

Internisten am Markt



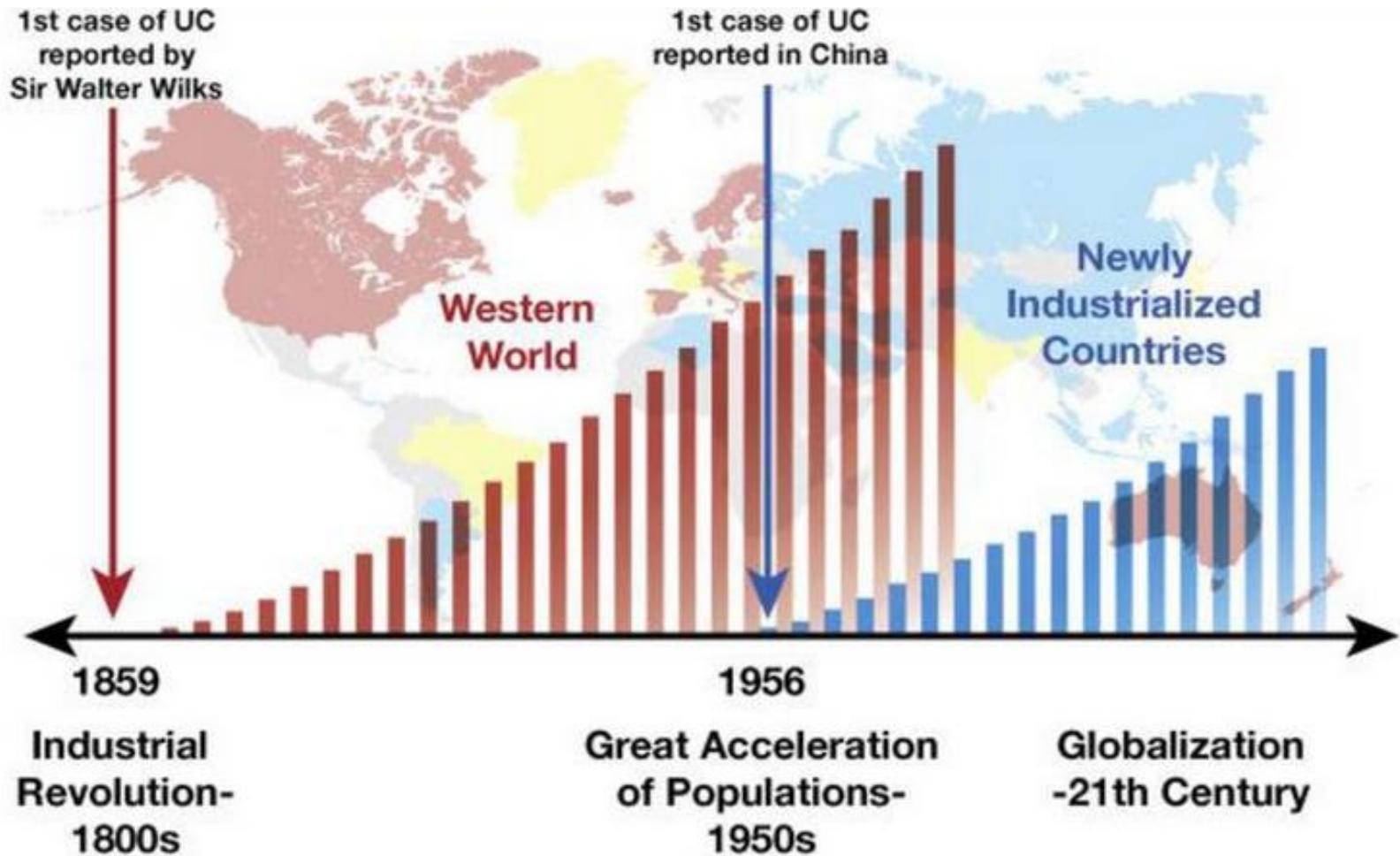
CED-Therapie, aktueller Stand

Dr. med. Roland Mach
Internist, Gastroenterologe,
Diabetologe
Freudenstadt, den 01.07.2022

Transparenzerklärung:

- **Beschäftigungsverhältnis/ Dienstherr:**
kein Beschäftigungsverhältnis
- **Vortragshonorare und/oder Beraterhonorare:**
Merck Sharp Dohme (MSD), Astra Zeneca, Sanofi Aventis,
Boehringer Ingelheim, Berlin Chemie
- **Aktien/ Firmenbeteiligung:**
keine

- **Epidemiologie**
- **Pathogenese der CED**
- **Therapieziele und -algorithmus**
- **Mesalazin, Kortikoidtherapie, Azathioprin, MTX**
- **Biologika (Effektivität, Nebenw., Risiken)**
 - **Anti-TNF**
 - **Integrin-AK**
 - **Interleukin (IL) 12/23- AK**
 - **Januskinase (JAK)-Inhibitoren**
 - **Sphingosin -1- Phosphat (S1P) Rezeptor Agonisten**
- **Zusammenfassung und Ausblick**



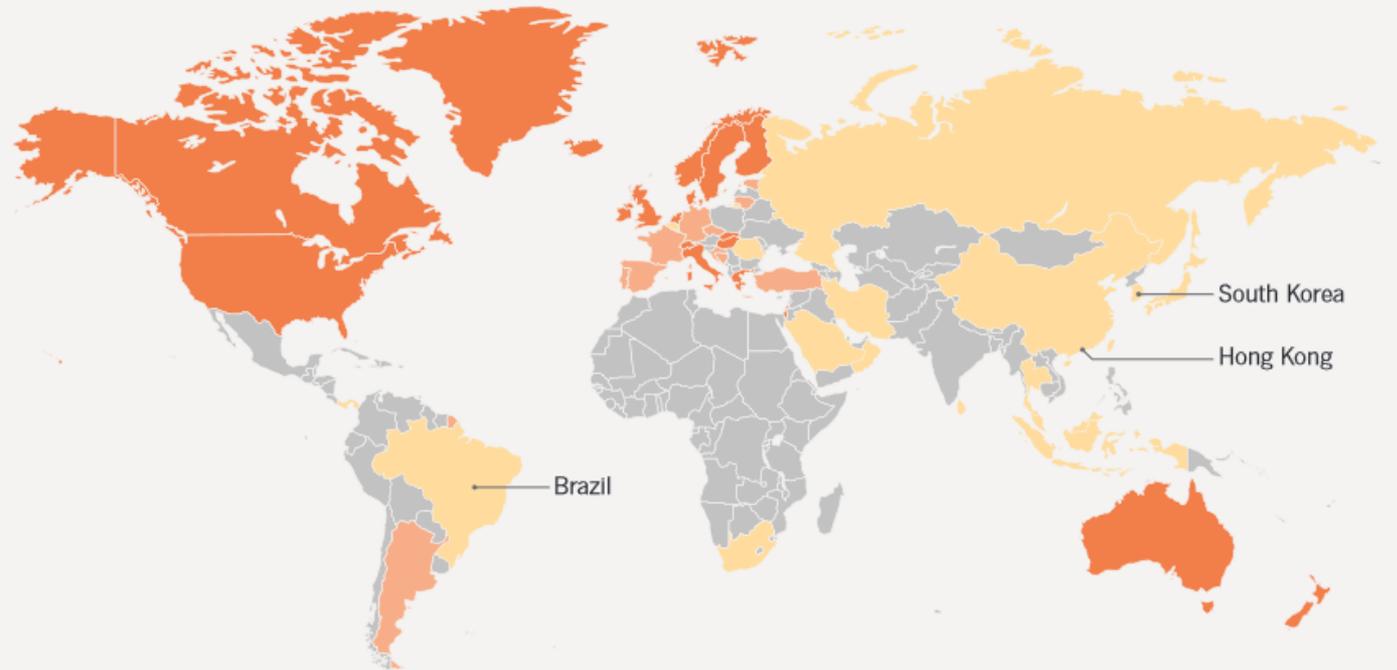
*Kaplan and Ng. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2017

A GROWING GLOBAL DISEASE

IBD is most common in North America, Western and Northern Europe, Australia and New Zealand⁴. Cases are much less common in non-Western nations, but this is changing — incidence rates have climbed rapidly in recent years in parts of Asia and South America.

IBD prevalence, 2015:

