



Pracovní
skupina
pro IBD



Přehled novinek v medikamentózní léčbě UC

Dana Ďuricová

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE IVF, a.s., Praha

Obsah

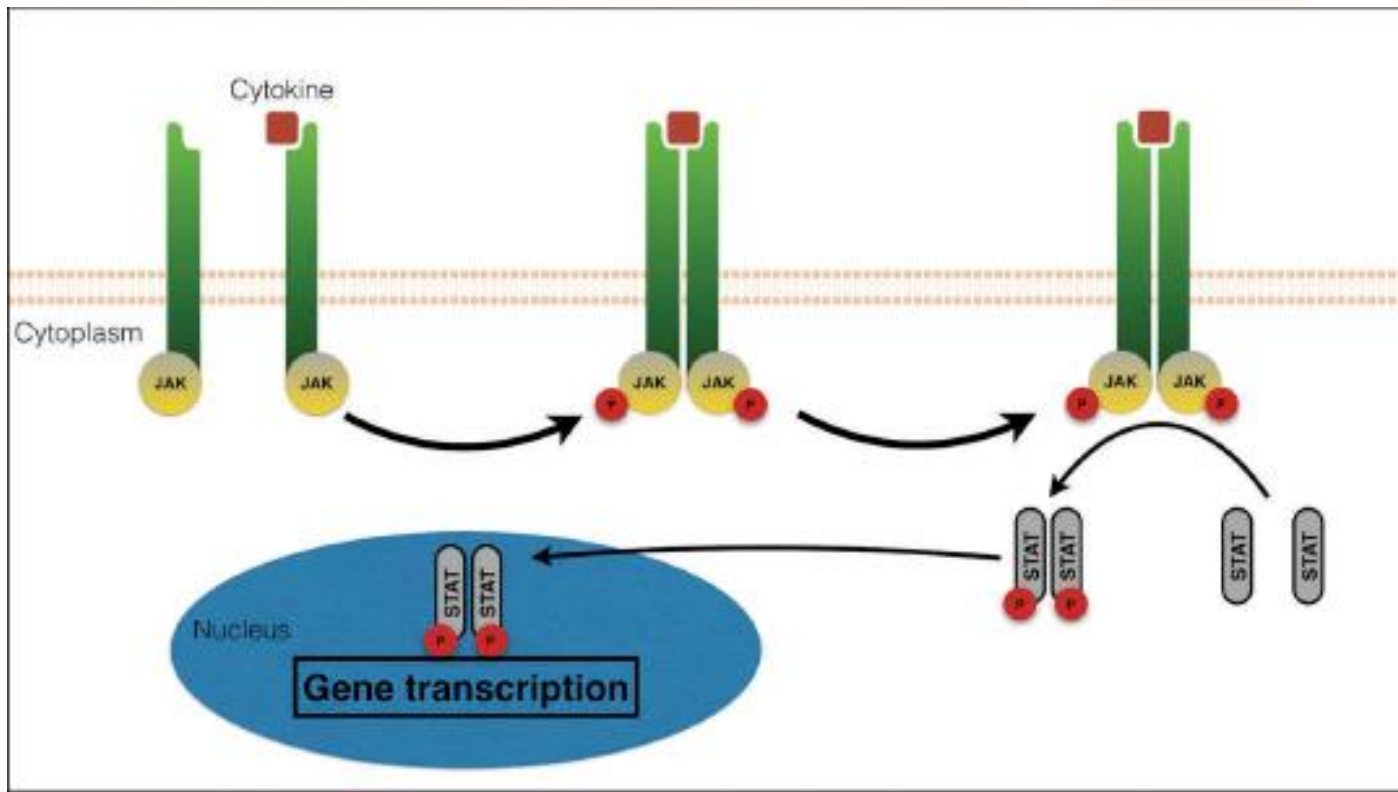
- JAK inhibitory (tofacitinib)
- Ustekinumab
- „Anti-trafficking agents“ – ovlivnění migrace leukocytů
 - Anti-integrinová mAb (etrolizumab)
 - S1P receptor agonista (ozanimod)



Tofacitinib



JAK inhibitory



- **JAK** - Janus kinase enzymy (JAK 1, 2, 3 a TYK 2)
 - 4 nitrobuněčné enzymy – tyrosin kinázy → „sprostředkování“ odpovědi na různé cytokiny; heterodimery

