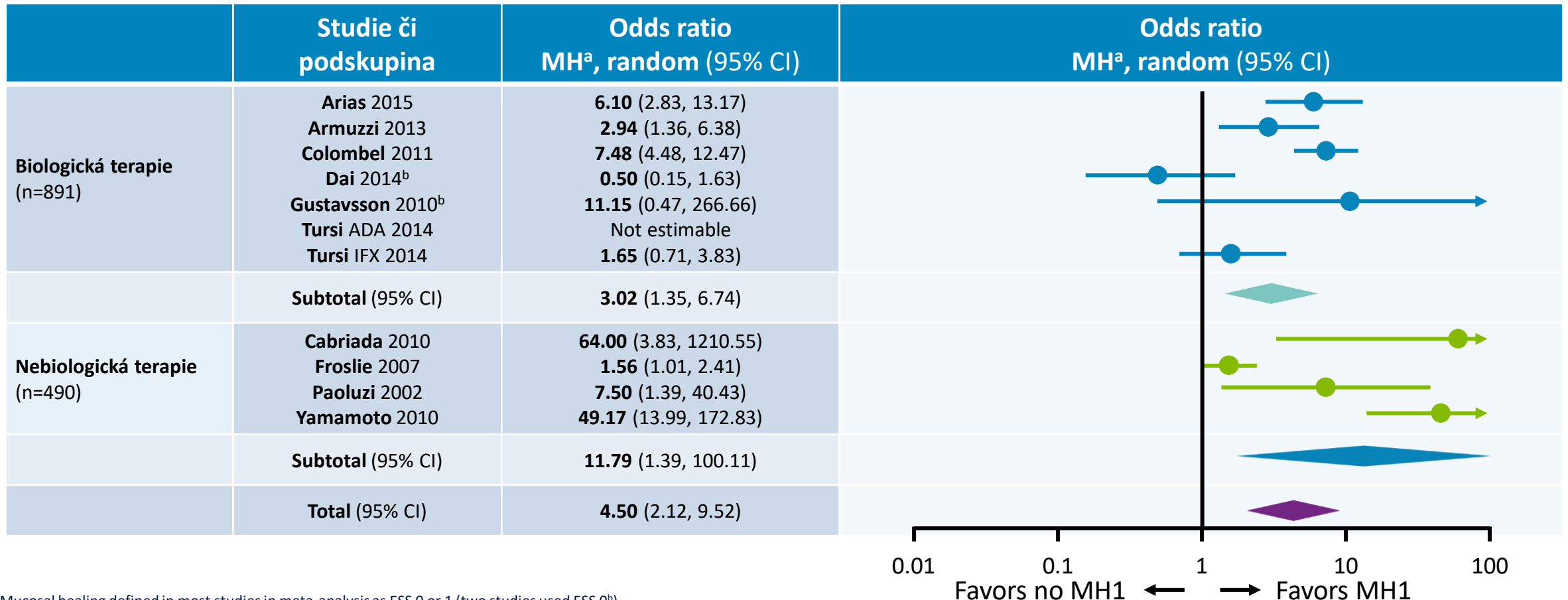
pacienti dosahující přísnějších léčebných endpointů (endoskopická a histologická remise) měli **podstatně nižší riziko klinického relapsu** v porovnání s pacienty, kteří dosáhli „pouze“ klinické remise



^aMedian 12-month risk of clinical relapse. ^bEstimated annual clinical relapse based on ^a ESS, endoscopic subscore; UC, ulcerative colitis

Důležitost pozitivního vlivu na sliznici pro dlouhodobé výsledky v UC

Systematické review a meta-analýza (N=2073) ukázala, že pozitivní vliv na sliznici je spojen s nižším rizikem kolektomie a remisí bez kortikoidů

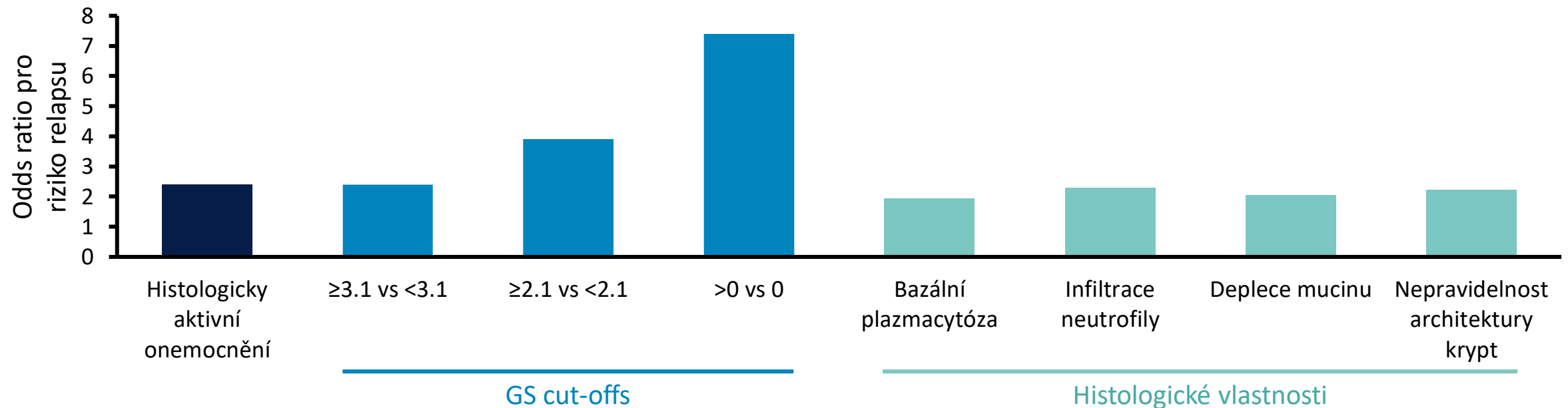


^aMucosal healing defined in most studies in meta-analysis as ESS 0 or 1 (two studies used ESS 0^b)
 ADA, adalimumab; CI, confidence interval; ESS, endoscopic subscore; IFX, infliximab; MH, mucosal healing;
 MH1, mucosal healing at the first endoscopic evaluation after initiation of UC therapy