- Highest
- Intermediate
- Lowest
- No data



50%
increase
in UC incidence

Hong Kong (1990–2001)⁵

150%
increase
in CD incidence

100%
increase
in UC incidence

South Korea (1991–2000)⁵

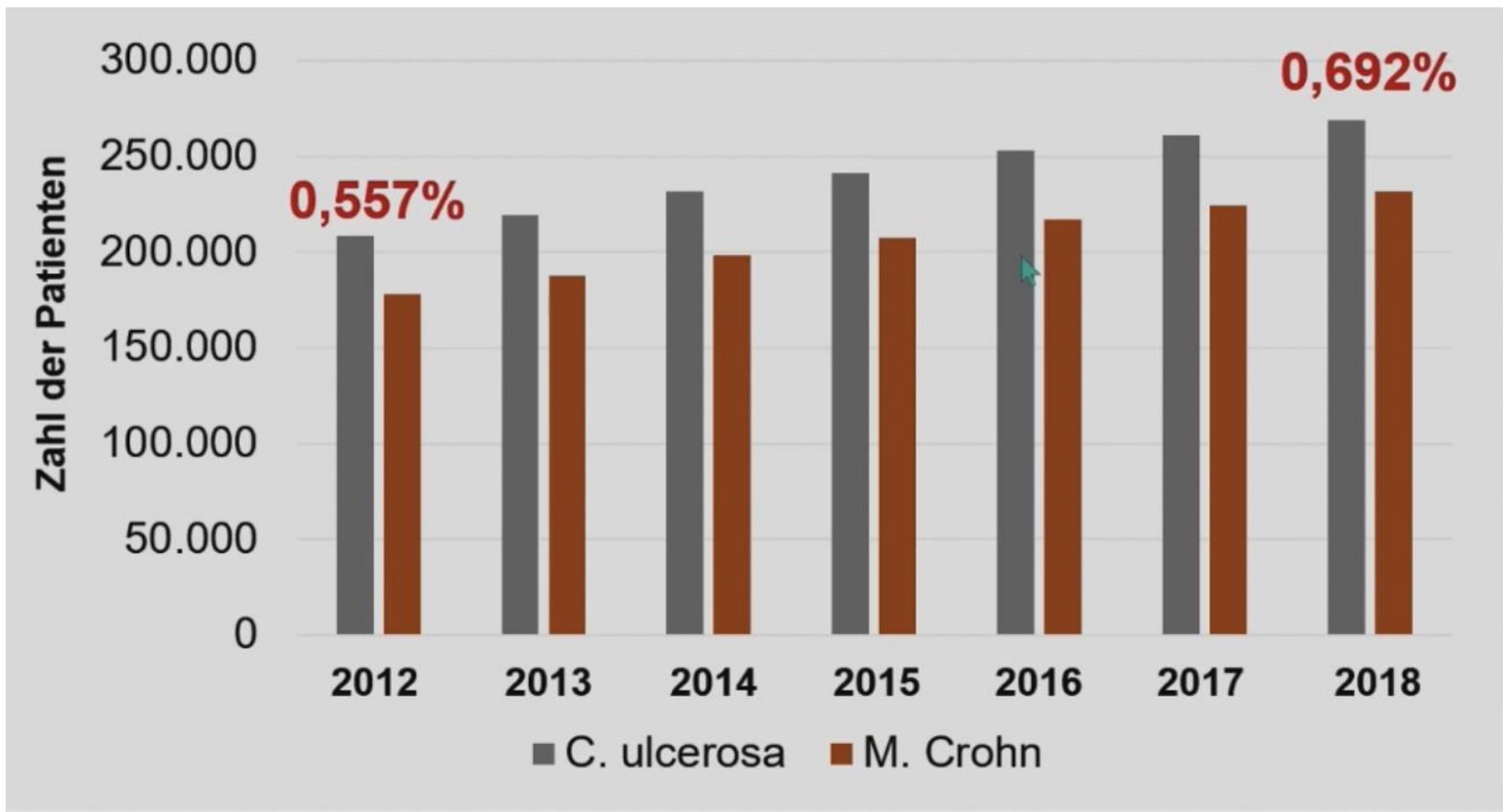
136%
increase
in CD incidence

75%
increase
in UC incidence

Brazil (1991–2000)⁶

117%
increase
in CD incidence

Biology: A slow-motion epidemic, Nature 2016, 540, S98-S99



J.Holstiege et al., Versorgungsatlas.de Bericht 21/03 Vers. 2 vom 12.05.21

Genotyp

Umwelt

Intiierende
Auslöser

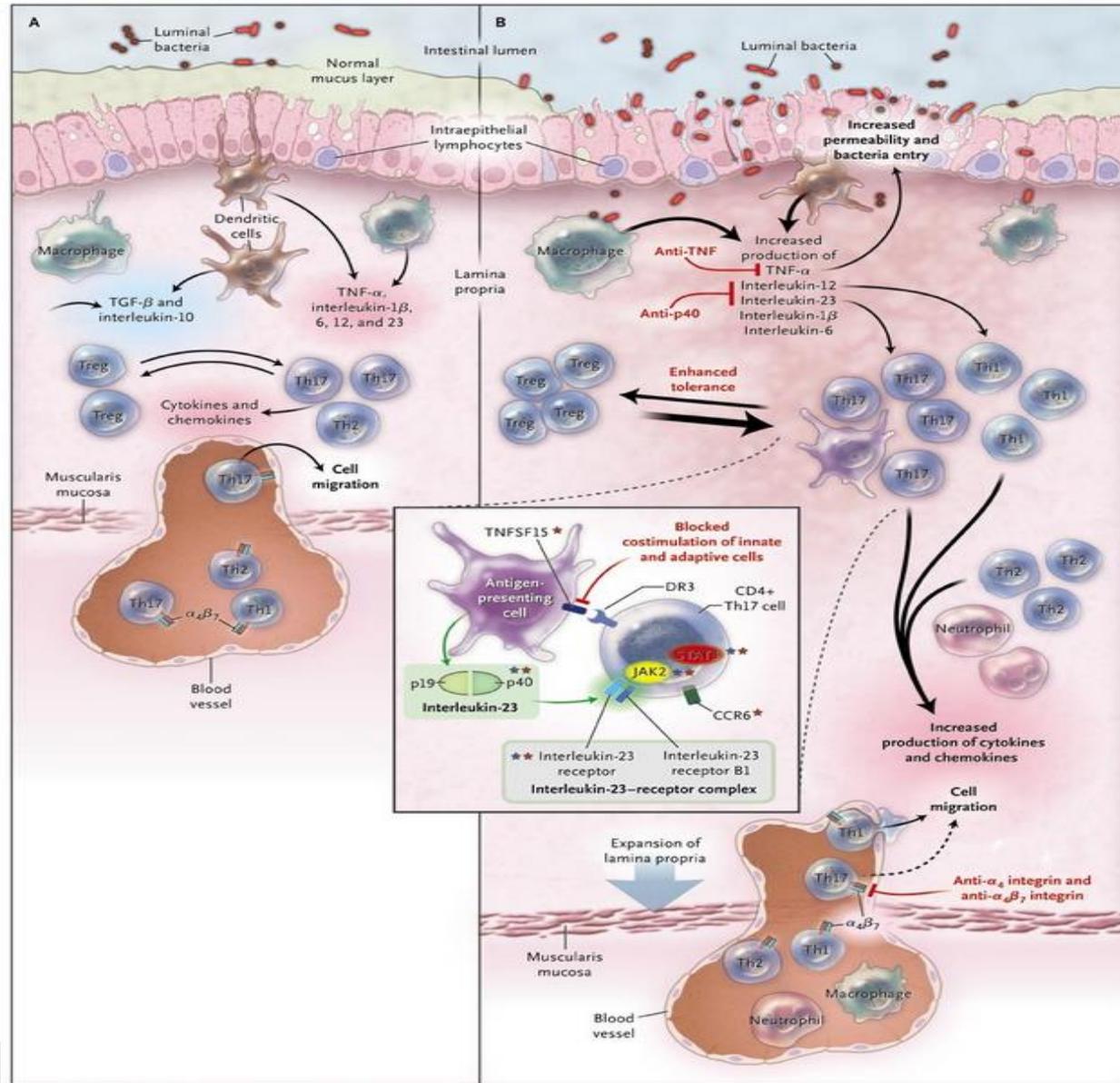
Gestörte Funktion der Barriere

Aktivierung von Immunzellen

Molekulare
Checkpoints

Chron. Entzündung

Fistel, Stenose, Abszess, Krebs



Morbus Crohn/Colitis ulcerosa

Typische Befallsmuster

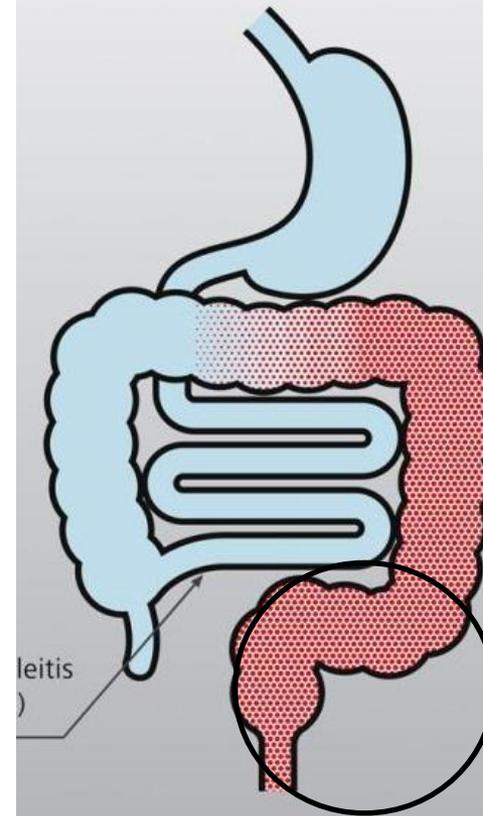
Morbus Crohn

Segmentale
Verteilung der
Entzündung



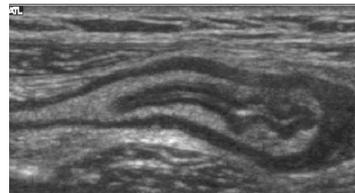
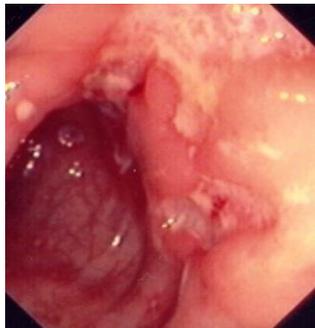
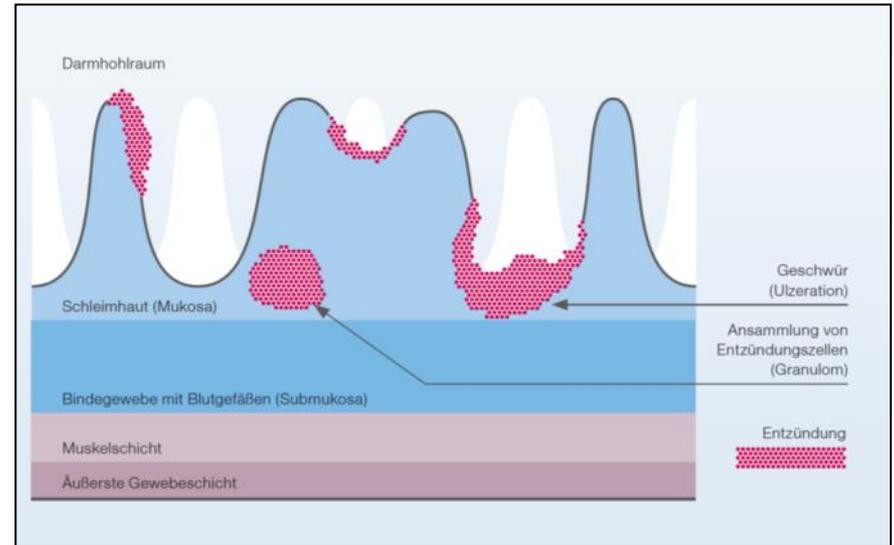
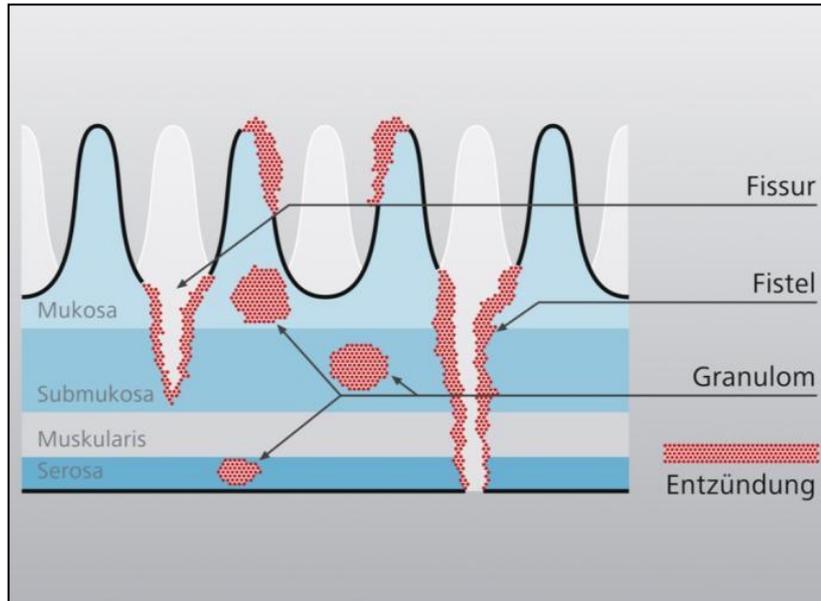
Colitis ulcerosa

Vom Enddarm
ausgehende
kontinuierliche
Entzündung



Morbus Crohn/Colitis ulcerosa

Entzündung der Darmwand



Verbesserung der Therapieerfolge durch zielgerichtete Therapie und engmaschige Anpassungen

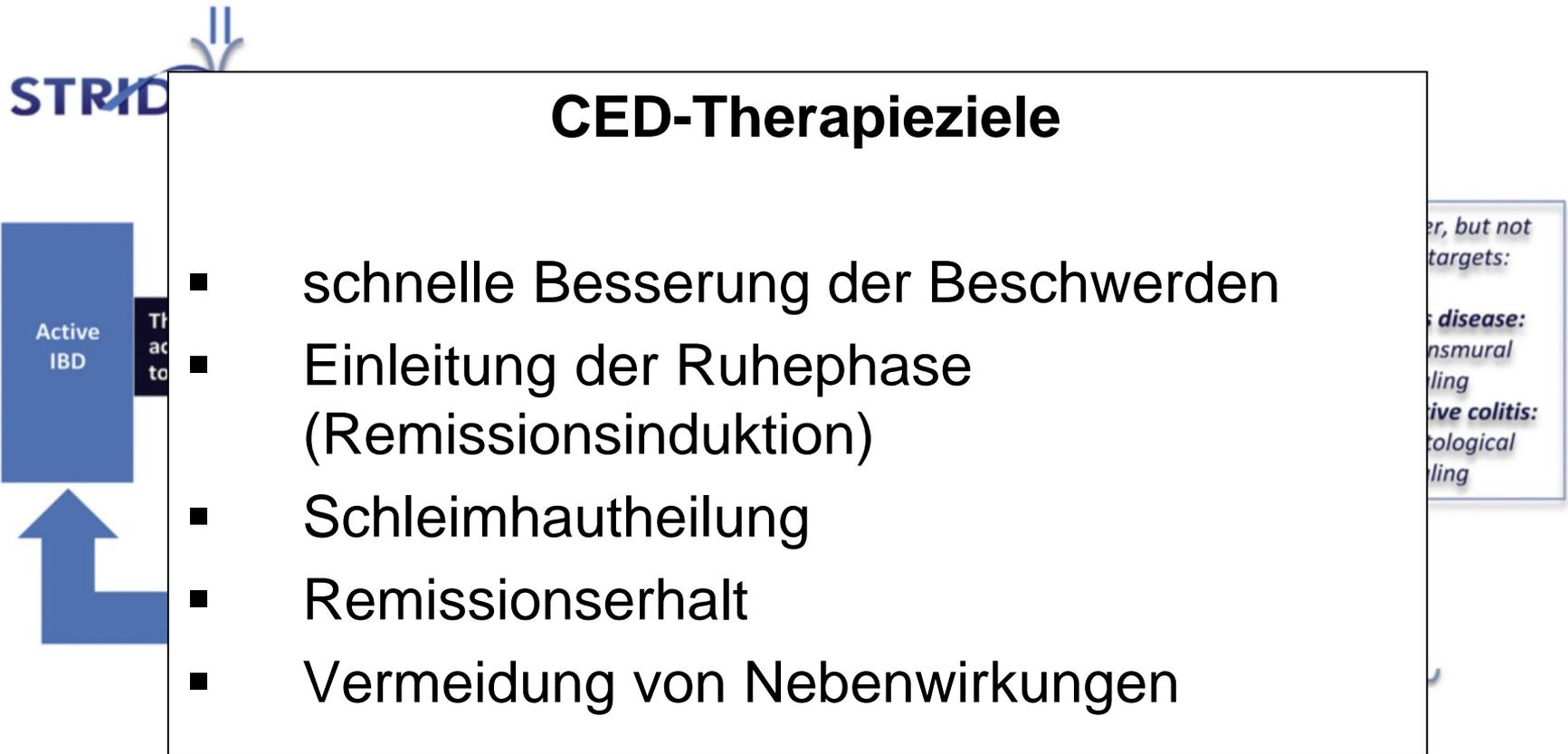


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

Normal



Mild



Moderate

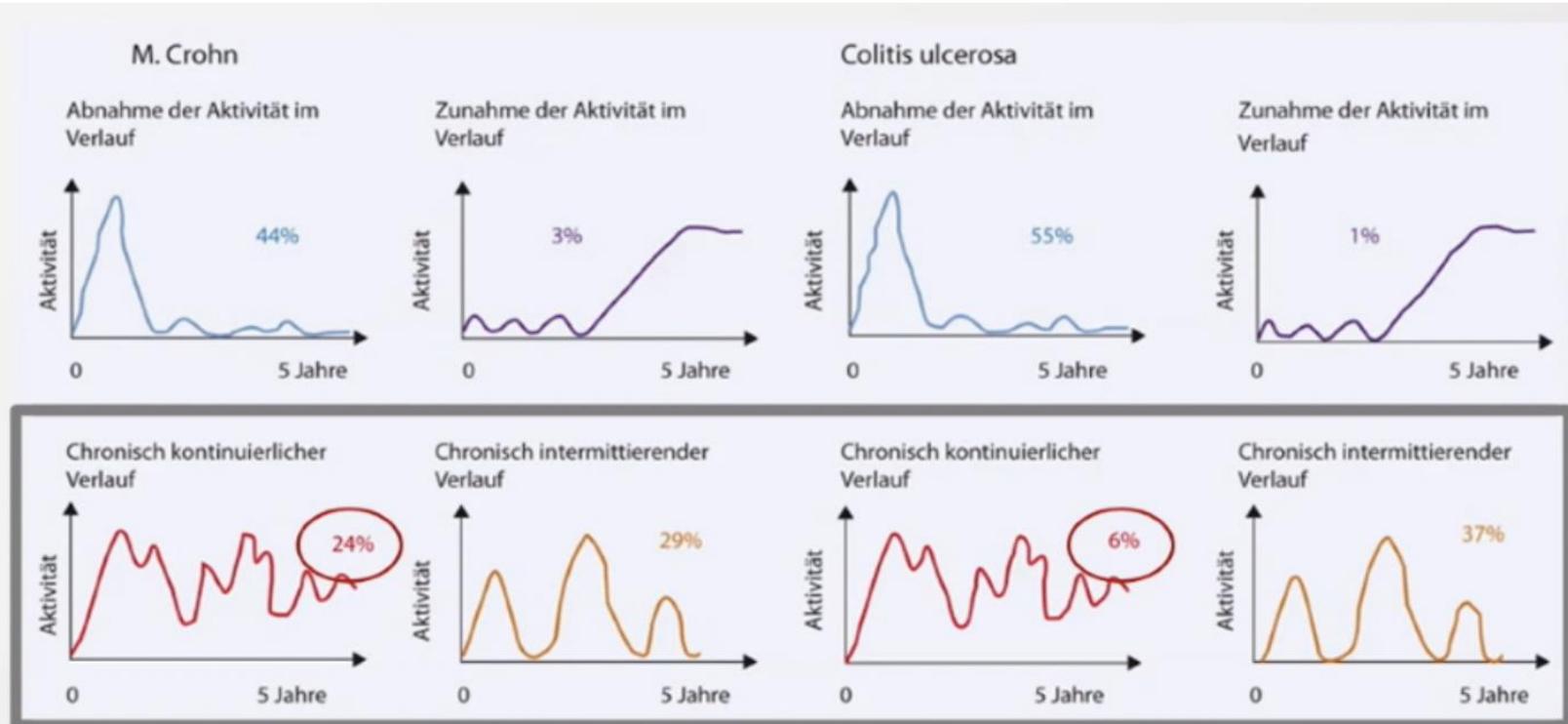


Severe



Klinischer Verlauf bei M. Crohn

Klinischer Verlauf bei Colitis ulcerosa



Resultate einer Bevölkerungs basierten Kohortenstudie (IBSEN Study)

Solberg et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 5, 1430-1438, 2007
 Solberg et al. Scand. J. Gastroenterol. 44,431-440, 2009

Colitis ulcerosa

Morbus Crohn

Ausschluss von infektiologischen Komplikationen
Ausschluss der Notwendigkeit eines chirurg. Vorgehens

Mesalazin

Ausreichend dosiert ? Systemische
und lokale Therapie kombiniert ?

Mild-moderat: **MMX-Budesonid**

Systemische Steroide

Mild- moderate aktive Ileitis terminalis:

Budesonid

Systemische Steroide

Steroidfreie Remission

Komplettes
Ausschleichen der
Steroide
Remissionserhaltung mit
Mesalazin (bei CU)

Steroidabhängigkeit

Ausscheiden nicht möglich

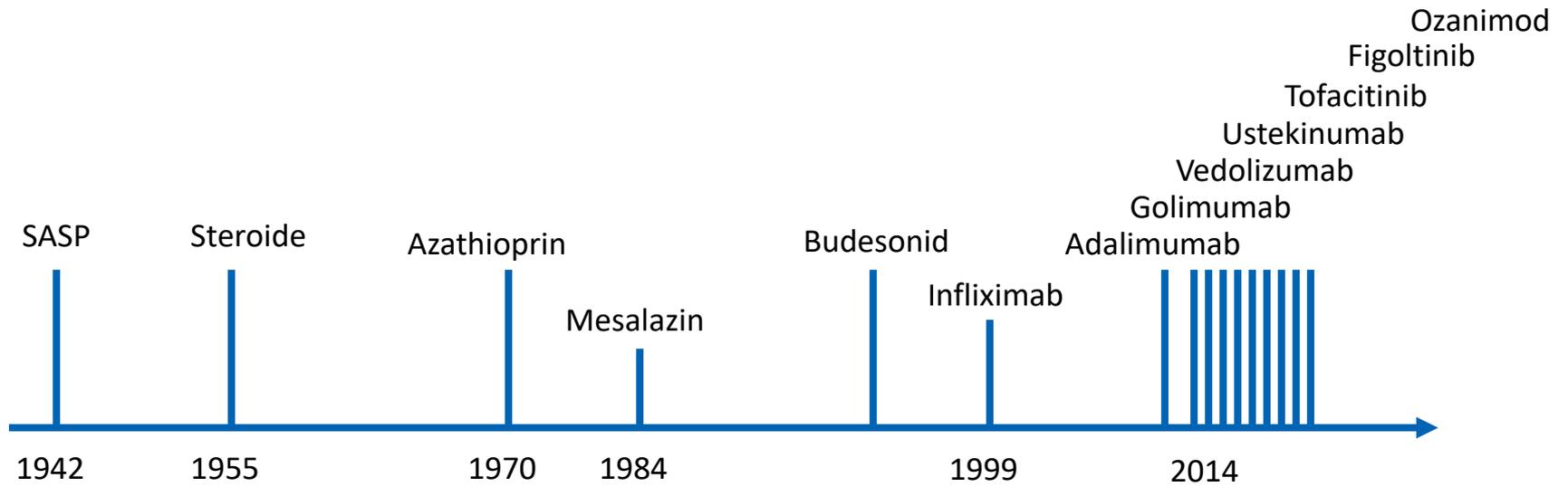
- **Azathioprin**
- **MTX (nur bei MC)**
- **TNF-alpha- AK**
- **Vedolizumab**
- **Tofacitinib, Figoltinib (nur CU)**
- **Ustekinumab**
- **Ozanimod (nur CU)**

Steroidrefraktär

Kein Ansprechen auf Steroide

- **TNF-alpha- AK +/- IS
(Infliximab)**
- **Ustekinumab**
- **Ciclosporin (nur CU)**
- **Tofacitinib (nur CU)**
- **Proktokolektomie (CU)**

IS= klassische Immunsuppressiva, Azathioprin / MTX

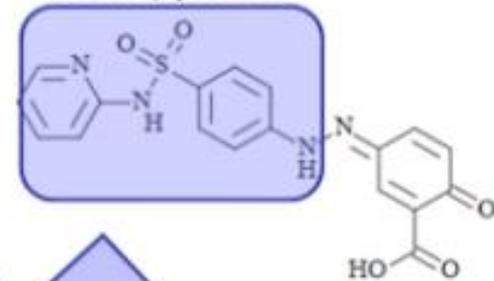


Mesalazin



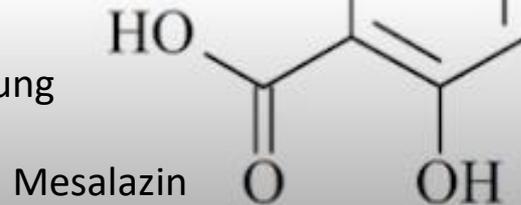
Mesalazin = Weiterentwicklung des Sulfasalazin (1940)

Sulfapyridin



Sulfasalazin

- 30 % Nebenwirkungen
- 90 % Allergien



1984: weltweite Erstzulassung

Mesalazin

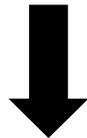
MMX Mesalamine for Induction and Maintenance Therapy in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis

Stephen B. Hanauer, MD¹; Gary R. Lichtenstein, MD²; Michael A. Kamm, MD³; William J. Sandborn, MD⁴; Kirstin H. Lees, MA⁵; Karen Barrett, MSc⁶; Robyn G. Karlstadt, MD⁵; Ron Diebold⁵; and Raymond E. Joseph, MD⁵

566 Patienten mit leichter oder moderater CU



Mesalazin 2,4g bis 4,8 g/ täglich



Erfolgreiche Remission bei **63% der Patienten** nach 8- 16 Wochen

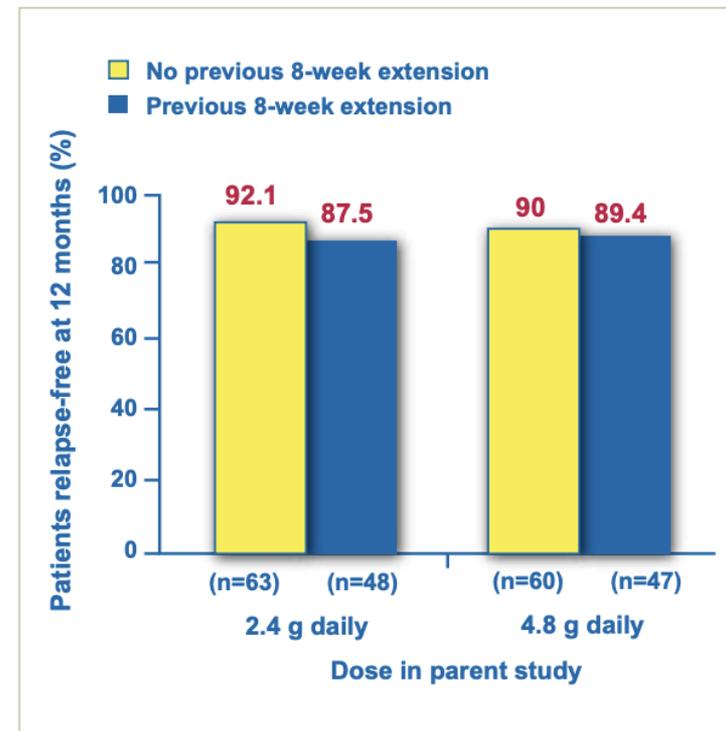


Figure 3. Percentage of patients in clinical and endoscopic remission after 12 months of Multi Matrix mesalamine maintenance treatment, by parent study dose and requirement for treatment extension.