Tofacitinib

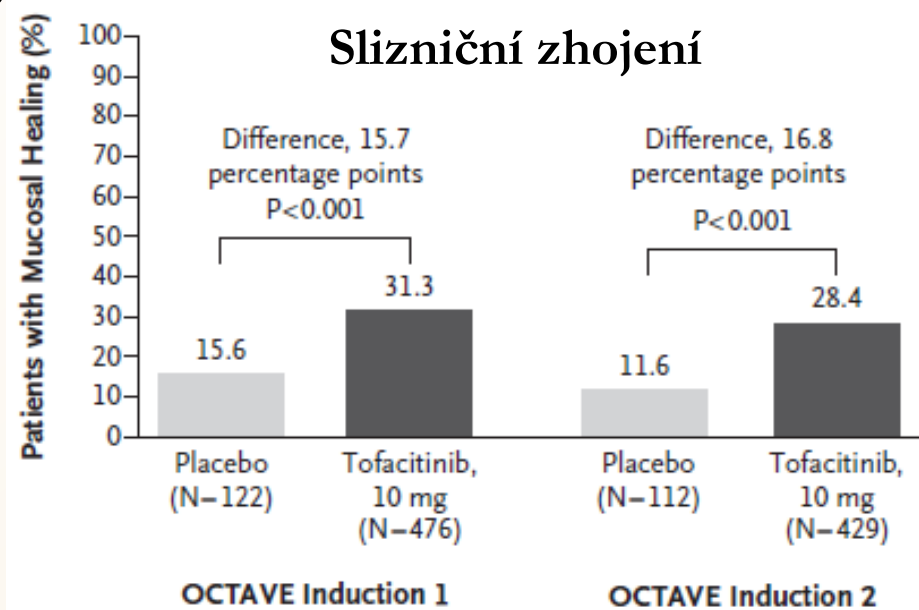
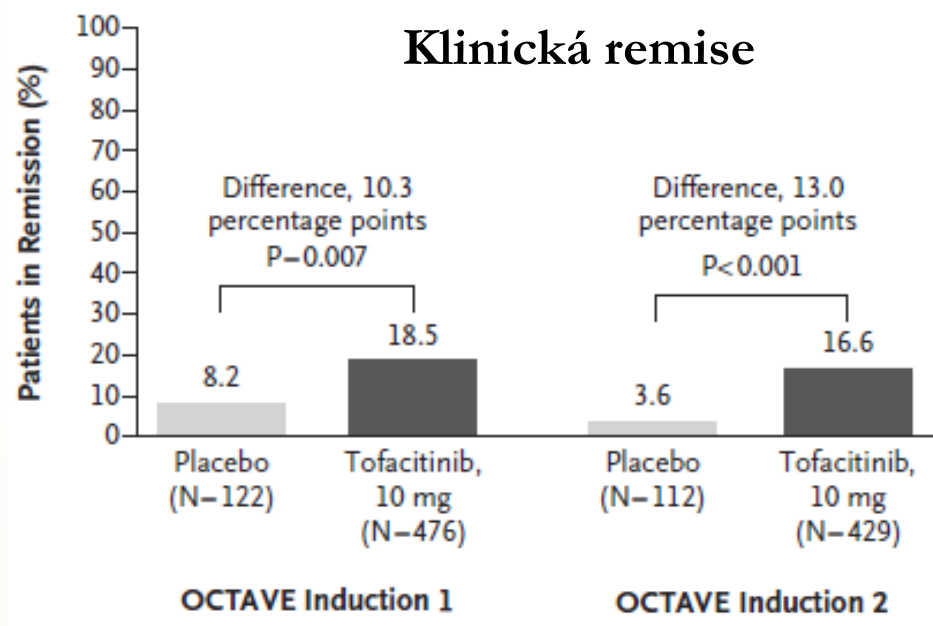
- Neselektivní JAK inhibitor
 - inhibuje všechny typy JAK enzymů – preferenčně JAK1 a JAK 3
- 09/2018 – schválen EMA pro léčbu UC
- Léčba revmatoidní a psoriatické arthritidy (2017, 2018)



OCTAVE Induction 1 a 2

- Středně těžká-těžká UC; selhání/intolerance konvenční nebo biologické terapie (n=1161): tofacitib 10 mg 2xd vs. PBO (4:1)