Histologická remise je spojena se snížením rizika relapsu UC

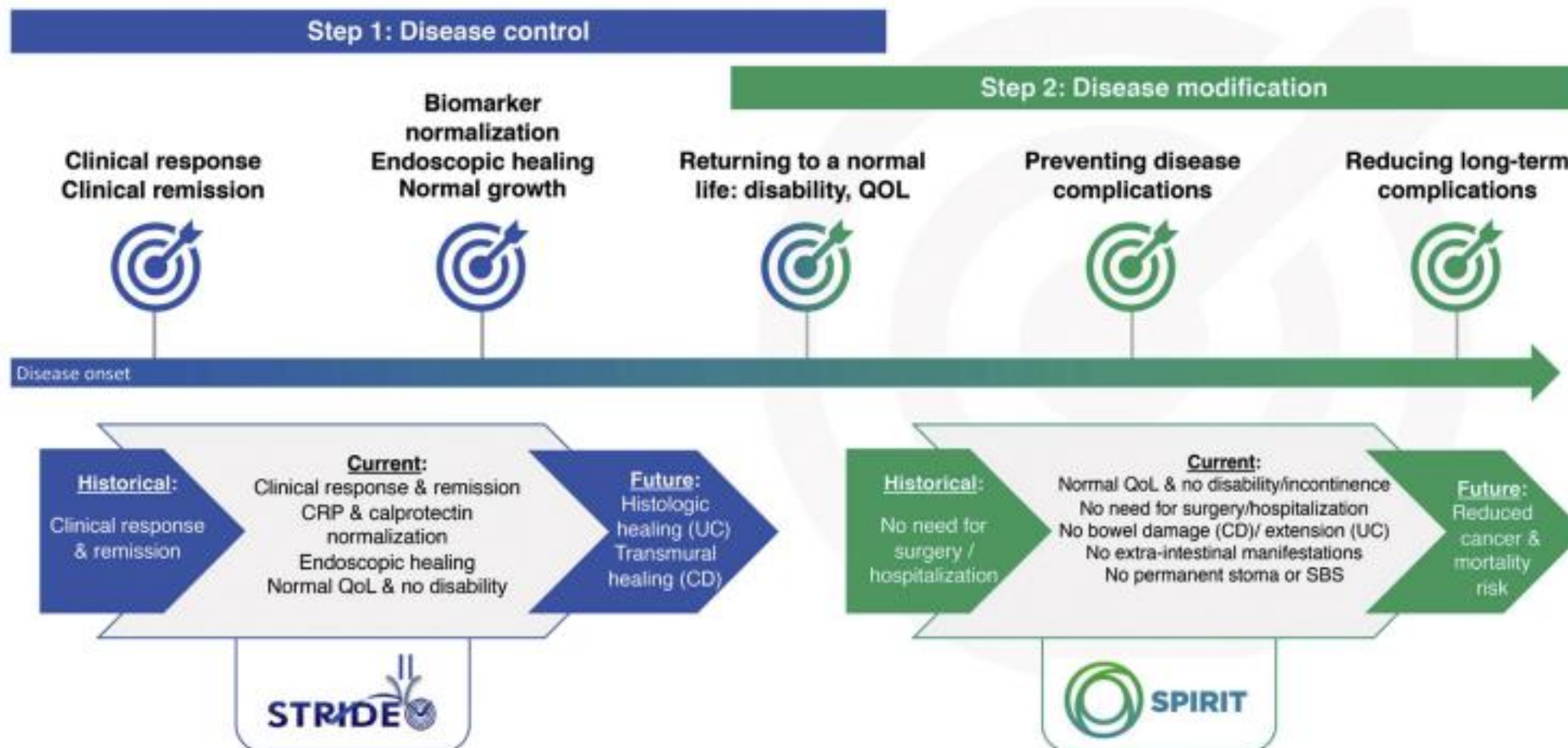
Systematické review a meta-analysis spojitosti mezi histologickou aktivitou a relapsem (28 studií)

Perzistující histologická aktivita byla u pacientů s UC v endoscopické remisi spojena s vyšší mírou relapsu



SPIRIT: Selecting End Points foR Disease-Modification Trials

Od terapeutických cílů k chorobu modifikující léčbě



Souhrn

1. Léčebné cíle se vyvíjejí: objektivní hodnocení zánětlivé aktivity, léčba k cíli
2. Endoskopická remise (ESS = 0) je důležitým dlouhodobým cílem v UC, slizniční zhojení je proto v léčbě UC důležitou strategií
3. PROs a endoskopické endpointy nejsou konzistentně definovány mezi klinickými studiemi
4. V budoucnu budou zřejmě preferovány neinvazivní markery a další formy PROs
5. Klinické studie budoucnosti budou zaměřeny na „chorobu modifikující“ efekt