Kortikoidtherapie

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY AUGUST 14 1954



CORTISONE IN ULCERATIVE COLITIS PRELIMINARY REPORT ON A THERAPEUTIC TRIAL

BY

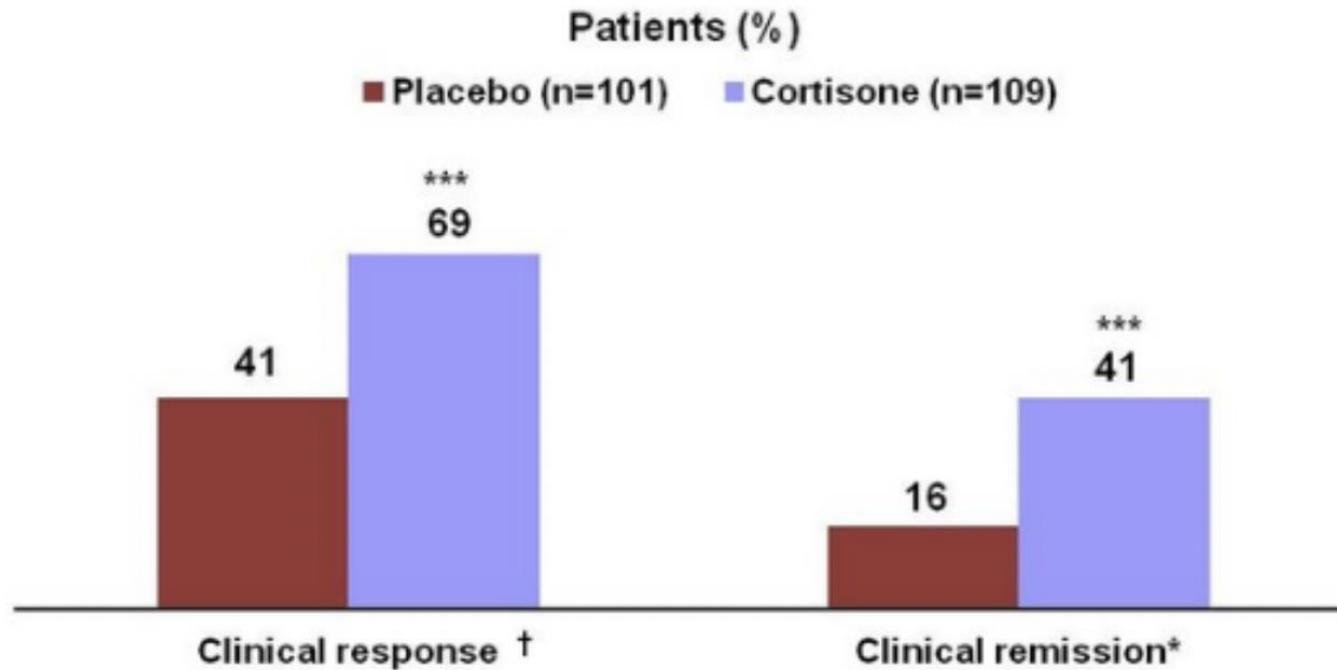
S. C. TRUELOVE, M.D., M.R.C.P. AND L. J. WITTS, M.D., F.R.C.P.

Nuffield Department of Clinical Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford

With the co-operation of Professor R. E. TUNBRIDGE and Dr. G. WATKINSON (Leeds),
Dr. F. AVERY JONES and Dr. RICHARD DOLL (North-west London), Professor T. L. HARDY
and Dr. C. R. ST. JOHNSTON (Birmingham), Dr. W. I. CARD and
Dr. MAXWELL WILSON (Edinburgh), and Sir JOHN TAYLOR (Medical Research Council)



Orale Cortisontherapie /Milde bis schwere Colitis ulcerosa: Klinisches Ansprechen und Remission zu Woche 6

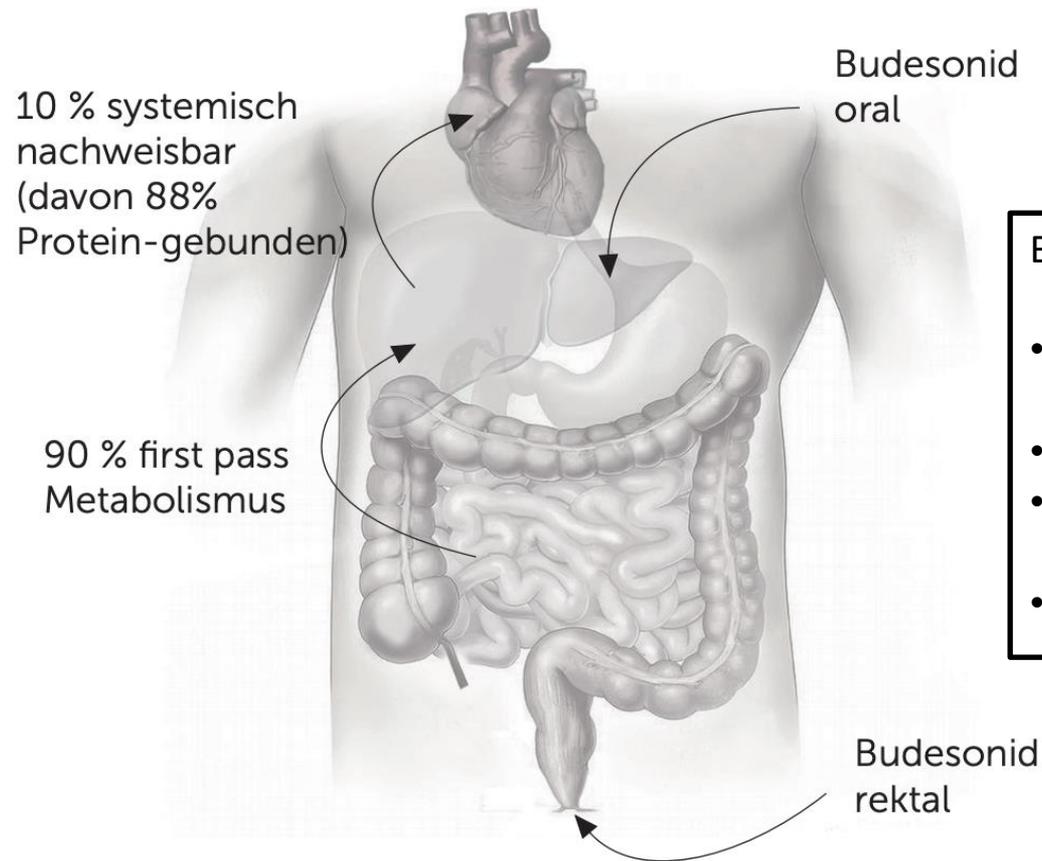


***p<0.001 vs placebo

†Clinical response defined as improved or clinical remission

*Clinical remission defined as 1 or 2 stools / day without blood

Budesonid: Metabolismus und Charakteristika

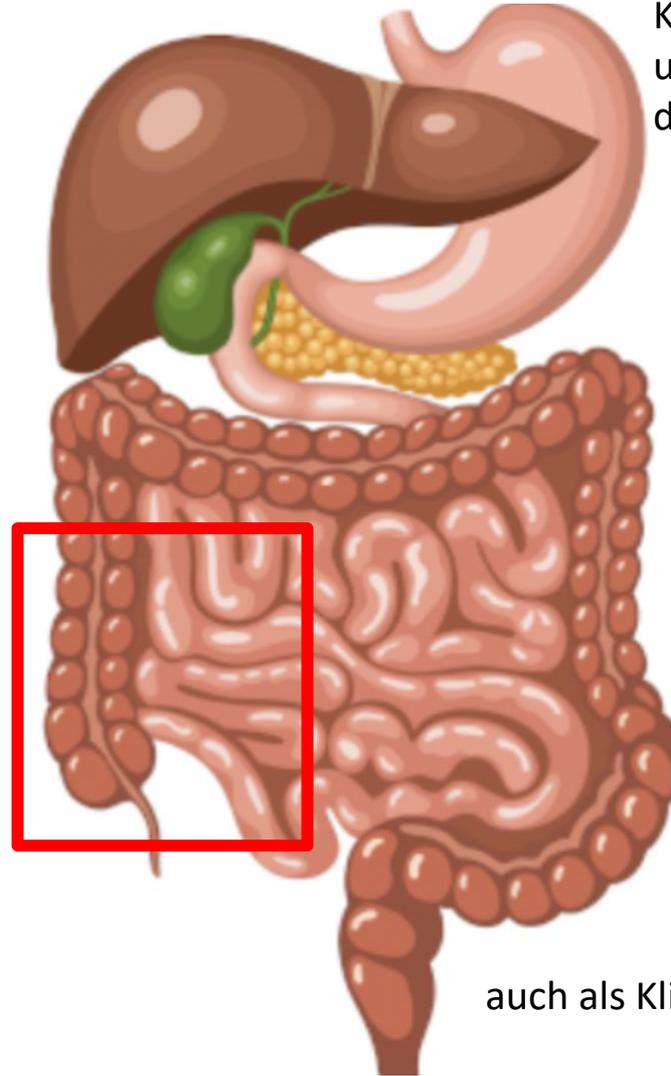


Budesonid- Charakteristika:

- Nicht-halogeniertes Corticosteroid, lipophil
- Gute Gewebegängigkeit
- 9 x höhere Rezeptoraffinität im Vgl. zu Dexamethason
- Metaboliten überwiegend inaktiv

Freisetzung und Wirkprofil von Budesonid

Auflösung der Kapseln im Magen und Freisetzung der Pellet



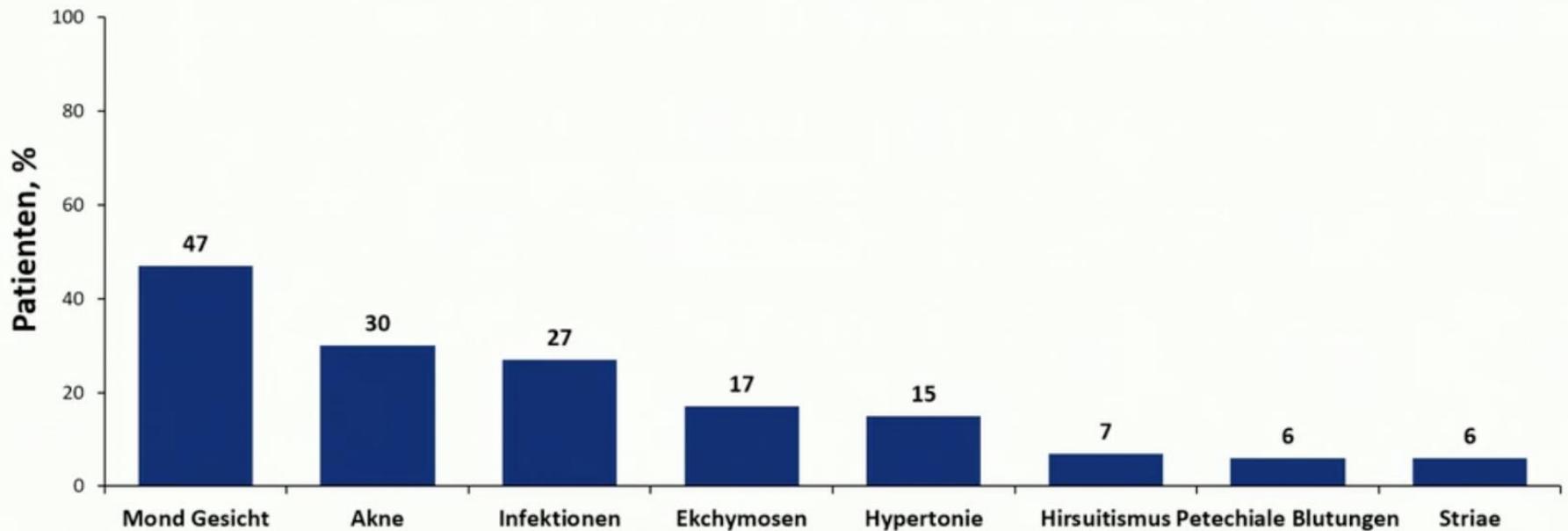
Budesonid MMX

Durch das Multi-Matrix-System Freisetzung des Budesonids im gesamten Colon

pH- modifizierte Freisetzung aus den Pellets im term. Ileum ($pH > 6,4$)
ausgeprägte topische Wirksamkeit im term. Ileum und Col. asc.

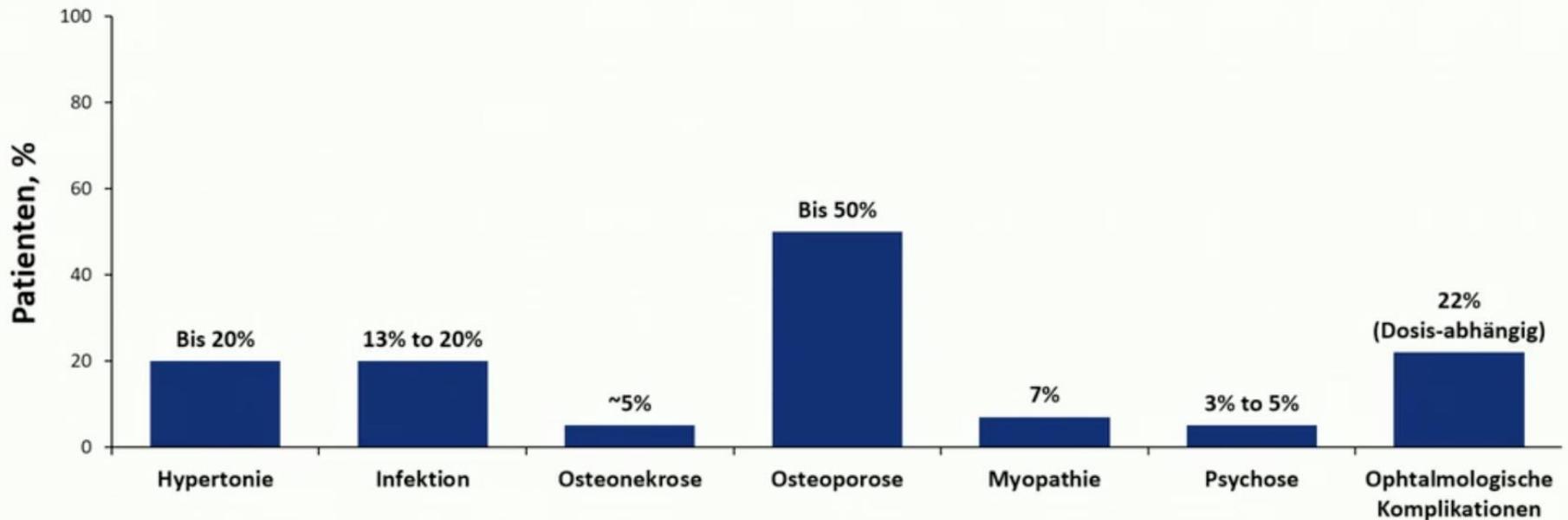
auch als Klistier/ Schaum für das untere Kolon

Nebenwirkungen sind häufig und schwer bei Crohn-Patienten, die Kortikosteroide über > 17 Wochen erhielten



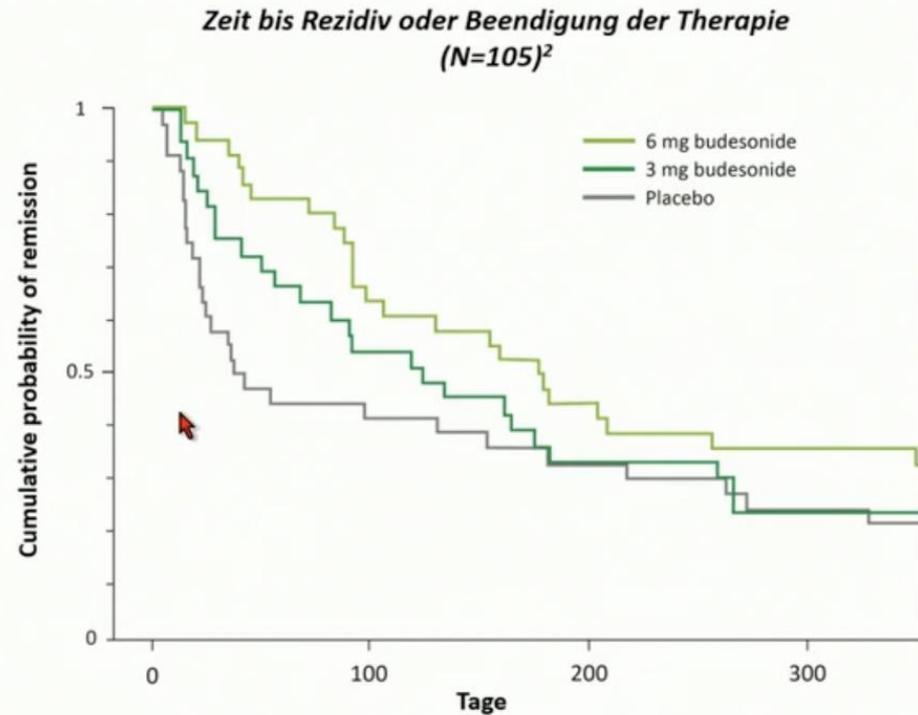
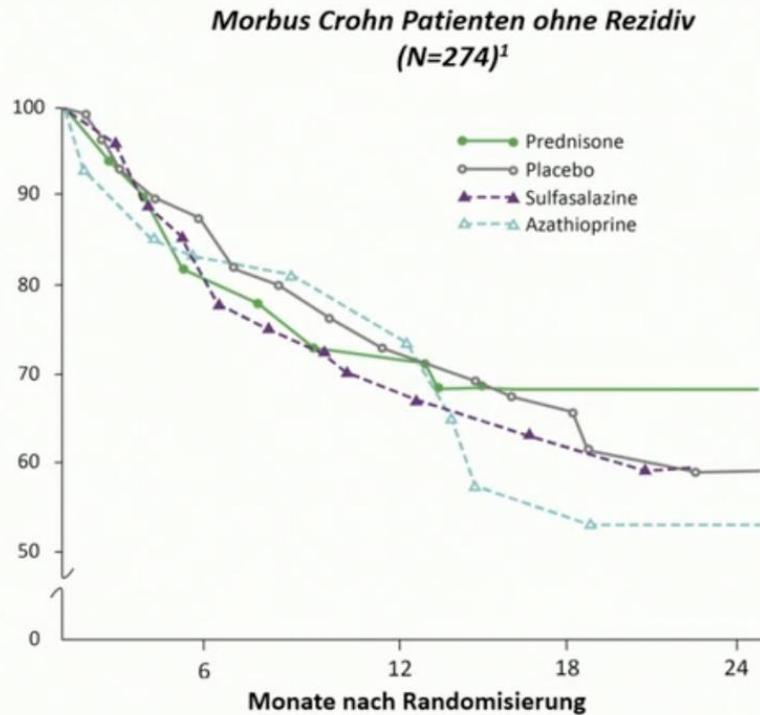
Adaptiert nach Sandborn WJ Can J Gastroenterology 2000; 14 / Suppl C): 17C-22C

Schwerwiegende Nebenwirkungen treten auch bei verlängerter Therapie mit niedrig dosierten Kortikosteroiden auf (5-10 mg Prednisolon/ d)



Adaptiert nach Sandborn WJ Can J Gastroenterology 2000; 14 / Suppl C): 17C-22C

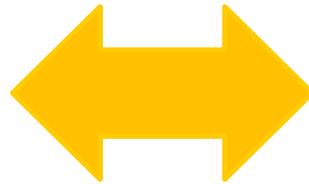
Ineffektivität von Steroiden in der Erhaltungstherapie



Summers RW et al., Gastroenterology, 1979, 77

Wie wählen wir die passende Therapie ?