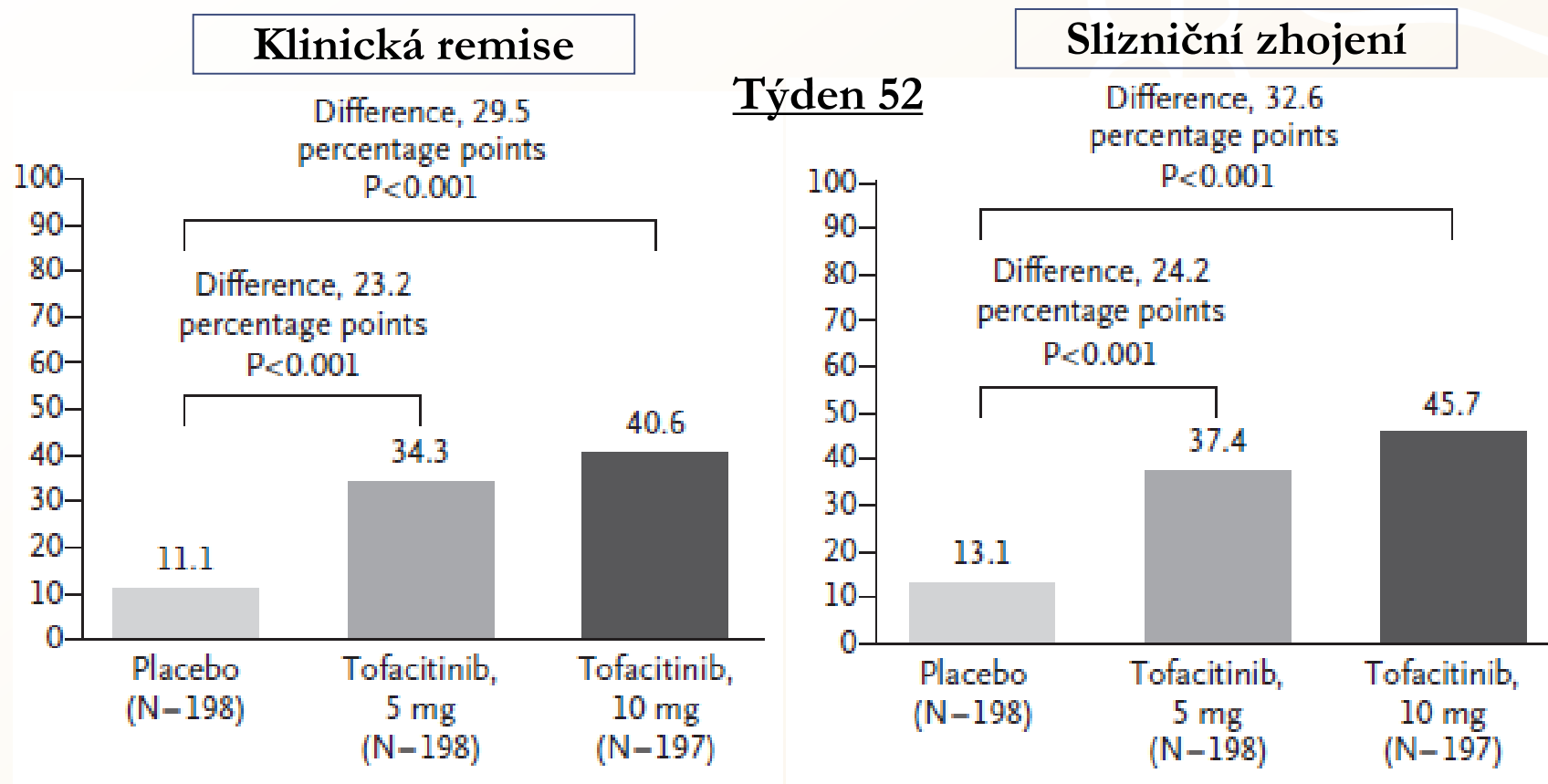
Týden 8



- Efekt terapie srovnatelný: anti-TNF α naivní vs. exponovaní

OCTAVE Sustain

- Klinická odpověď na indukční léčbu → udržovací fáze (n=593)
- Tofacitinib 5 mg 2xd vs. tofacitinib 10 mg 2xd vs. PBO (1:1:1)



Tofacitinib

- **Indikace:** středně až vysoce aktivní UC
 - selhání konvenční nebo biologické terapie (nedostatečná odpověď nebo sekundární ztráta odpovědi)
 - intolerance konvenční nebo biologické léčby
- **Dávkování** (perorální aplikace)
- Indukční fáze: 10 mg 2x denně - 8 týdnů
(nedostatečná odpověď → +8 týdnů)
- Udržovací fáze: 5 mg 2x denně



Tofacitinib

- **Nežádoucí účinky**

→ Infekce (vyšší frekvence oproti PBO)

- herpes zoster:

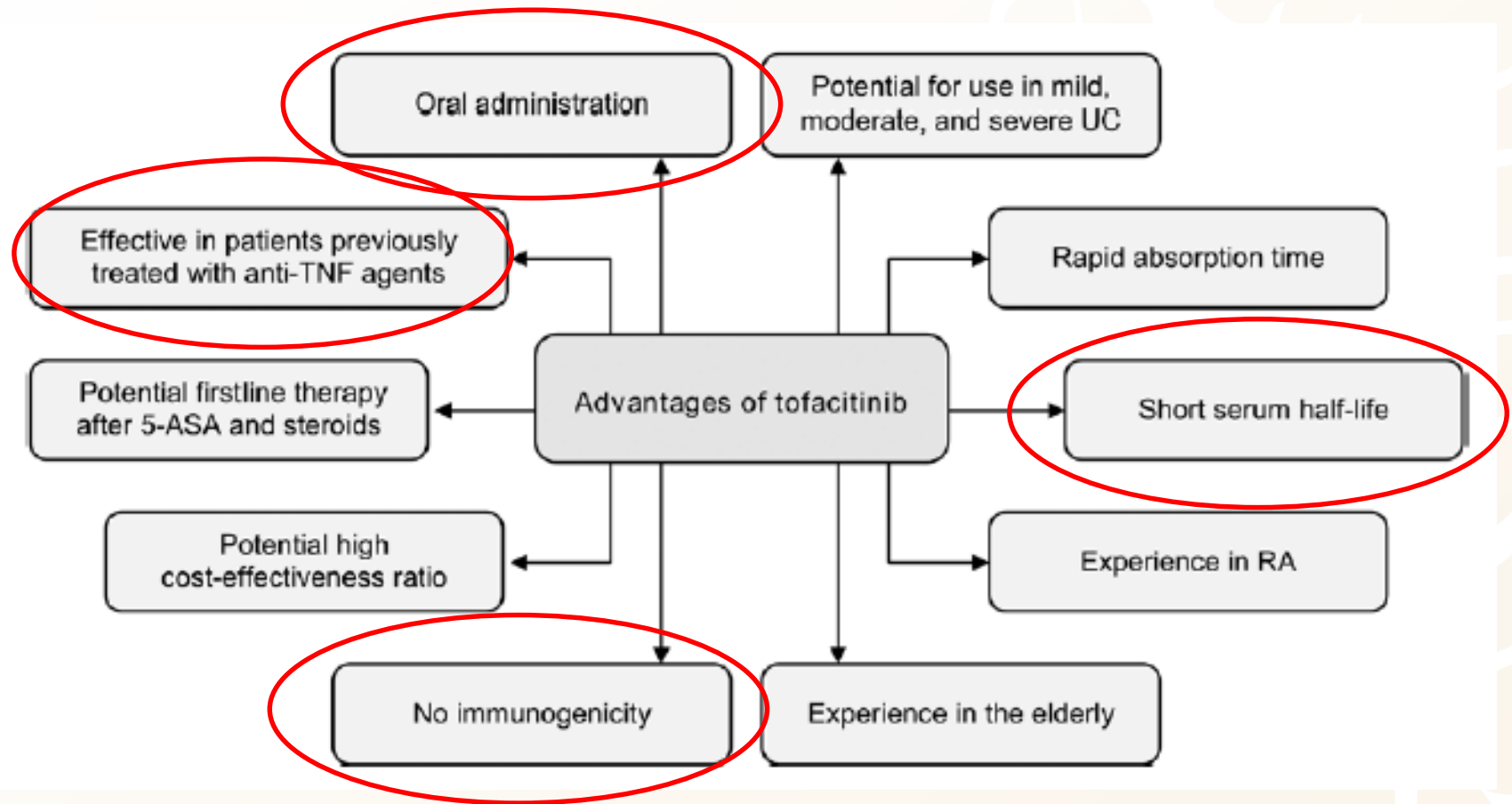
- rizikové faktory: vyšší věk; dávka; systémové KS; asijská populace; předchozí anti-TNF α terapie)
- většina nezávažných, lokalizovaných na 1-2 dermatomy