- MTX
- Azathioprin
- Anti- TNF
- Anti-Ingretin-AK
- Anti-IL-12/ Anti-IL-23-AK
- JAK-Inhibitoren
- Sphingosin 1 –Phosphat-Mod.



- Krankheitsaktivität
- Nebenwirkungen
- Extraintestinale Manifestationen
- Persönliche Erfahrung

Azathioprin / Methotrexat

Azathioprin – Nebenwirkungen und Kontrolle

Nebenwirkungen
(Häufigkeit in %)

Was und wie häufig kontrollieren
1. und 2. Therapiemonat wöchentlich,
dann alle 2 – 4 (-8) Wochen kontrollieren!

▷ Knochenmark-
depression (2 %)

Parameter

▷ Blutbild:
Leukozyten
Thrombozyten
Hb

▷ Toxische oder allergische
Hepatitis (0,3 %) ▷ Leberwerte

jährlich Hautarzt

▷ Pankreatitis (1-2%)

▷ Symptomatik: Bauchschmerzen

▷ Allergische
Reaktionen (2 %)

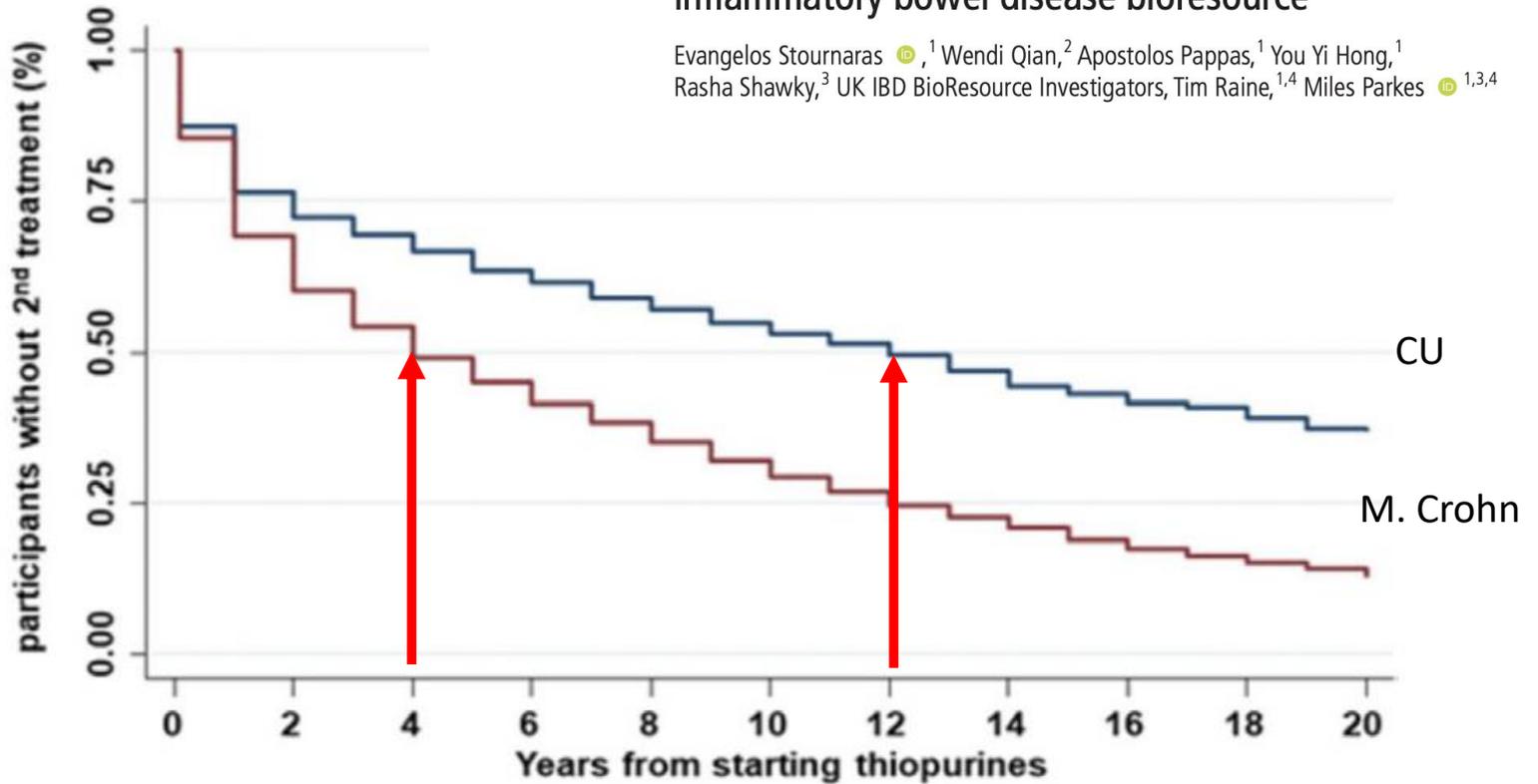
kann in der Schwangerschaft weitergegeben werden



Original research

Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource

Evangelos Stornaras ¹, Wendi Qian, ² Apostolos Pappas, ¹ You Yi Hong, ¹ Rasha Shawky, ³ UK IBD BioResource Investigators, Tim Raine, ^{1,4} Miles Parkes ^{1,3,4}



Number at risk

UC	4725	2637	1884	1333	937	669	454	304	208	137	84
Crohn's	6464	3175	2053	1404	962	654	423	283	183	120	85

Stornaras et al., Gut 2020

A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease

Brian G. Feagan, M.D., Richard N. Fedorak, M.D., E. Jan Irvine, M.D., Gary Wild, M.D., Ph.D., Lloyd Sutherland, M.D., A. Hillary Steinhart, M.D., Gordon R. Greenberg, M.D., John Koval, Ph.D., Cindy J. Wong, M.Sc., Marybeth Hopkins, R.N., Stephen B. Hanauer, M.D., and John W.D. McDonald, M.D. for the North American Crohn's Study Group Investigators

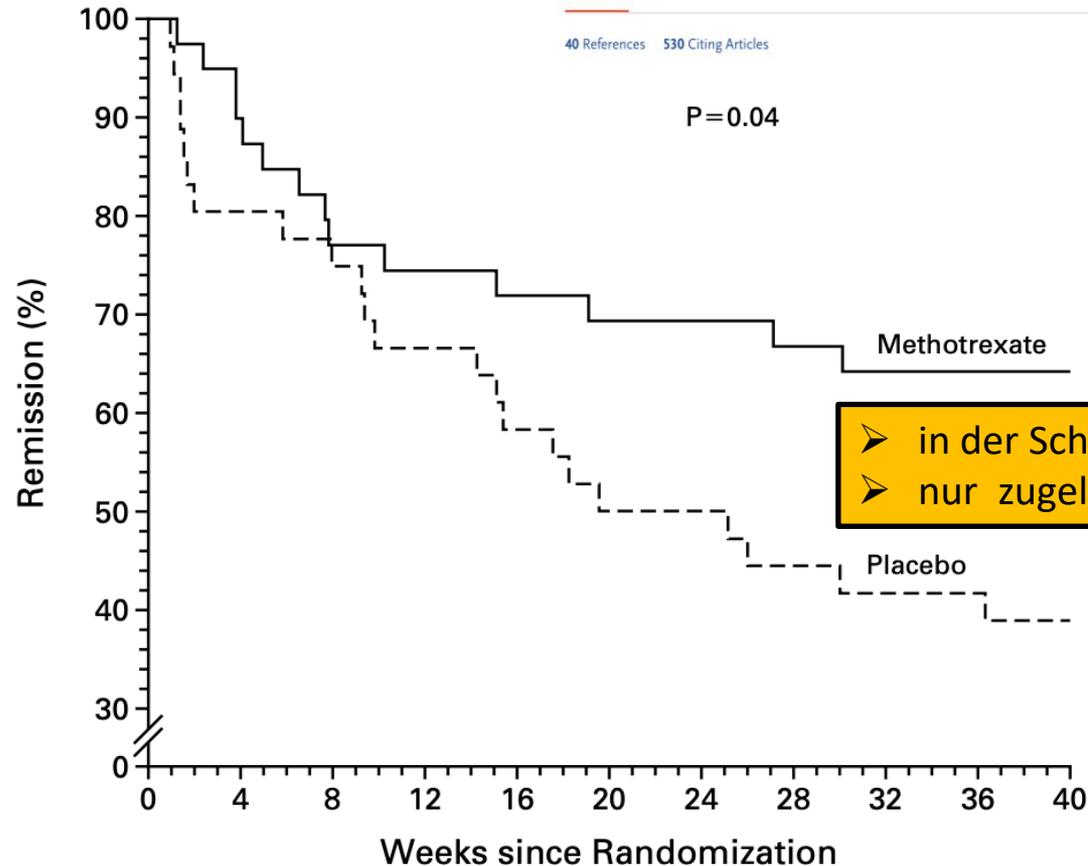
Article Figures/Media

40 References 530 Citing Articles

June 1, 2000

N Engl J Med 2000; 342:1627-1632

DOI: 10.1056/NEJM200006013422202

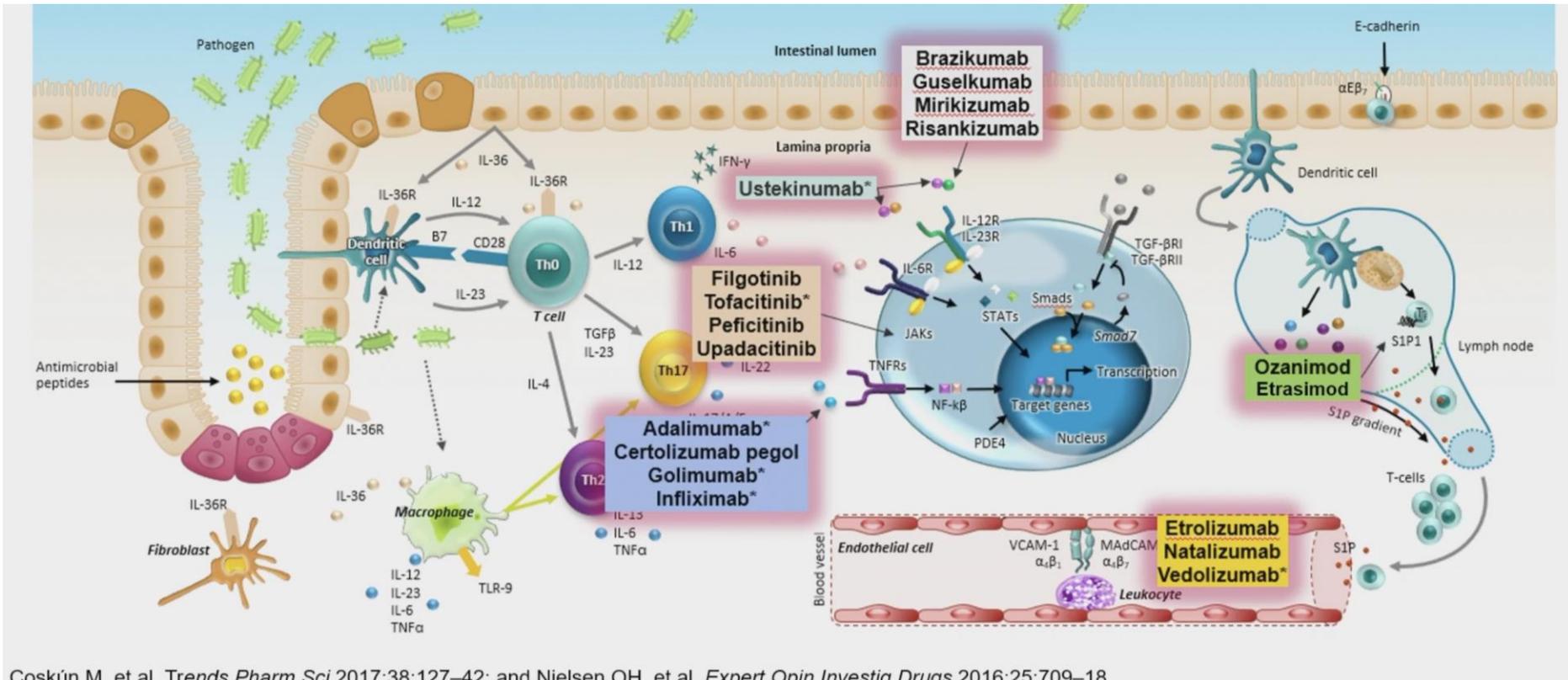


- in der Schwangerschaft kontraindiziert !
- nur zugelassen für M. Crohn

NO. AT RISK

Methotrexate	40	36	30	29	28	27	27	26	25	24	19
Placebo	36	29	28	24	21	18	18	16	15	15	12

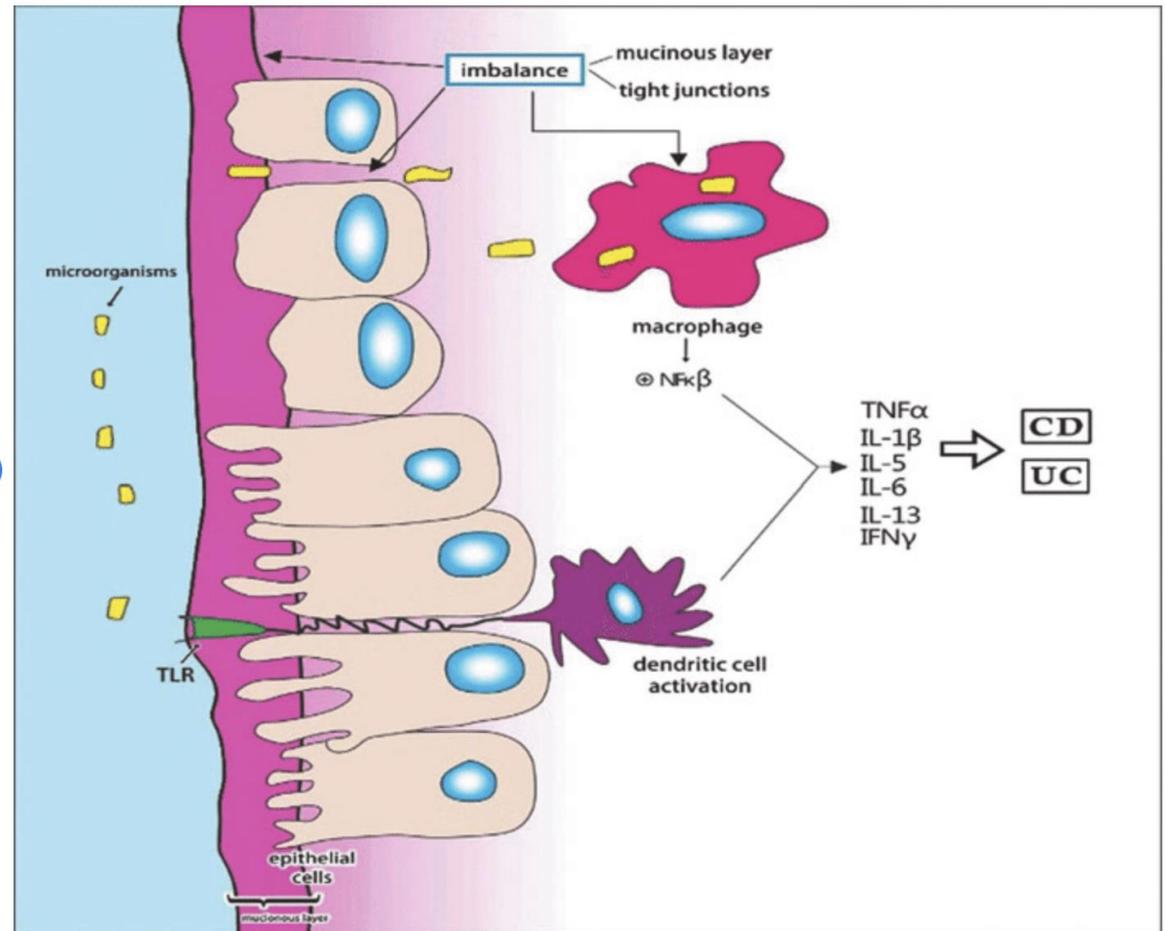
Zielgerichtete Therapie der CED durch ein besseres Verständnis der Immunpathogenese



Coskún M. et al. *Trends Pharm Sci* 2017;38:127–42; and Nielsen OH. et al. *Expert Opin Investia Druas* 2016;25:709–18.

TNF-Alpha- AK

- Infliximab
- Golimumab
- Adalimumab

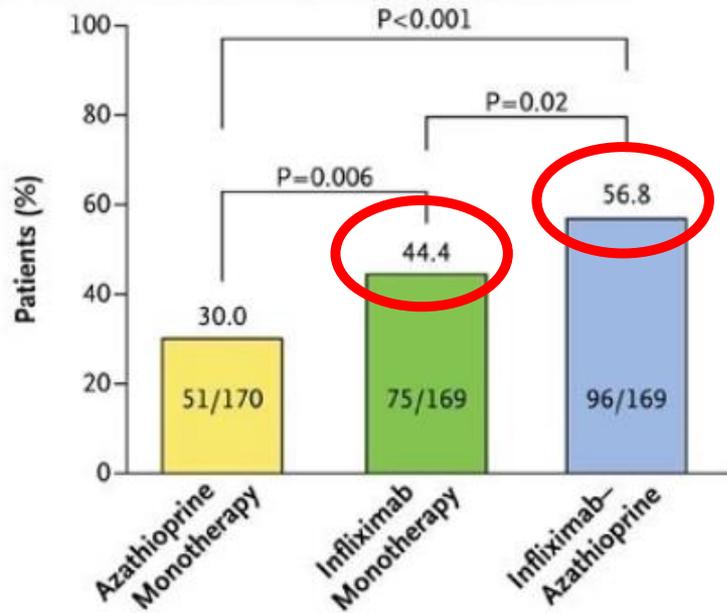


ORIGINAL ARTICLE

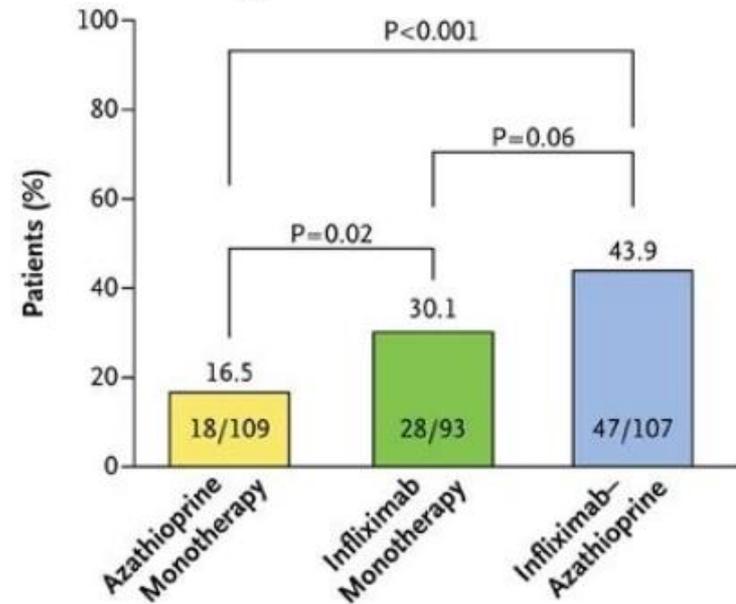
Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease

Jean Frédéric Colombel, M.D., William J. Sandborn, M.D., Walter Reinisch, M.D., Gerassimos J. Mantzaris, M.D., Ph.D., Asher Kornbluth, M.D., Daniel Rachmilewitz, M.D., Simon Lichtiger, M.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Robert H. Diamond, M.D., Delma L. Broussard, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D., C. Janneke van der Woude, M.D., Ph.D., and Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., for the SONIC Study Group*

A Corticosteroid-free Clinical Remission at Wk 26



B Mucosal Healing at Wk 26



Wie oft ist die anti-TNF-Behandlung suboptimal?

n= 1195 Patienten
(538 CU, 657 CD)

Beginn einer anti-TNF-Th.
Zwischen 2009-2013

2 Jahres follow-up

- Dosisescalation
- Notwendigkeit für eine Begleittherapie
- Ineffektivität
- Switch
- CED-bezogene Chirurgie

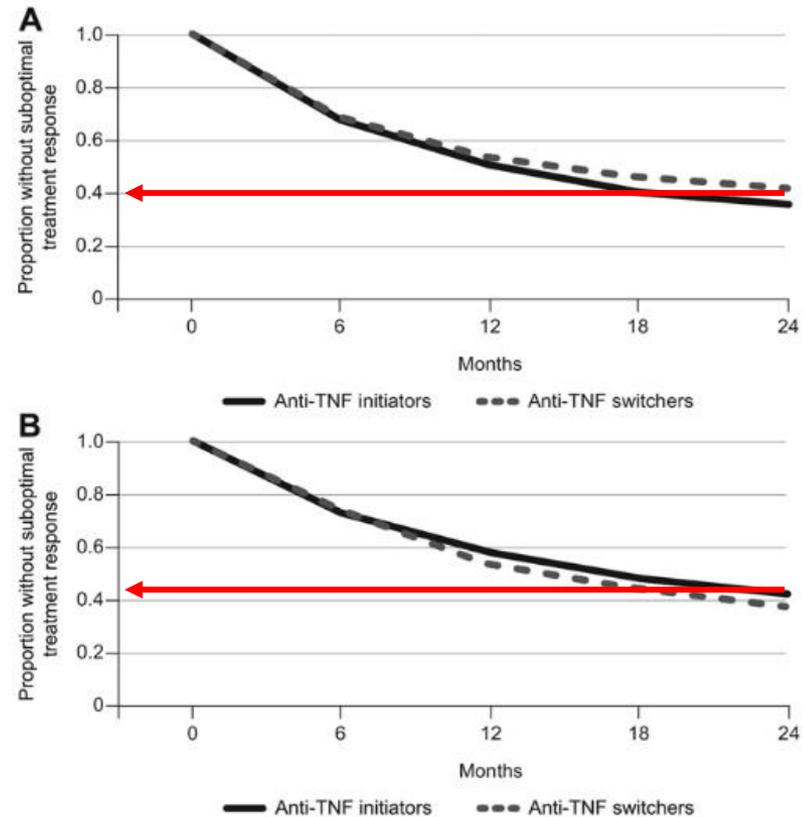


Fig. 1. Time to any of the indicators of suboptimal therapy among ulcerative colitis anti-tumor necrosis factor initiators and switchers (A) and Crohn's disease anti-tumor necrosis factor initiators and switchers (B). TNF: tumor necrosis factor.

Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases



342 Kirchgerner et al

Gastroenterology Vol. 155, No. 2

Table 2. Incidence of Serious and Opportunistic Infections According to Treatment Exposure During Follow-Up, Overall and by Infection Site and Pathogen

Type of Infection	Unexposed to Thiopurines and Anti-TNFs (719,407 PY)	Exposed to Thiopurine Monotherapy (109,177 PY)	Exposed to Anti-TNF Monotherapy (57,835 PY)	Exposed to Combination Therapy (11,143 PY)
Serious infections, overall	6067 (8.4)	1149 (10.5)	1095 (18.9)	250 (22.4)
Pulmonary infections	1554 (2.2)	230 (2.1)	236 (4.1)	55 (4.9)
GI infections	1372 (1.9)	286 (2.6)	213 (3.7)	54 (4.8)
Skin infections	994 (1.4)	201 (1.8)	234 (4.0)	47 (4.2)
Urinary tract infections	918 (1.3)	142 (1.3)	148 (2.6)	25 (2.2)
ENT infections	174 (0.2)	41 (0.4)	39 (0.7)	9 (0.8)
Musculoskeletal infections	161 (0.2)	27 (0.2)	24 (0.4)	8 (0.7)
Other infections	894 (1.2)	222 (2.0)	201 (3.5)	52 (4.7)
Opportunistic infections, overall	322 (0.4)	187 (1.7)	119 (2.1)	46 (4.1)
Viral infections	84 (0.1)	122 (1.1)	41 (0.7)	15 (1.3)
Mycobacterial infections	87 (0.1)	32 (0.3)	36 (0.6)	16 (1.4)
Bacterial infections	96 (0.1)	21 (0.2)	31 (0.5)	12 (1.1)
Fungal infections	51 (0.1)	12 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.3)

Melanomrisiko bei CED: Kostenträgerdaten

108.579 CED-Patienten, jeweils 1 mit 4 Kontrollpatienten gematcht

Table 5

Multivariate Analyses of Medication Use and Skin Cancer Outcomes in Patients With IBD, Overall and by CD or UC

Medication ^a	IBD overall		CD		UC	
	Melanoma	NMSC	Melanoma	NMSC	Melanoma	NMSC
Any use						
5-ASA	1.06 (0.77–1.45)	0.99 (0.92–1.08)	0.98 (0.63–1.53)	1.01 (0.90–1.13)	1.22 (0.76–1.96)	0.99 (0.89–1.11)
Biologic	1.88 (1.08–3.29)	1.14 (0.95–1.36)	1.94 (1.03–3.68)	1.16 (0.95–1.41)	1.73 (0.53–5.63)	1.06 (0.69–1.64)
Thiopurine	1.10 (0.72–1.67)	1.85 (1.66–2.05)	0.92 (0.53–1.59)	1.99 (1.73–2.27)	1.31 (0.66–2.60)	1.63 (1.36–1.94)

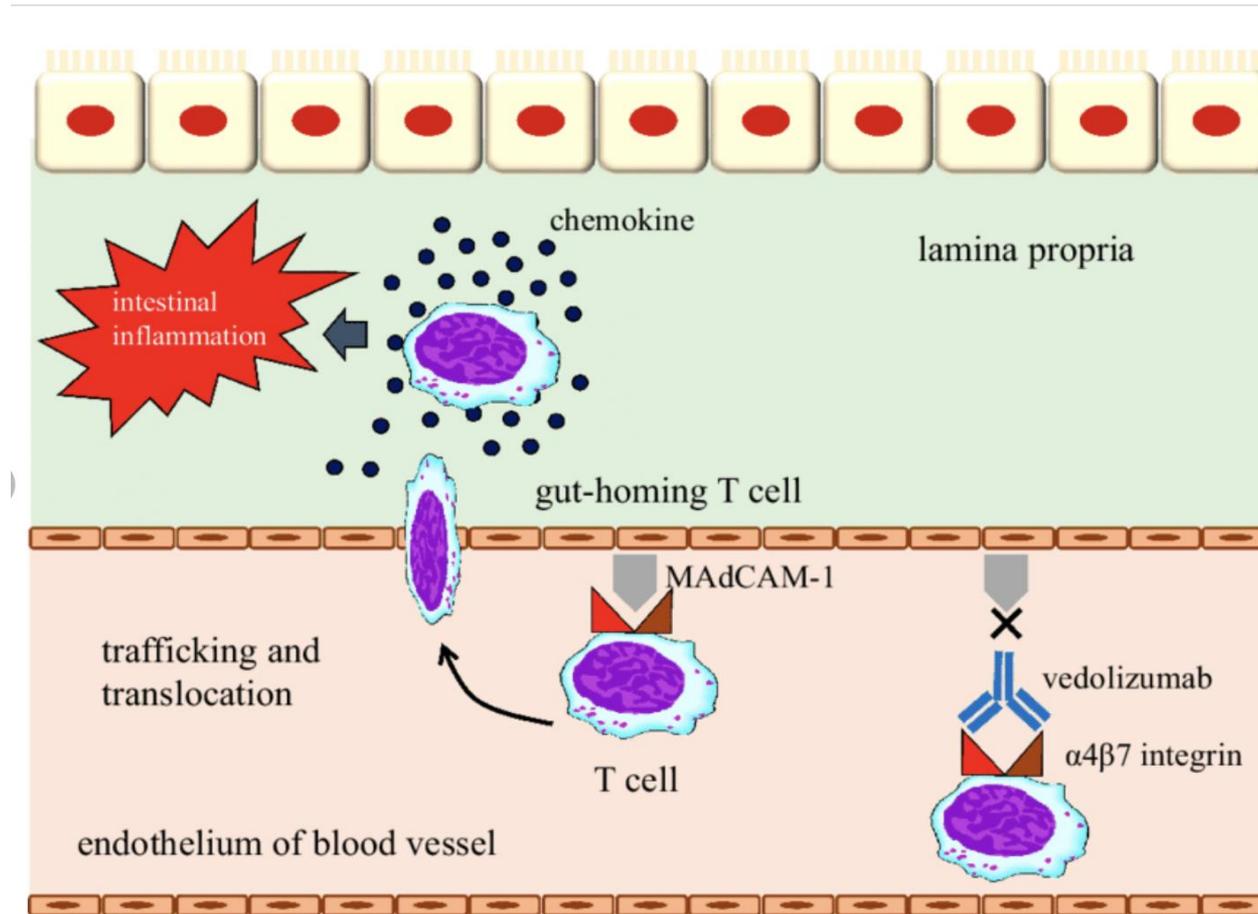
NOTE. Conditional logistic regression models adjusted for health care utilization; comorbidities; any use of 5-ASA, biologic, and thiopurine medications as appropriate; matched characteristics include age (within 2 years), sex, IBD subtype, and health plan region. All values are expressed as adjusted OR (95% CI). Data from IMS Health, LifeLink Health Plan Claims Database, from 1997 to 2009.

^a Any use assessed in entire population, any one prescription filled with any days' supply; biologic defined as infliximab, adalimumab, or certolizumab pegol; thiopurine defined as mercaptopurine or azathioprine; 5-ASA defined as mesalamine, olsalazine, balsalazide, or sulfasalazine.

- Melanom- Risiko 57/ 100.000 Patientenjahre
- NMSC-Risiko 912/ 100.000 Patientenjahre
- **unter TNF-AK: Erhöhung des Risikos für Melanome auf OR 1,88**
- **unter Thiopurinen Erhöhung des Risikos auf OR 1,85**

Integrin-AK

Vedolizumab

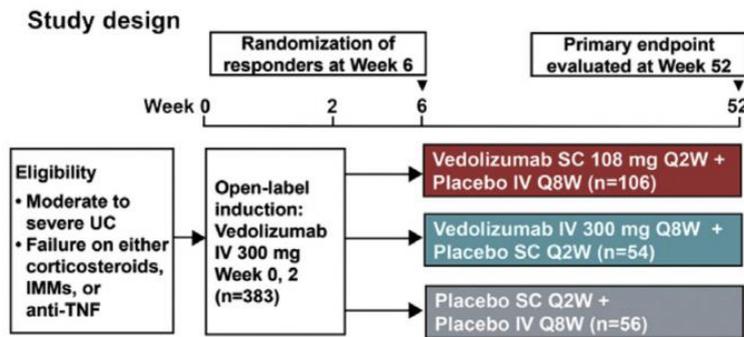


A mechanism of action of vedolizumab.