→ Dyslipidemie

- $\uparrow$ LDL, $\uparrow$ HDL
- bez zvýšeného KV rizika



Tofacitinib – výhody v léčbě UC



Danese et al., IBD 2018

Ustekinumab

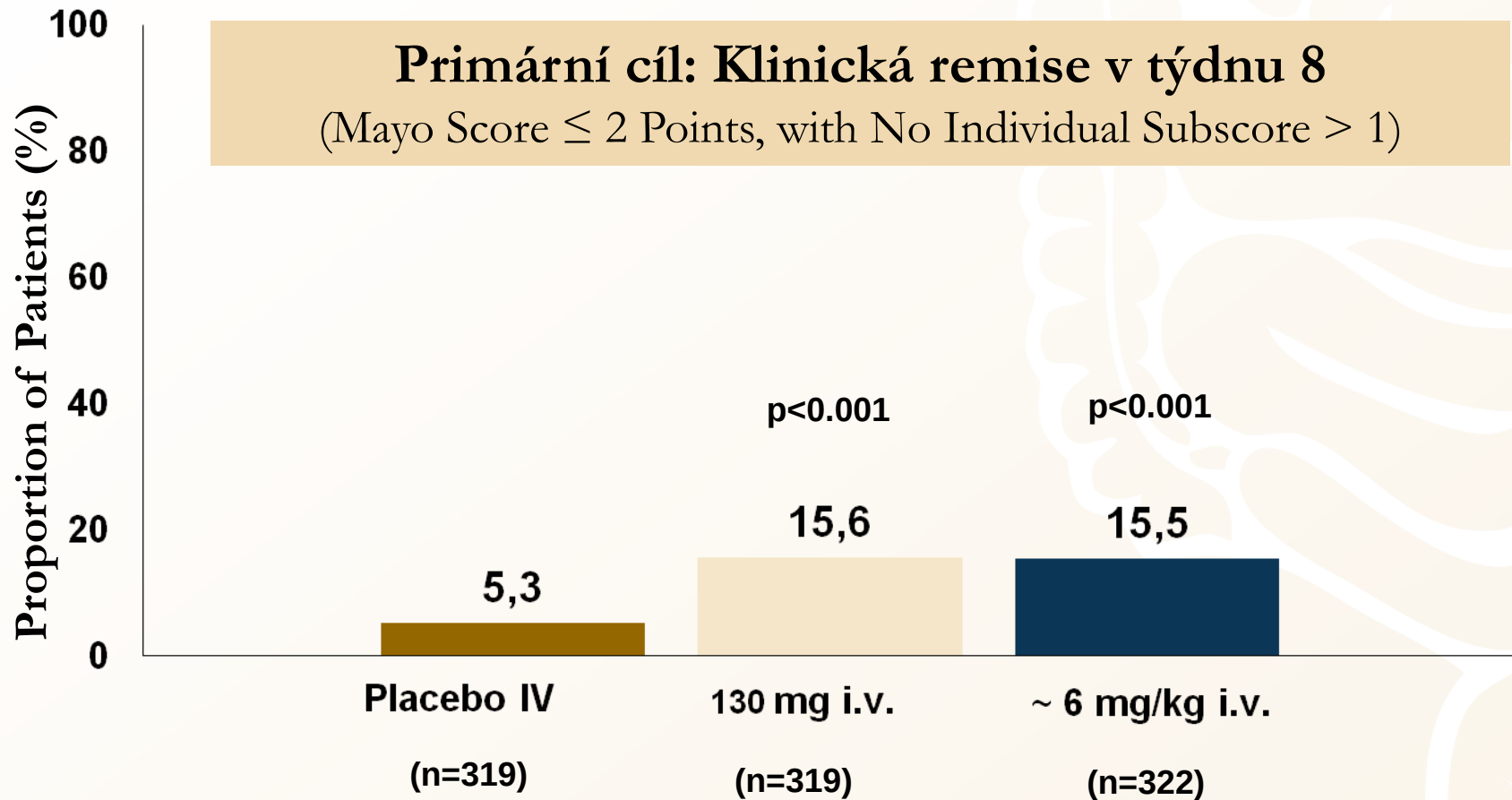


Ustekinumab

- Anticytokínová protilátka: blokáda **p40** podjednotky **IL-12/IL-23**
→ ovlivnění Th1 a Th17 imunitně mediované odpovědi
- Registrace pro léčbu CN od 2016
- Studie **UNIFI** (RCT, phase III):
 - účinnost a bezpečnost UST v indukční a udržovací léčbě středně těžké-těžké UC
 - selhání/intolerance konvenční nebo biologické terapie (anti-TNF α a/nebo vedolizumab)