Vedolizumab bei Colitis ulcerosa

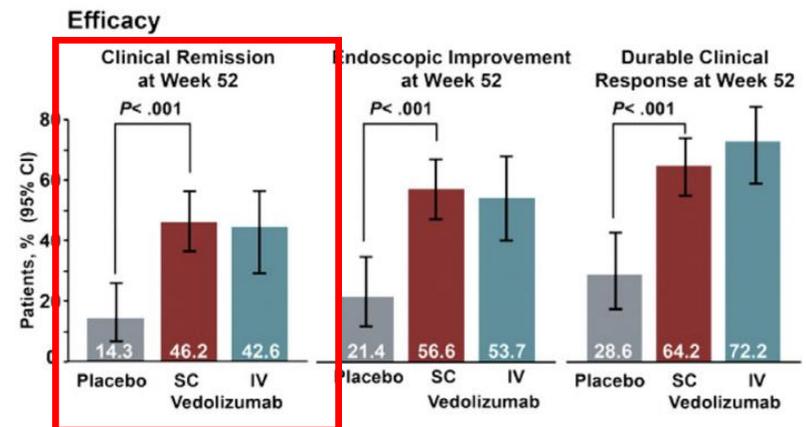
Klinische Remission W52: 42,6 – 46,2%

VISIBLE 1 Trial of Vedolizumab Subcutaneous (SC) in Ulcerative Colitis



Safety / tolerability

n (%)	Placebo (N=56)	Vedolizumab SC (N=106)	Vedolizumab IV (N=54)
Adverse events	43 (76.8)	69 (65.1)	41 (75.9)
Serious adverse events	3 (5.4)	6 (5.7)	1 (1.9)
Abdominal and GI infections	5 (4.7)	2 (3.7)	1 (1.8)
Injection site adverse events	0	11 (10.4)	1 (1.9)



Vedolizumab SC **effective** as maintenance therapy in patients with moderate to severe UC after clinical response to IV induction
 Vedolizumab SC **safety / tolerability** profile consistent with the well-established profile of vedolizumab IV

Gastroenterology

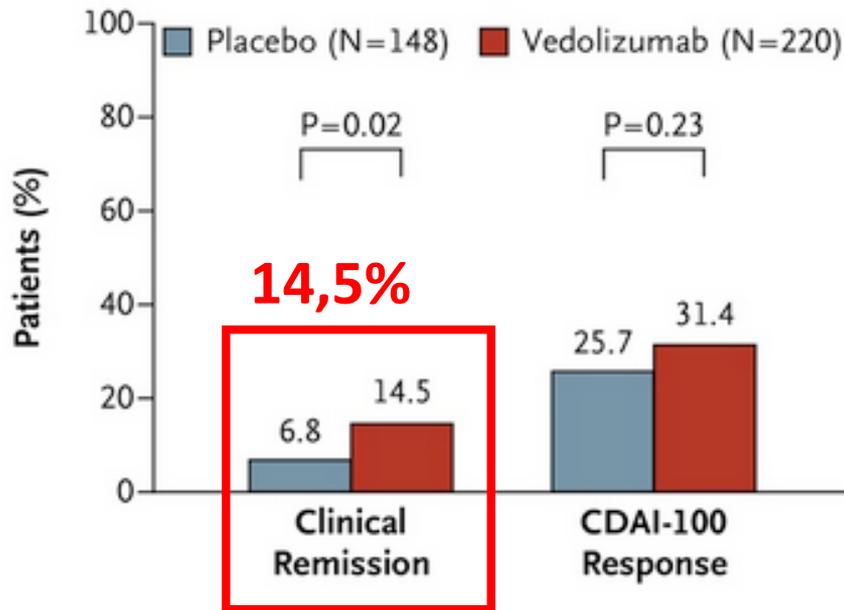
Klinische Remission W6: 56,1%

Sandborn et al., Gastroenterology 2020, 158:562-572

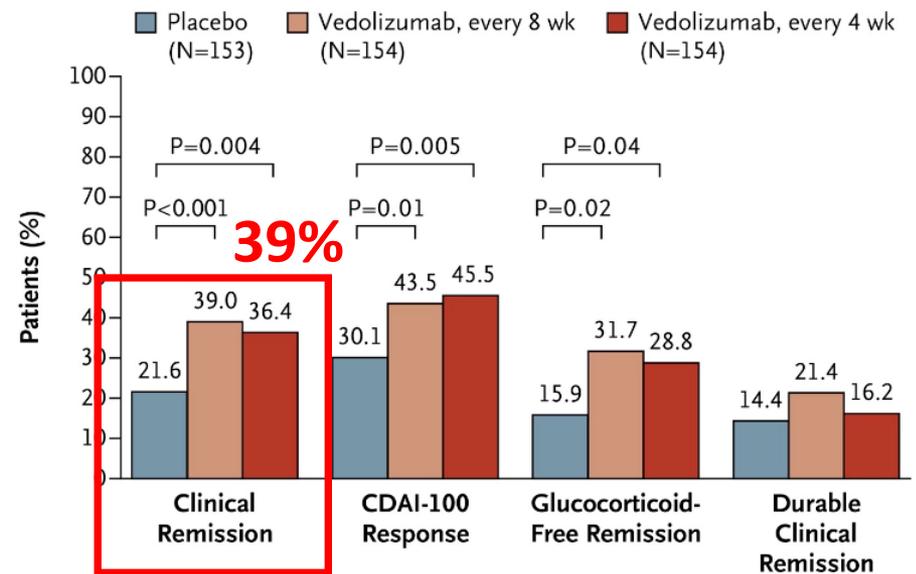
Vedolizumab – Morbus Crohn

- 368 Patienten mit aktivem MC
- vorherige gescheiterte Therapie mit Glucocorticoiden, AZA oder anti-TNF
- 300 mg Vedolizumab Woche 0,2,6, Erhaltung alle 4 oder 8 Wo.

Woche 6



Woche 52



Vedolizumab - Nebenwirkungen

- Sicherheitsdaten von 7 Studien mit Vedolizumab 2009-2013
- 2830 Patienten, 4811 PY

Table 6 Predictors of serious infections in the phase 3 safety population

Variable*	Patients†	Serious infections	Adjusted results	
			HR (95% CI)	p Value
UC phase 3 population				
Age, mean years±SD	n=1114 40.4±13.4	n=59 42.1±15.1	1.00 (0.98 to 1.02)	0.98
Sex, female, n (%)	462 (42)	28 (48)	1.10 (0.65 to 1.85)	0.72
Disease duration ≥7 years, n (%)	404 (36)	22 (37)	0.94 (0.54 to 1.63)	0.82
Prior anti-TNF therapy failure, n (%)	483 (45)	33 (56)	1.99 (1.16 to 3.42)	0.0122
Baseline disease activity, mean Mayo score±SD	5.9±1.8	5.9±1.6	0.96 (0.82 to 1.12)	0.56
On-study narcotic use, n (%)	323 (29)	34 (58)	2.68 (1.57 to 4.58)	0.0003
On-study corticosteroid use, n (%)	430 (39)	22 (37)	1.58 (0.92 to 2.71)	0.10
Baseline immunosuppressive use, n (%)	359 (32)	24 (41)	1.68 (0.98 to 2.87)	0.06
Vedolizumab treatment, n (%)‡	1077 (97)	56 (95)	N/A	N/A
CD phase 3 population				
Age, mean years±SD	n=1770 36.8±12.5	n=148 34.6±11.8	0.97 (0.95 to 0.98)	<0.0001
Sex, female, n (%)	974 (55)	88 (60)	1.30 (0.93 to 1.82)	0.12
Disease duration ≥7 years, n (%)	929 (53)	84 (57)	1.18 (0.82 to 1.68)	0.37
Prior anti-TNF therapy failure, n (%)	1127 (64)	95 (65)	0.82 (0.57 to 1.19)	0.30
Baseline disease activity, mean HBI score±SD	11.0±3.6	10.9±3.4	1.01 (0.96 to 1.06)	0.70
On-study narcotic use, n (%)	731 (41)	96 (65)	2.72 (1.90 to 3.89)	<0.0001
On-study corticosteroid use, n (%)	708 (40)	66 (45)	1.88 (1.35 to 2.63)	0.0002
Baseline immunosuppressive use, n (%)	558 (32)	41 (28)	0.78 (0.54 to 1.13)	0.19
Vedolizumab treatment, n (%)‡	1712 (97)	144 (97)	N/A	N/A
Combined phase 3 population				
Age, mean years±SD	N=2884 38.2±13.0	n=207 36.8±13.2	0.98 (0.97 to 1.00)	0.0003
Sex, female, n (%)	1436 (50)	116 (56)	1.28 (0.97 to 1.69)	0.09
Disease duration ≥7 years, n (%)	1333 (46)	106 (51)	1.12 (0.84 to 1.50)	0.44
Prior anti-TNF therapy failure, n (%)	1610 (57)	128 (62)	1.19 (0.88 to 1.62)	0.26
Baseline disease activity, mean score±SD§	5.7±1.8	5.6±1.7	0.98 (0.91 to 1.07)	0.68
On-study narcotic use, n (%)	1054 (37)	130 (63)	2.76 (2.06 to 3.72)	<0.0001
On-study corticosteroid use, n (%)	1138 (40)	88 (43)	1.72 (1.30 to 2.28)	0.0002
Baseline immunosuppressive use, n (%)	917 (32)	65 (31)	0.97 (0.72 to 1.31)	0.86
Vedolizumab treatment, n (%)‡	2789 (97)	200 (97)	N/A	N/A

*Baseline values are reported for the combined placebo-treated and vedolizumab-treated population with the exception of corticosteroid use. On-study corticosteroid use was defined by corticosteroid use within 30 days before infection date.

†Includes placebo-exposed and vedolizumab-exposed patients.

‡Vedolizumab was not included as a covariate in the model because nearly all patients in the study population (97%) were exposed to vedolizumab.

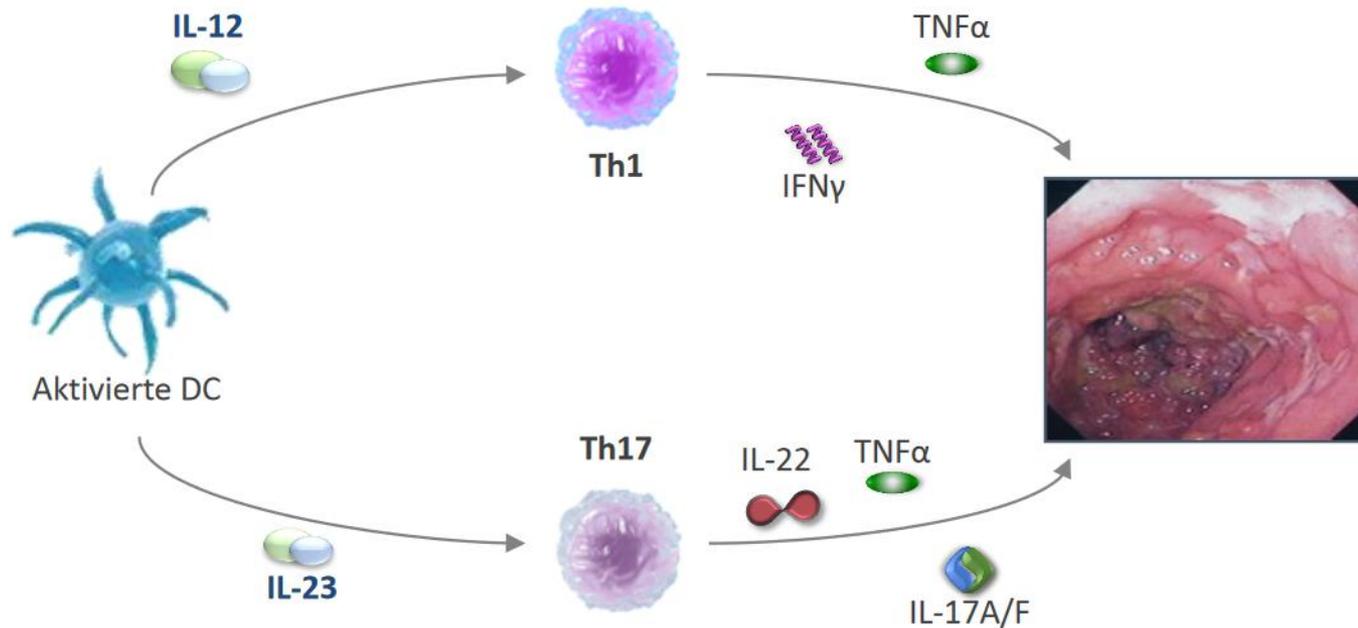
§The baseline disease activity common index ranges from 0 to 9 and allows for pooling UC and CD disease activity markers.

anti-TNF, tumour necrosis factor α antagonist; CD, Crohn's disease; HBI, Harvey-Bradshaw index; N/A, not applicable; SD, standard deviation; UC, ulcerative colitis.

IL12/23- AK

Ustekinumab

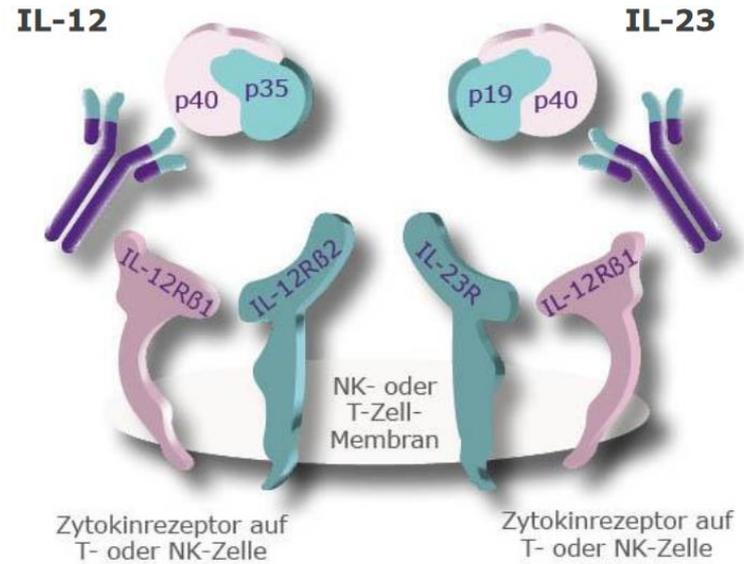
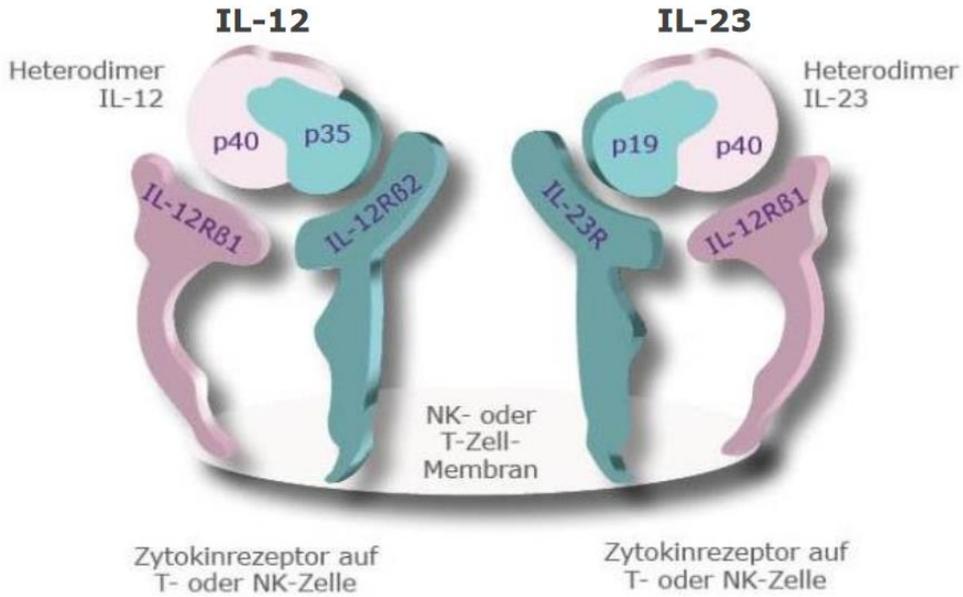
IL 12/ 23: Schlüsselzytokine in der Entzündungskaskade



Vereinfachte Darstellung

DC: Dendritische Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin; Th: T-Helferzelle; TNF: Tumornekrosefaktor

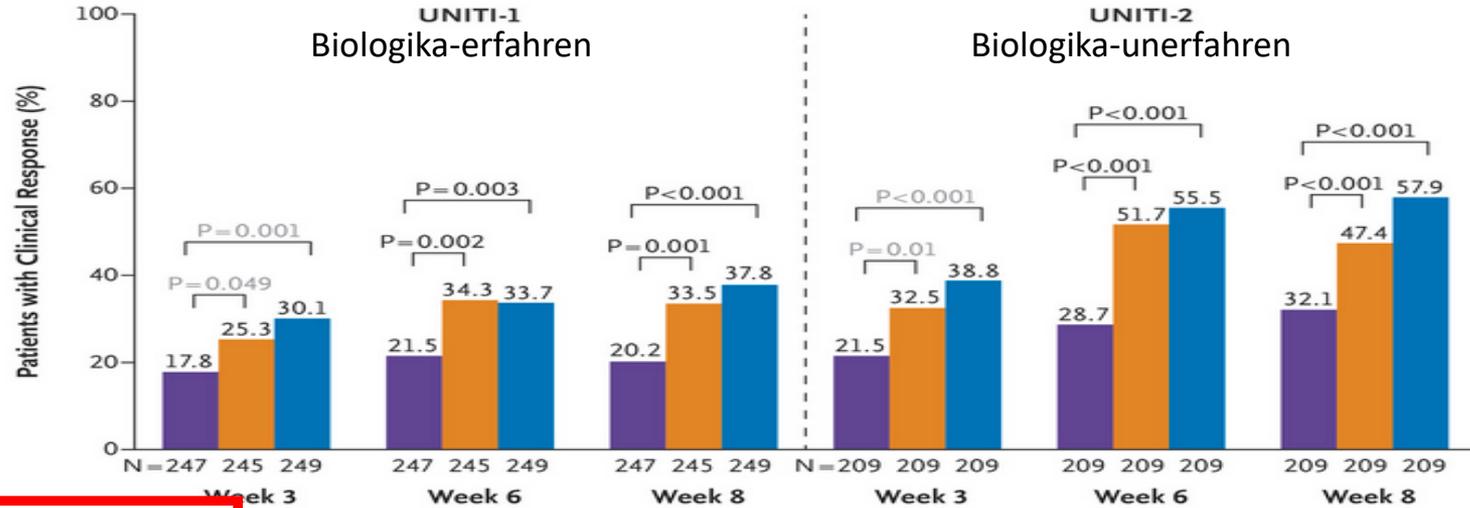
1. Cytokines in inflammatory bowel disease.
Neurath MF. Nat Rev Immunol. 2014 May; 14(5):329-42
2. IL-23: a master regulator in Crohn disease
Neurath MF. Nat Med. 2007;13:26-8



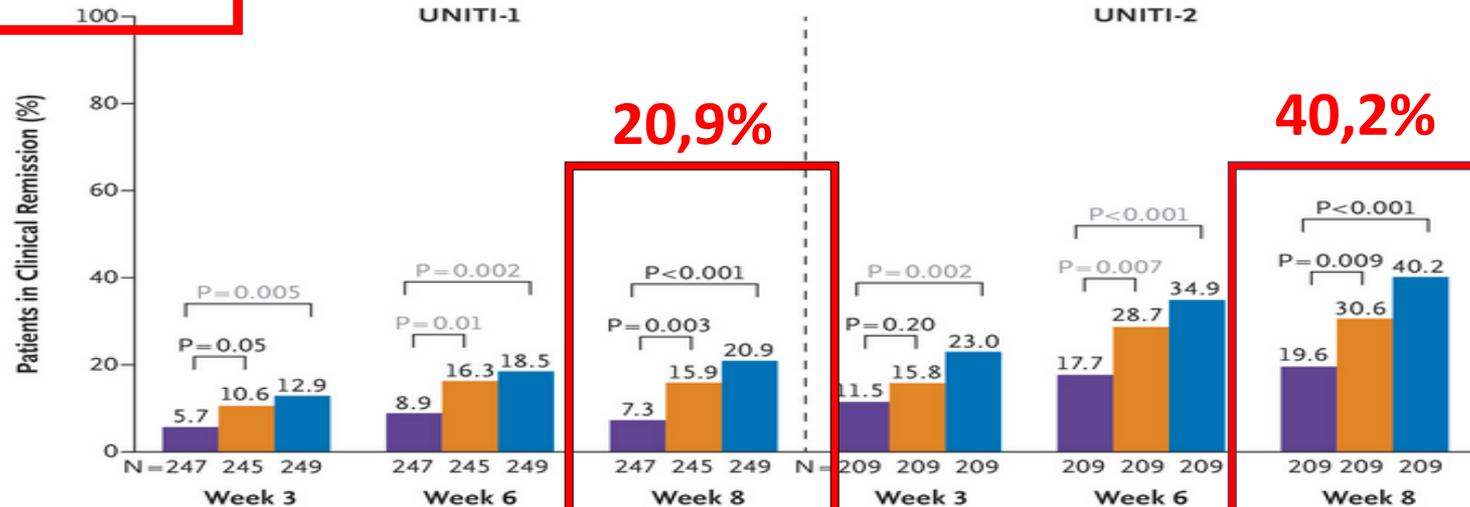
Ustekinumab- Morbus Crohn (UNITI-1/ UNITI-2/ UNITI-IM)