Sands et al., UEGW 2018; Sandborn et al., OP37; ECCO 2019

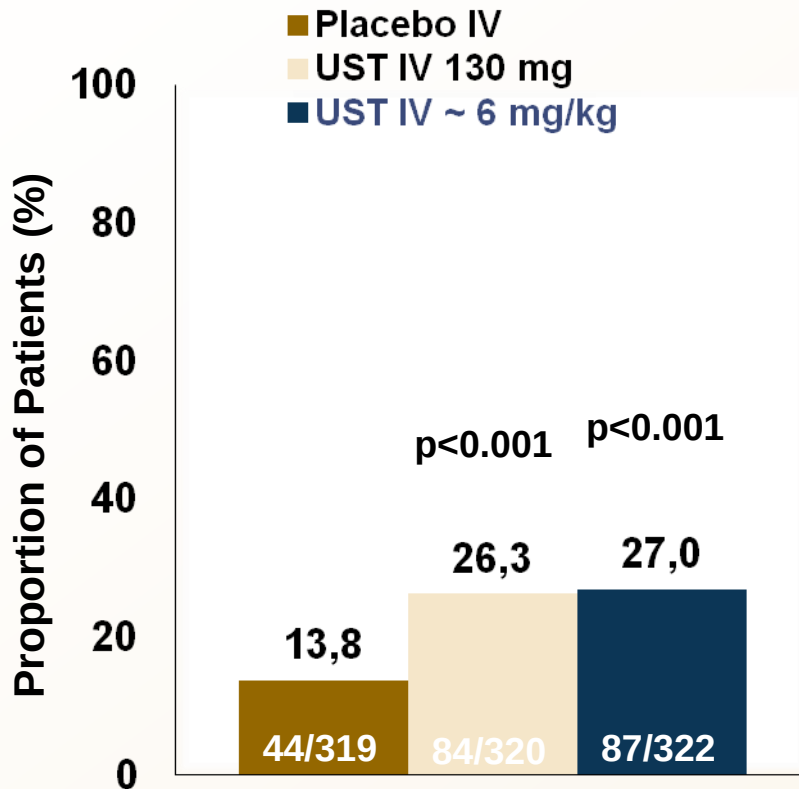
UNIFI - indukční



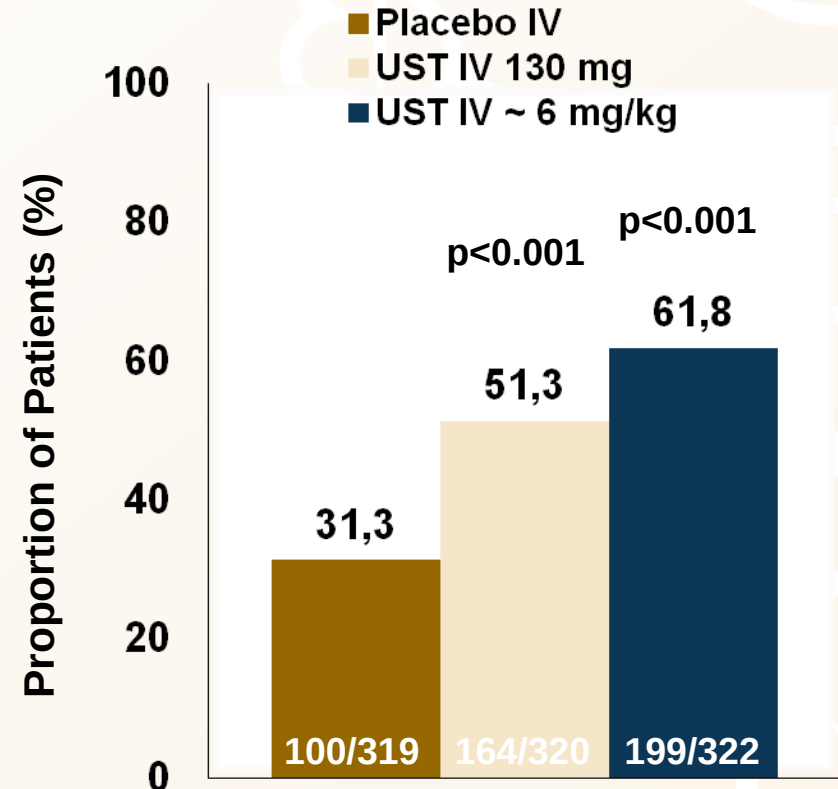
Sands et al., UEGW 2018

UNIFI - indukční

Endoscopic Healing (Mayo ≤ 1)



Clinical Response



Sands et al., UEGW 2018

UNIFI - udržovací

Indukce

Udržovací léčba

Klinická odpověď
na IV UST

(n=523 -1:1:1)

R

PBO

UST 90 mg SC q8w

UST 90 mg SC q12w

Týden 44	PBO (n=175)	UST 90mg q12w (n=172)	UST 90mg q8w (n=176)
Klinická remise (CR)	24.0%	38.4%	43.8%
Klinická odpověď	44.6%	68.0%	71.0%
CR bez KS	23.4%	37.8%	42.0%
MH (Mayo ≤1)	28.6%	43.6%	51.1%

Leukocyte anti-trafficking agents

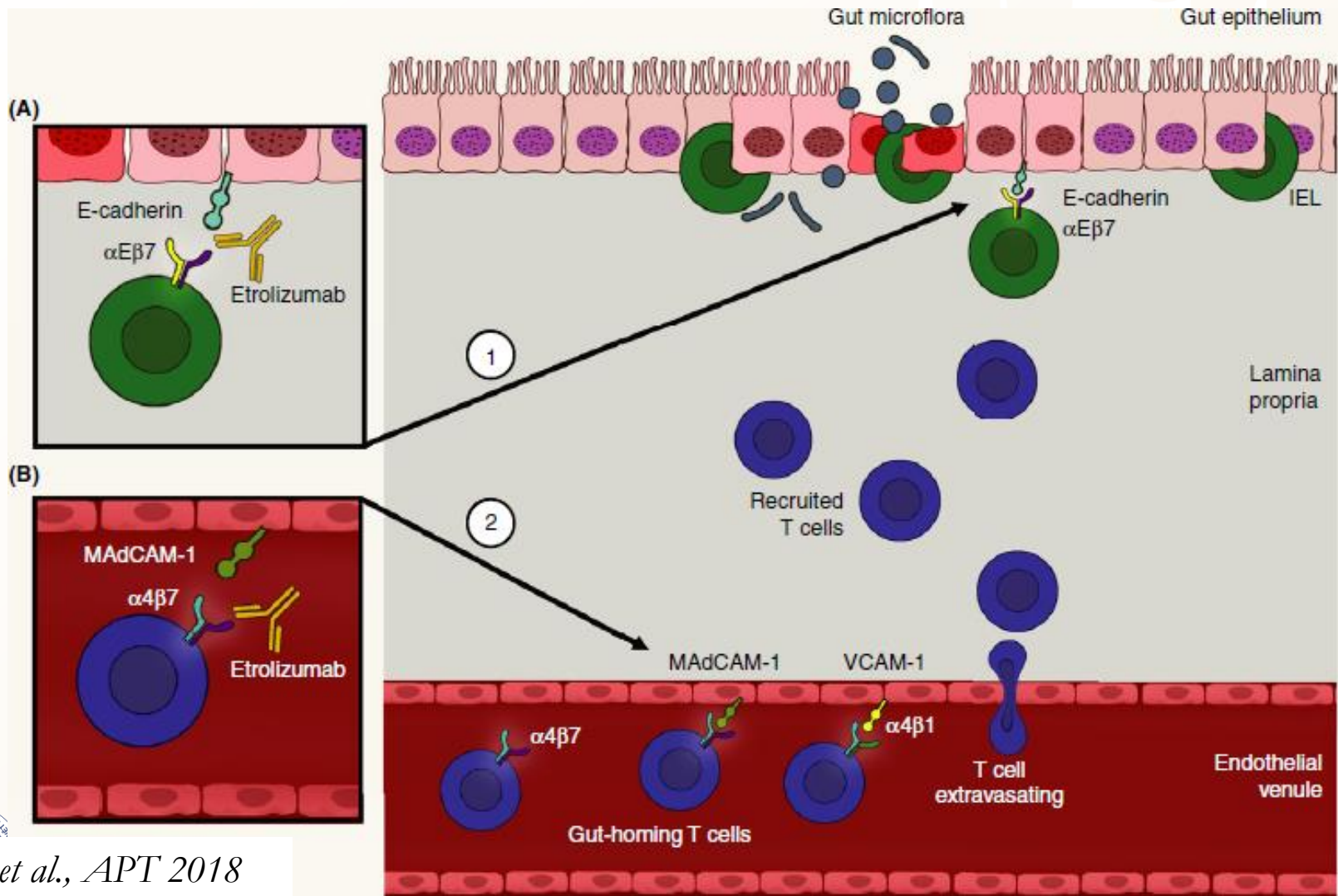


PRACOVNÍ SKUPINA PRO IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY ČGS ČLS JEP