■ Placebo ■ Ustekinumab, 130 mg ■ Ustekinumab, 6 mg/kg

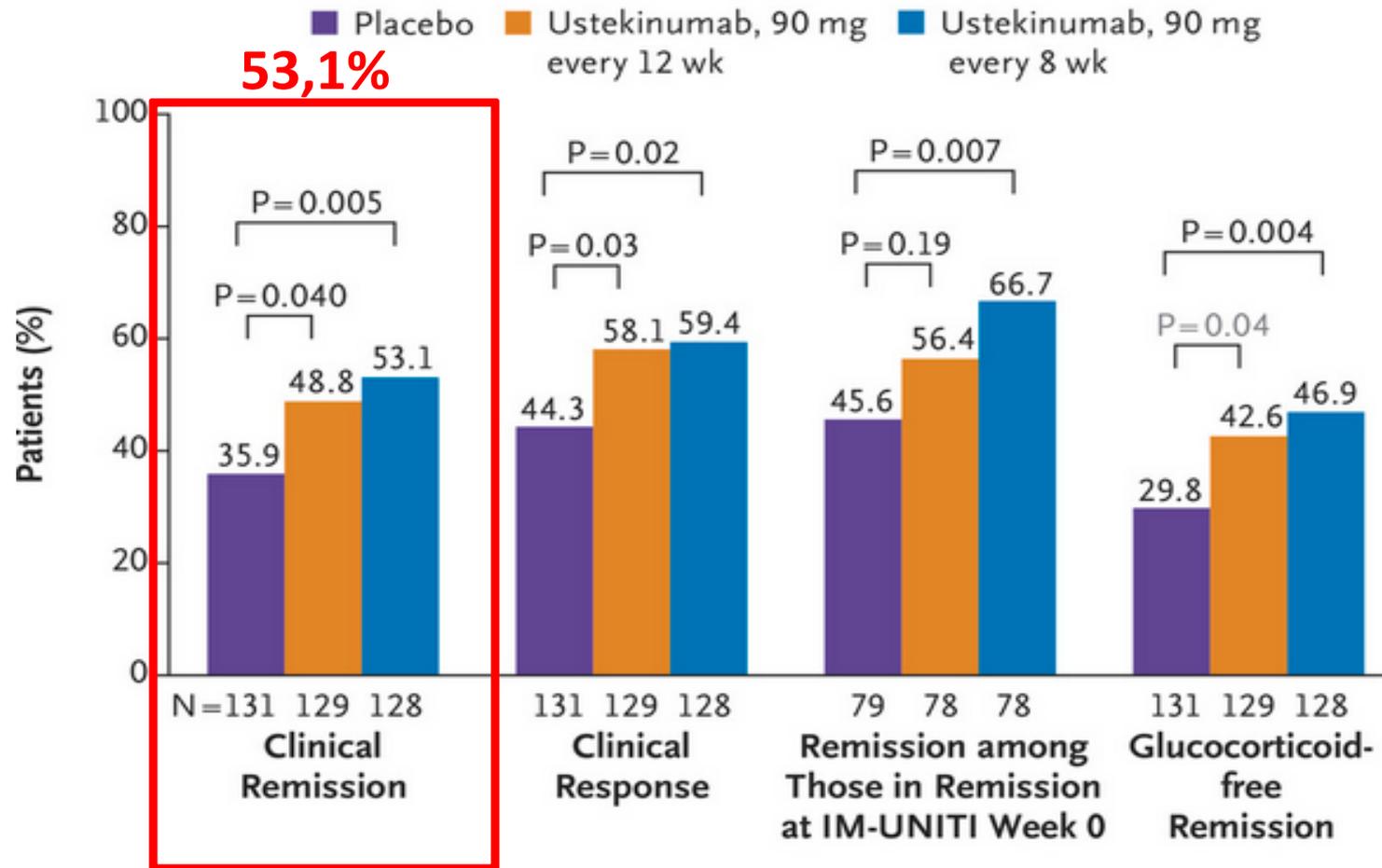
Clinical Response



Clinical Remission



UNITI-IM Woche 44



Ustekinumab- Colitis ulcerosa (UNIFI)

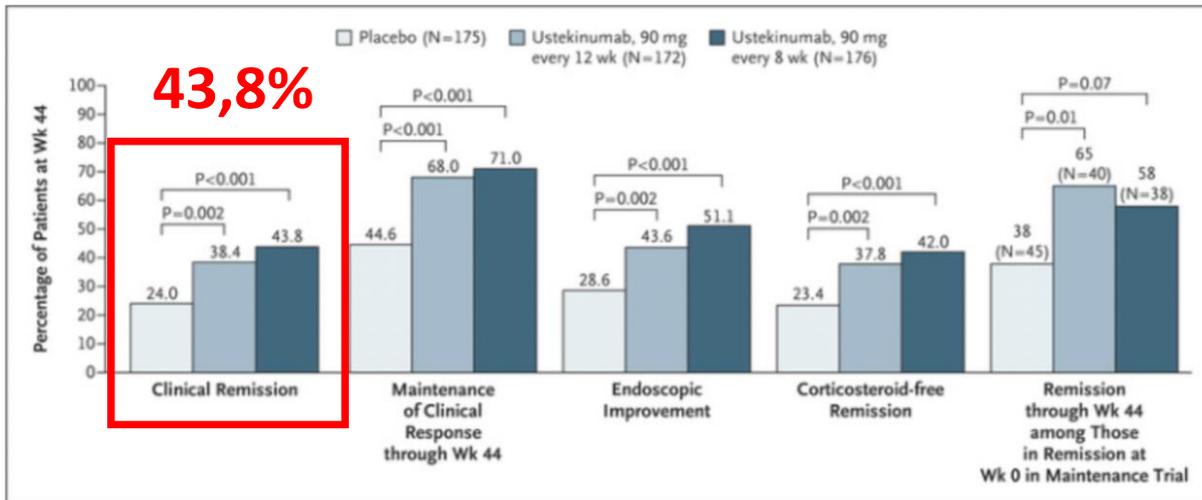
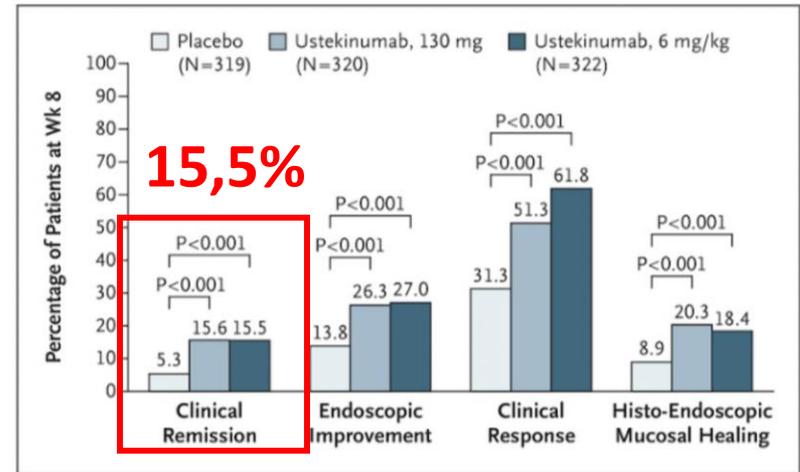


Table 2. Adverse Events through Week 8 in UNITI-1 and UNITI-2 and through Week 44 in IM-UNITI.

Event	UNITI-1			UNITI-2			IM-UNITI		
	Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab	
	(N=245)	130 mg (N=246)	6 mg/kg (N=249)	(N=208)	130 mg (N=212)	6 mg/kg (N=207)	(N=133)	90 mg/12 wk (N=132)	90 mg/8 wk (N=131)
	<i>number (percent)</i>								
Any adverse event	159 (64.9)	159 (64.6)	164 (65.9)	113 (54.3)	106 (50.0)	115 (55.6)	111 (83.5)	106 (80.3)	107 (81.7)
Common adverse events*									
Arthralgia	18 (7.3)	26 (10.6)	15 (6.0)	4 (1.9)	8 (3.8)	9 (4.3)	19 (14.3)	22 (16.7)	18 (13.7)
Headache	22 (9.0)	20 (8.1)	20 (8.0)	14 (6.7)	20 (9.4)	10 (4.8)	15 (11.3)	15 (11.4)	16 (12.2)
Nausea	18 (7.3)	20 (8.1)	13 (5.2)	5 (2.4)	7 (3.3)	11 (5.3)	9 (6.8)	10 (7.6)	4 (3.1)
Pyrexia	15 (6.1)	14 (5.7)	15 (6.0)	10 (4.8)	6 (2.8)	11 (5.3)	10 (7.5)	11 (8.3)	8 (6.1)
Nasopharyngitis	13 (5.3)	12 (4.9)	11 (4.4)	10 (4.8)	10 (4.7)	14 (6.8)	10 (7.5)	17 (12.9)	14 (10.7)
Abdominal pain	13 (5.3)	9 (3.7)	13 (5.2)	7 (3.4)	5 (2.4)	10 (4.8)	16 (12.0)	13 (9.8)	11 (8.4)
Crohn's disease event	24 (9.8)	13 (5.3)	6 (2.4)	10 (4.8)	8 (3.8)	7 (3.4)	19 (14.3)	16 (12.1)	16 (12.2)
Fatigue	13 (5.3)	6 (2.4)	9 (3.6)	4 (1.9)	3 (1.4)	4 (1.9)	6 (4.5)	8 (6.1)	6 (4.6)
Infections†									
Any	58 (23.7)	57 (23.2)	64 (25.7)	48 (23.1)	31 (14.6)	45 (21.7)	66 (49.6)	61 (46.2)	63 (48.1)
Serious	3 (1.2)	3 (1.2)	7 (2.8)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (2.3)	7 (5.3)	3 (2.3)
Serious adverse events	15 (6.1)	12 (4.9)	18 (7.2)	12 (5.8)	10 (4.7)	6 (2.9)	20 (15.0)	16 (12.1)	13 (9.9)
Adverse events associated with infusion or injection-site reactions‡	5 (2.0)	11 (4.5)	9 (3.6)	6 (2.9)	5 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	9 (6.9)

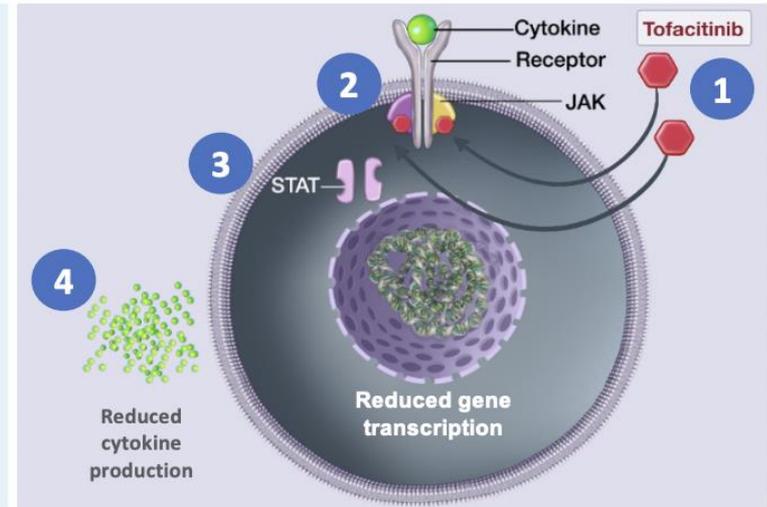
* The listed adverse events were reported by at least 5% of the patients in any group.

† Infections were assessed by the investigator.

‡ Adverse events associated with infusions in UNITI-1 and UNITI-2 refer to events that occurred within 1 hour after infusion. Adverse events summarized for IM-UNITI refer to injection-site reactions.

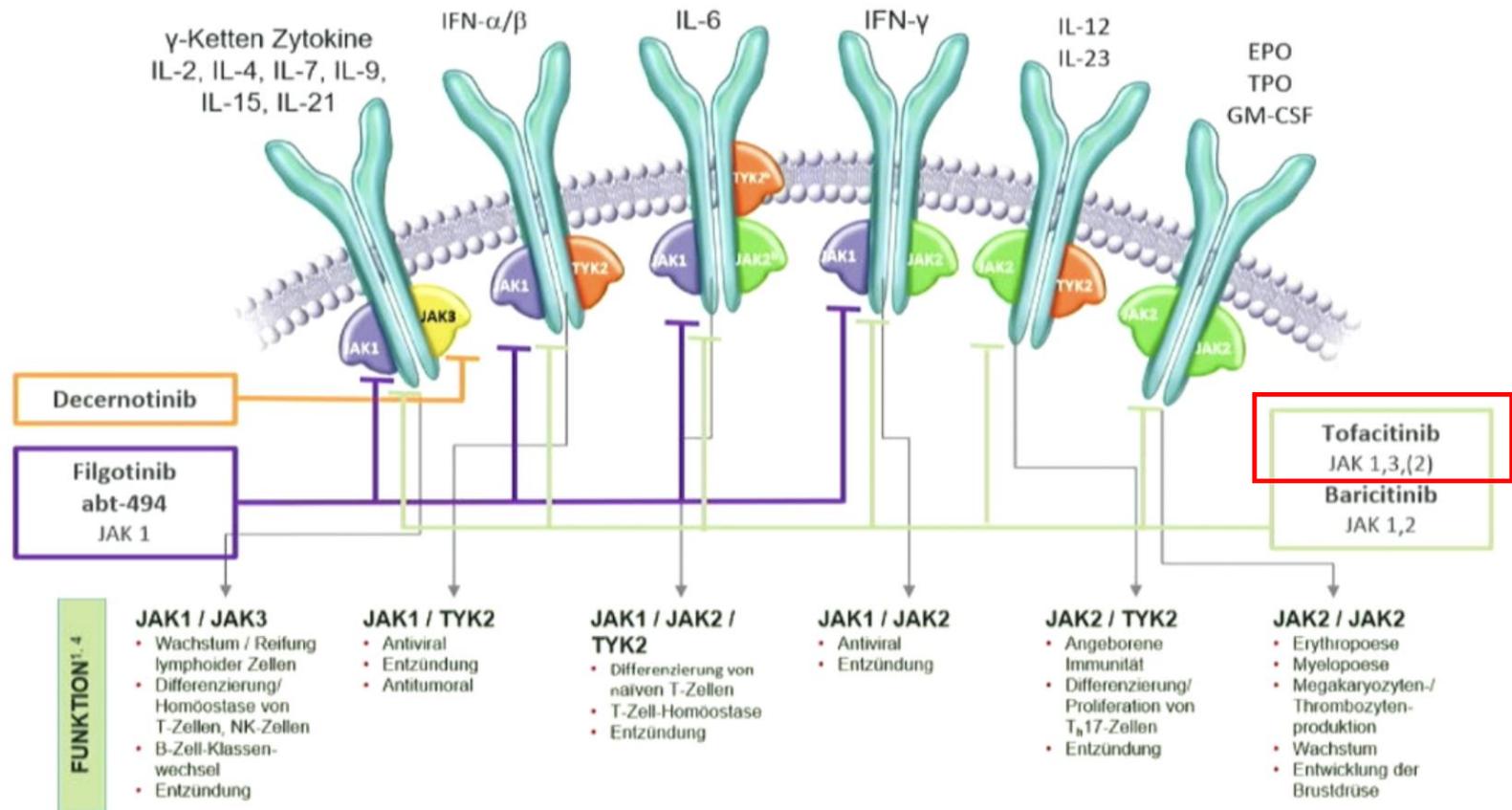
Januskinase- Inhibitoren

- Kleine Moleküle
- Reduzieren entzündungsfördernde Botenstoffe und Entzündungsvorgänge
- Tofacitinib zugelassen bei CU
- Filgotinib
- Upadacitinib



1. Hodge JA, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:318-328. 2. Clark JD, et al. *J Med Chem*. 2014;57:5023-5038.
3. Danese S, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:G155-162..