Etrolizumab

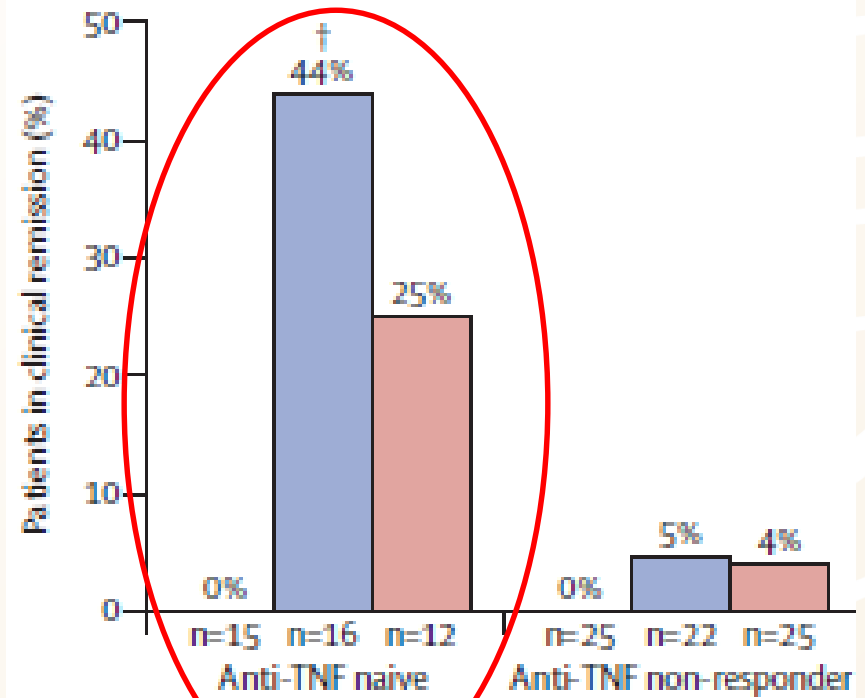
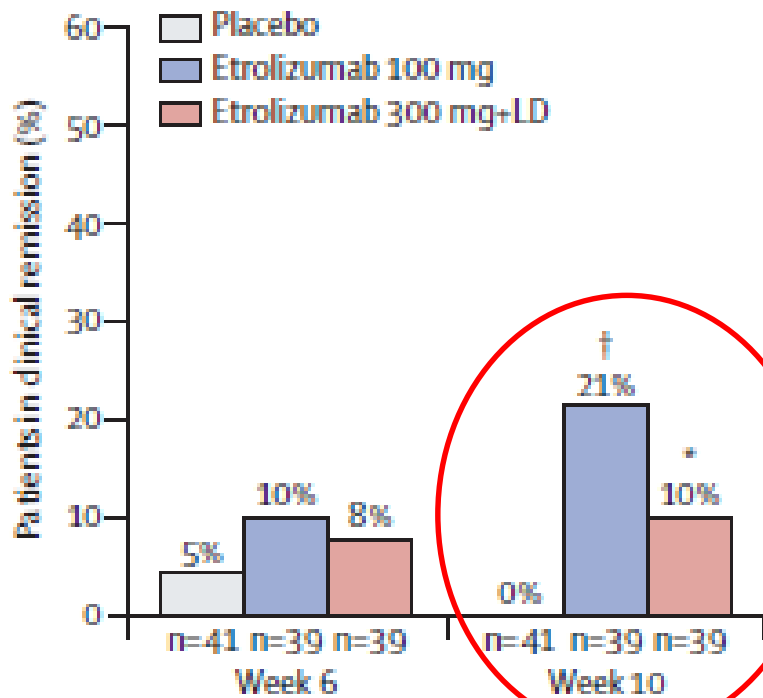
- Anti-integrínová mAb: Anti - $\beta 7$ (blokáda $\alpha 4\beta 7$ a $\alpha E\beta 7$)



Etrolizumab

- RCT, phase 2; středně těžká-těžká UC

Primární cíl: Klinická remise v týdnu 10



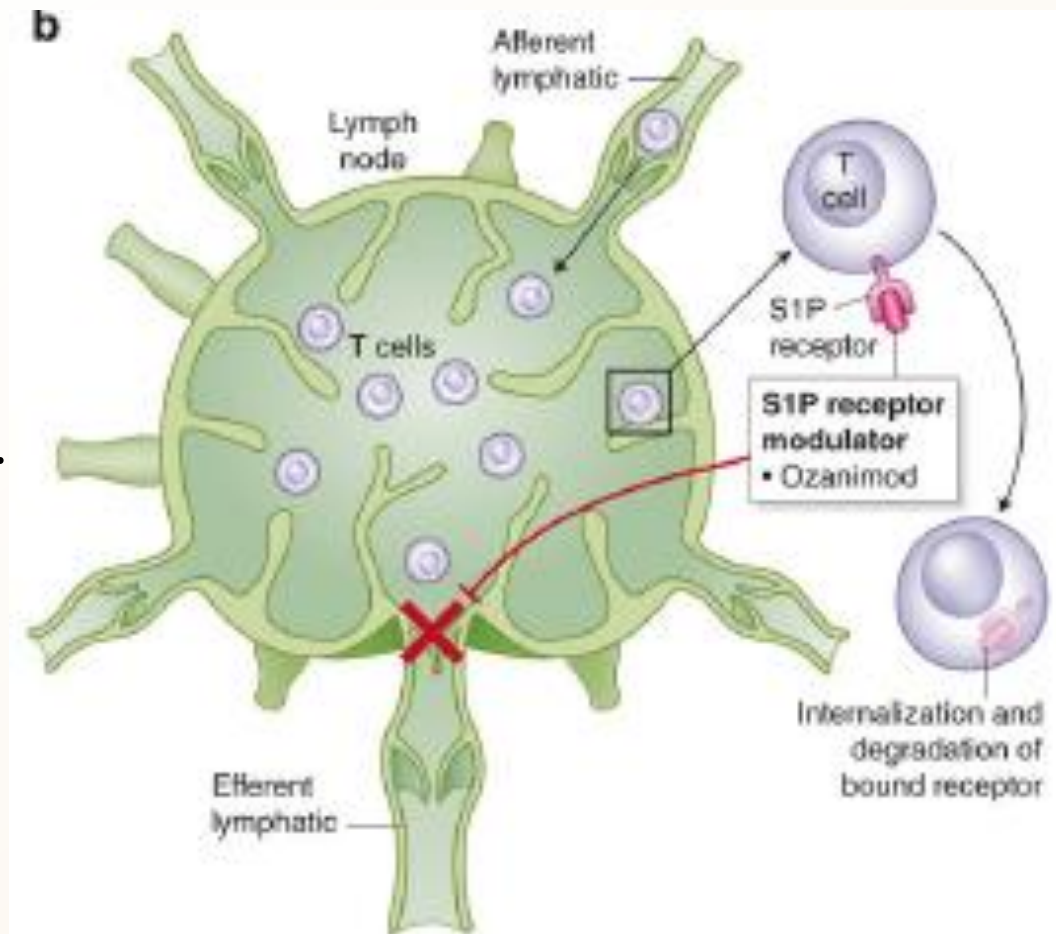
- Několik probíhajících studií fáze 3

Ozanimod



Ozanimod

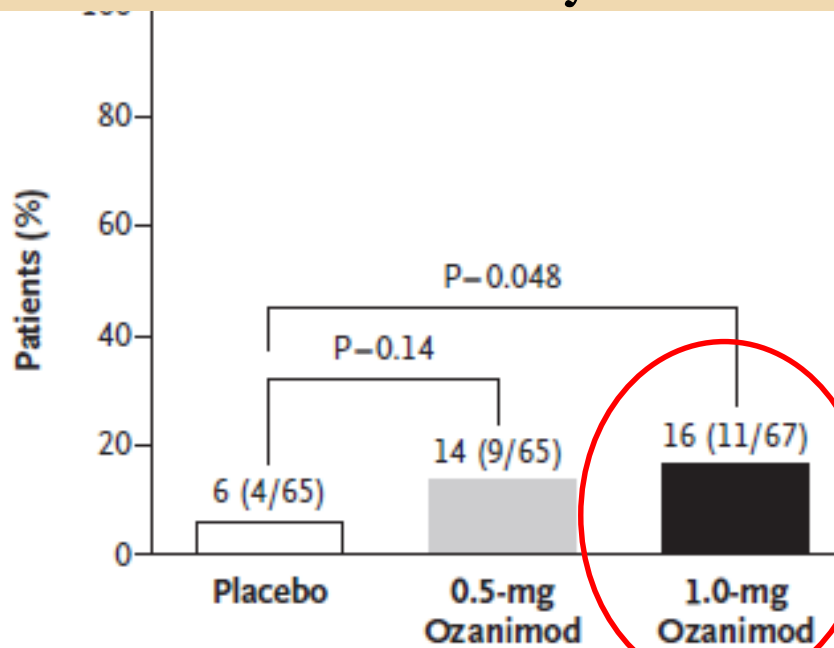
- Sphingosine-1-phosphatase receptor (S1P) (typ 1-5): regulace důležitých imunolog. a KV účinků
- S1P1 receptor – migrace lymfocytů z periferních lymfatických orgánů
- **Ozanimod**: agonista **S1P1** a S1P5 receptorů → blokáda migrace lymfocytů z lymfatických orgánů



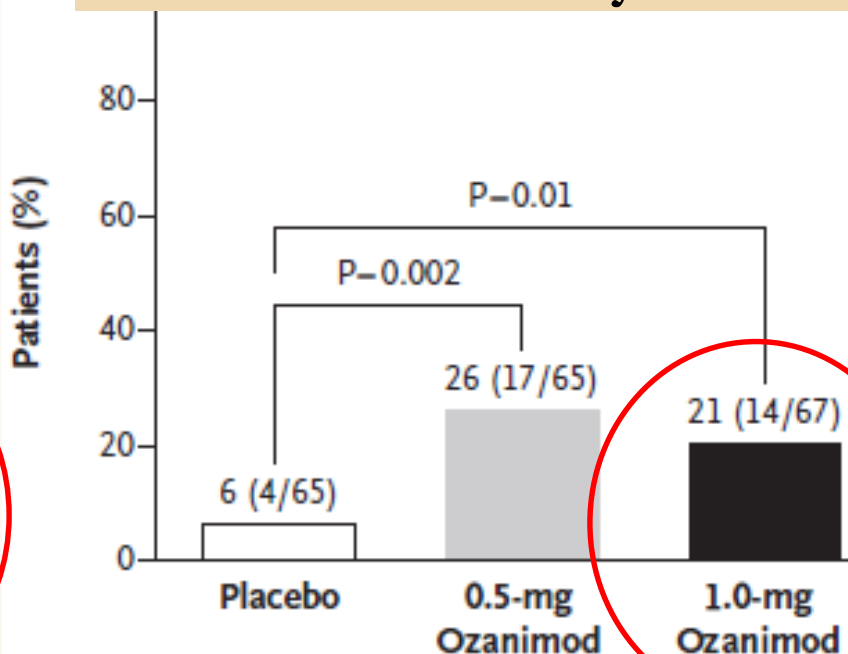
Ozanimod

- RCT, fáze II: středně těžká-těžká UC (endoskop. Mayo 2-3)
 - anti-TNF α exponovaní: 18%

Klinická remise týden 8



Klinická remise týden 32



- Probíhající studie fáze III

ECCO 2019: nové molekuly RCT fáze II u UC

	Mechanismus účinku
Ontamalimab	Anti-MadCam-1 mAb
Mirikizumab	Anti-IL 23 (p19 podjednotka) mAb
Upadacitinib	JAK1 inhibitor
Etrasimod	S1P1 agonista

Děkuji za pozornost



PRACOVNÍ SKUPINA PRO IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY ČGS ČLS JEP





PRACOVNÍ SKUPINA PRO IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY ČGS ČLS JEP