Januskinase-Inhibitoren



O'Sullivan *Mol Immunol.* 2007

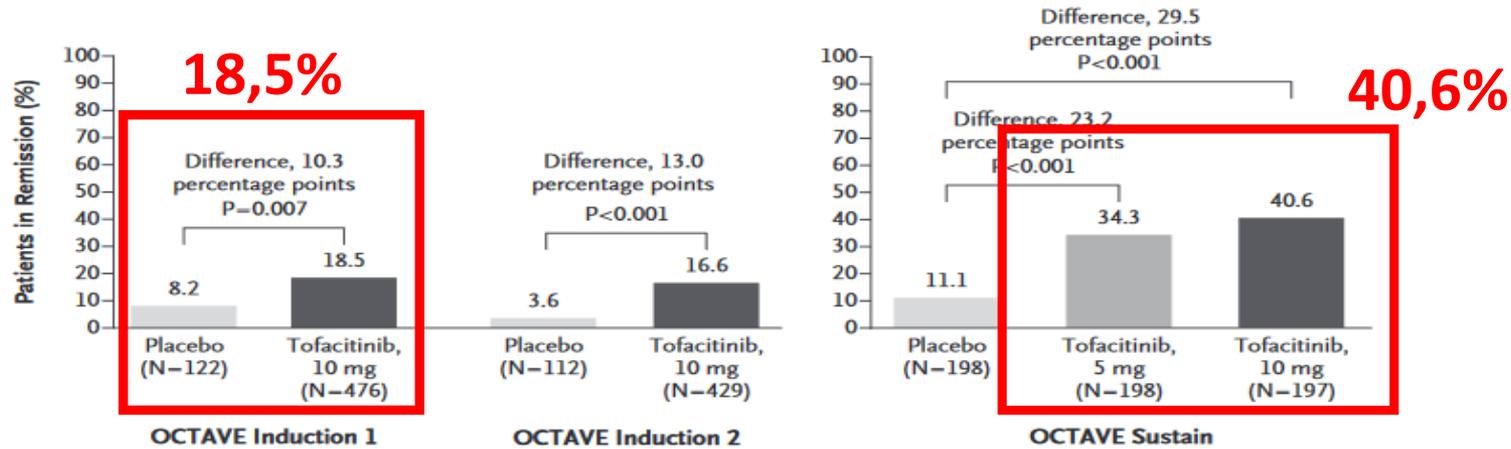
Tofacitinib – Colitis ulcerosa

Octave 1 :598 Pat. mit mod. od. schwerer CU, erfolgreiche konv. Therapie oder ant-TNF, 2 x 10 mg Tofa, Woche 8
Octave 2: 541 Pat. mit mod. od. schwerer CU, erfolgreiche konv. Therapie oder anti-TNF, 2 x 10 mg Tofa, Woche 8
Octave Sustain: 593 Pat. mit Ansprechen auf Induktion, Nachbeobachtung bis Woche 52

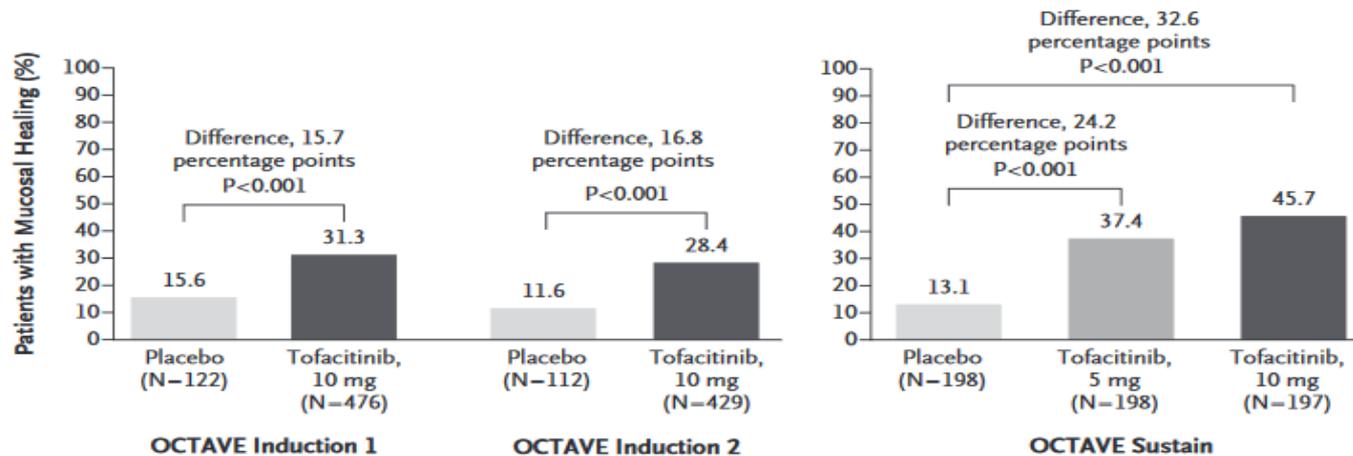
Woche 8

Woche 52

A Remission



B Mucosal Healing





Berlin, 24.03.2021

▼ **XELJANZ (TOFACITINIB):**

Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Pfizer über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Vorläufige Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (A3921133) deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem TNF-Alpha-Inhibitor behandelt wurden.**
- **Bei der Entscheidung, ob Sie Patienten Tofacitinib verschreiben oder ob diese weiterhin die Therapie fortsetzen, sollten Sie auch künftig den Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Tofacitinib abwägen. Beachten Sie weiterhin die Empfehlungen in der Produktinformation von Tofacitinib.**
- **Informieren Sie die Patienten, dass sie die Einnahme von Tofacitinib nicht ohne vorherige Rücksprache mit ihrem Arzt beenden sollten und dass sie sich bei Fragen oder Bedenken an ihren Arzt wenden sollen.**

Zulassungsstudie zu Tofacitinib über 7,8 Jahre (UEGW 2021):

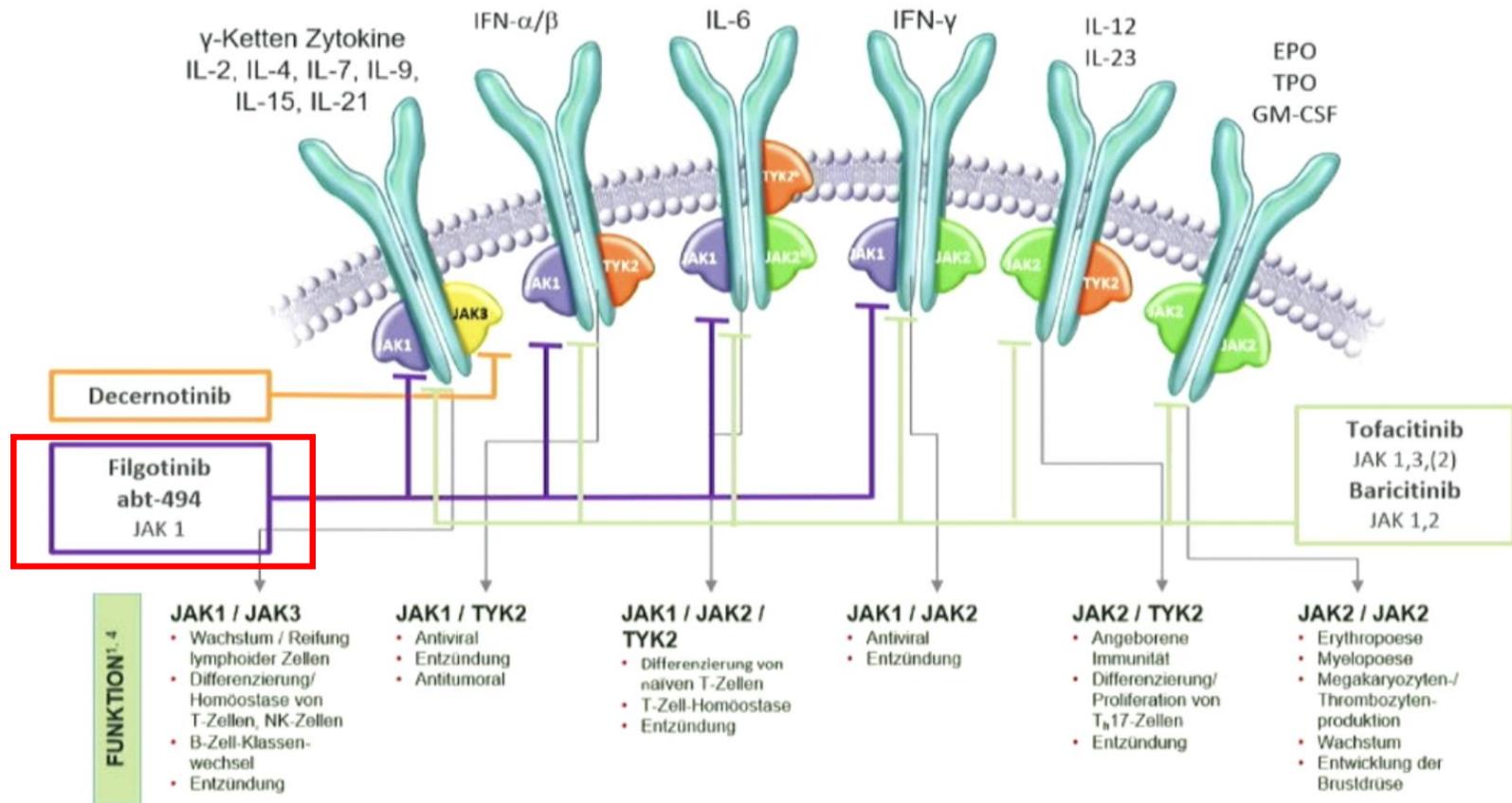
- erhöhte Rate an Herpes Zoster
- Keine erhöhte Rate an Malignomen
- keine erhöhte Rate an Thrombosen, Lungenembolien und kardiovaskulären Ereignissen

Breakthroughs that change patients' lives®

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Peter Albiez, Martin Fensch, Dr. Karsten Graudenz, Carel Janssen, Dr. Daniel Kalanovic, John Mc Ginley, Nicole Schlaumann, Patric Schulz, Aylin Tüzel **Vorsitzender des Aufsichtsrates:** Jürgen Braun – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 114620 B
Bankverbindung: CITIBANK FRANKFURT (IBAN DE66502109000214671026; BIC CITIEFF)

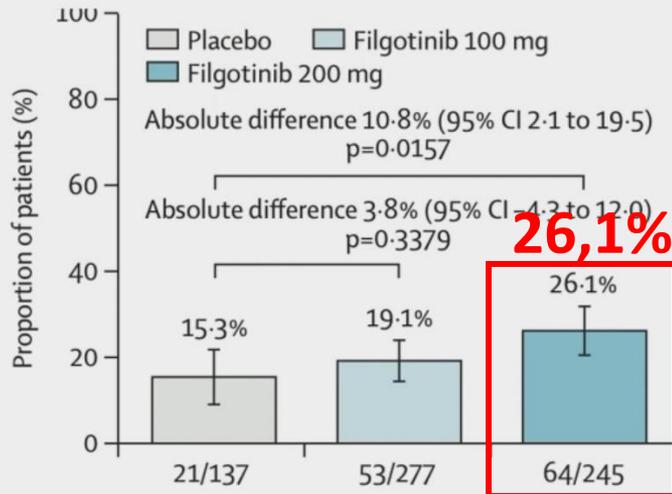
Januskinase-Inhibitoren



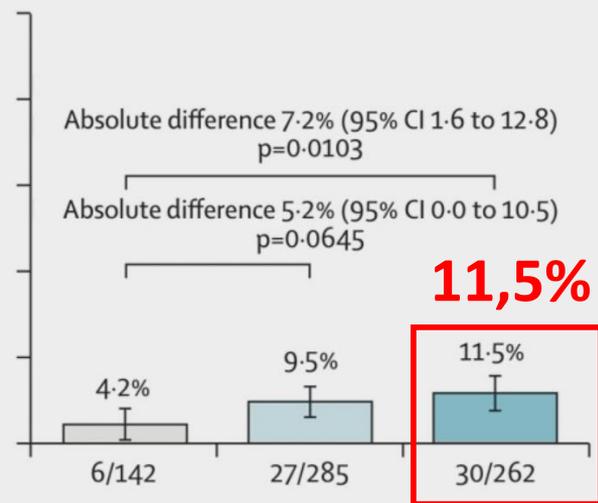
O'Sullivan *Mol Immunol.* 2007

Filgotinib bei Colitis ulcerosa: SELECTION, w 10

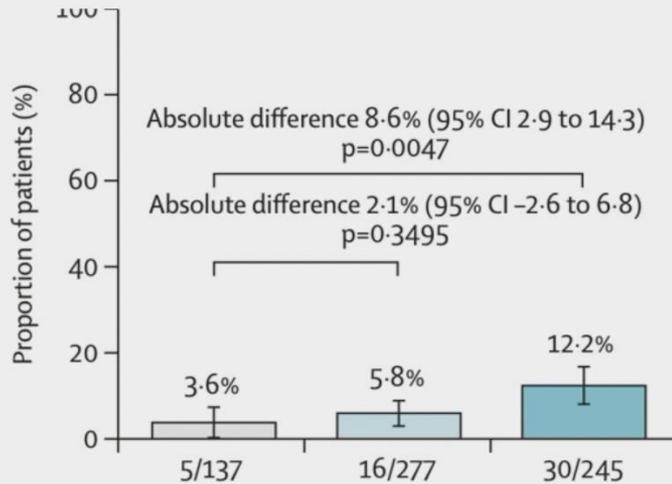
Klinische Remission (biologikanaiv)



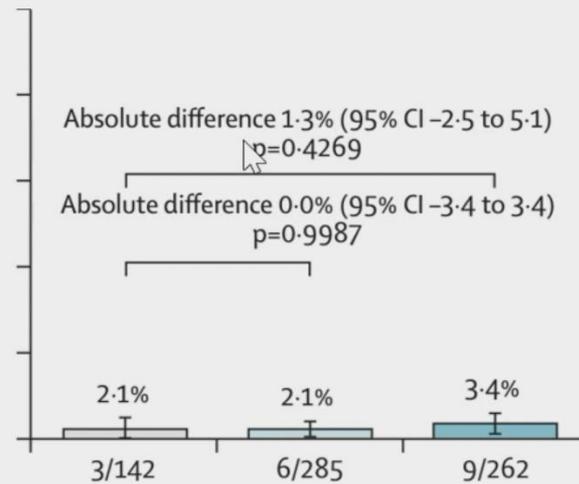
Klinische Remission (biologikaerfahren)



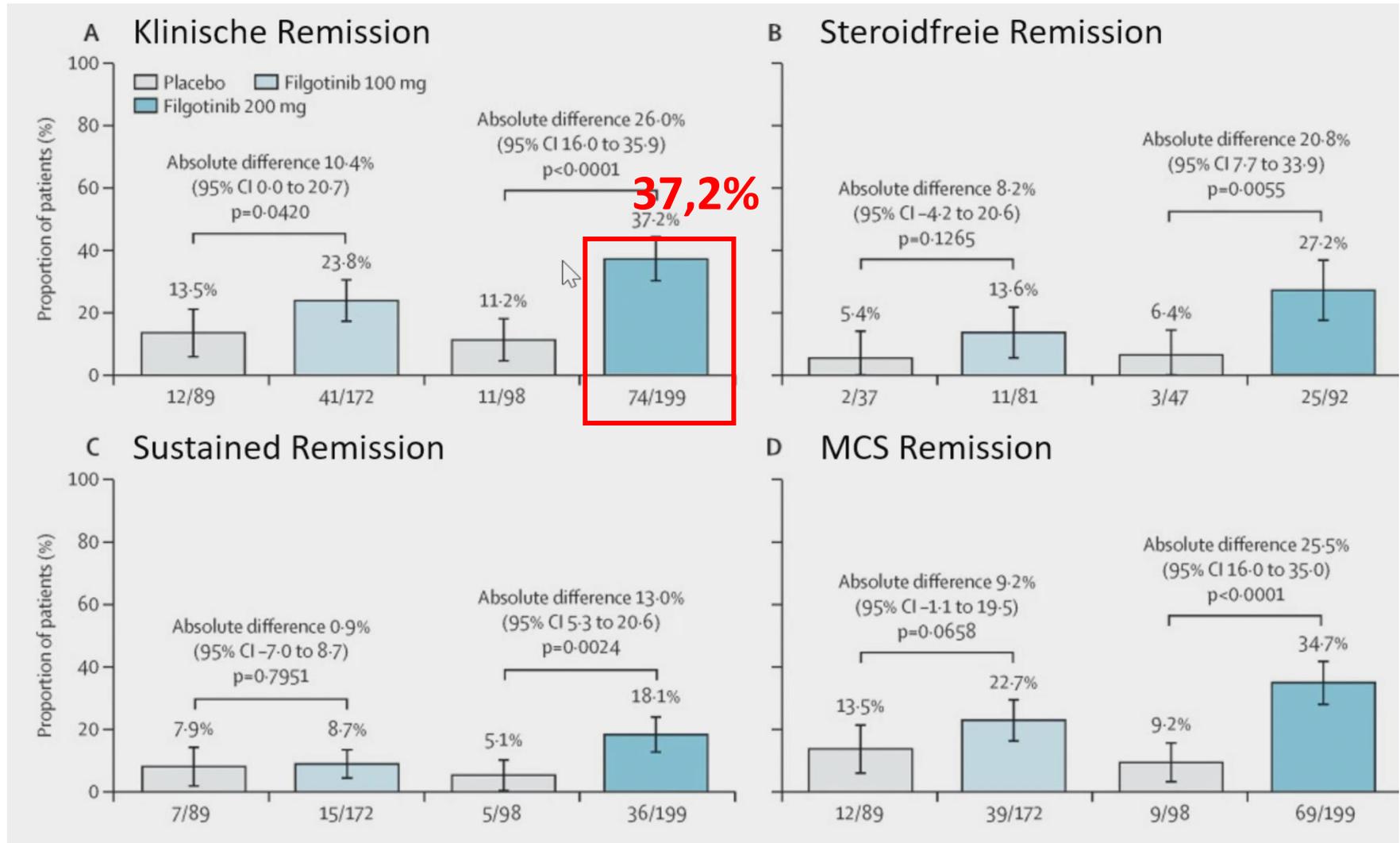
Endosk. Remission (biologikanaiv)



Endosk. Remission (biologikaerfahren)



Filgotinib bei Colitis ulcerosa: SELECTION, w 58



Sicherheit von Filgotinib im klinischen Studienprogramm zur CU

Ergebnisse¹

	Placebo (N=469)		Filgotinib 100 mg (N=583)		Filgotinib 200 mg (N=971)	
	n	EAER	n	EAER	n	EAER
Tod	0	0,00	0	0,0	3	0,2
alle Infektionen	198	61,0	217	58,8	857	69,5
schwerwiegende Infektionen	7	2,2	13	3,5	27	2,2
Herpes zoster	1	0,3	1	0,3	22	1,8
opportunistische Infektionen	0	0,0	1	0,3	3	0,2
Lungenembolie	0	0,0	0	0,0	1	0,1
venöse Thrombose (ausgenommen Lungenembolie)	3	0,9	0	0,0	0	0,0
Zerebrovaskuläre Ereignisse	1	0,3	2	0,5	3	0,2

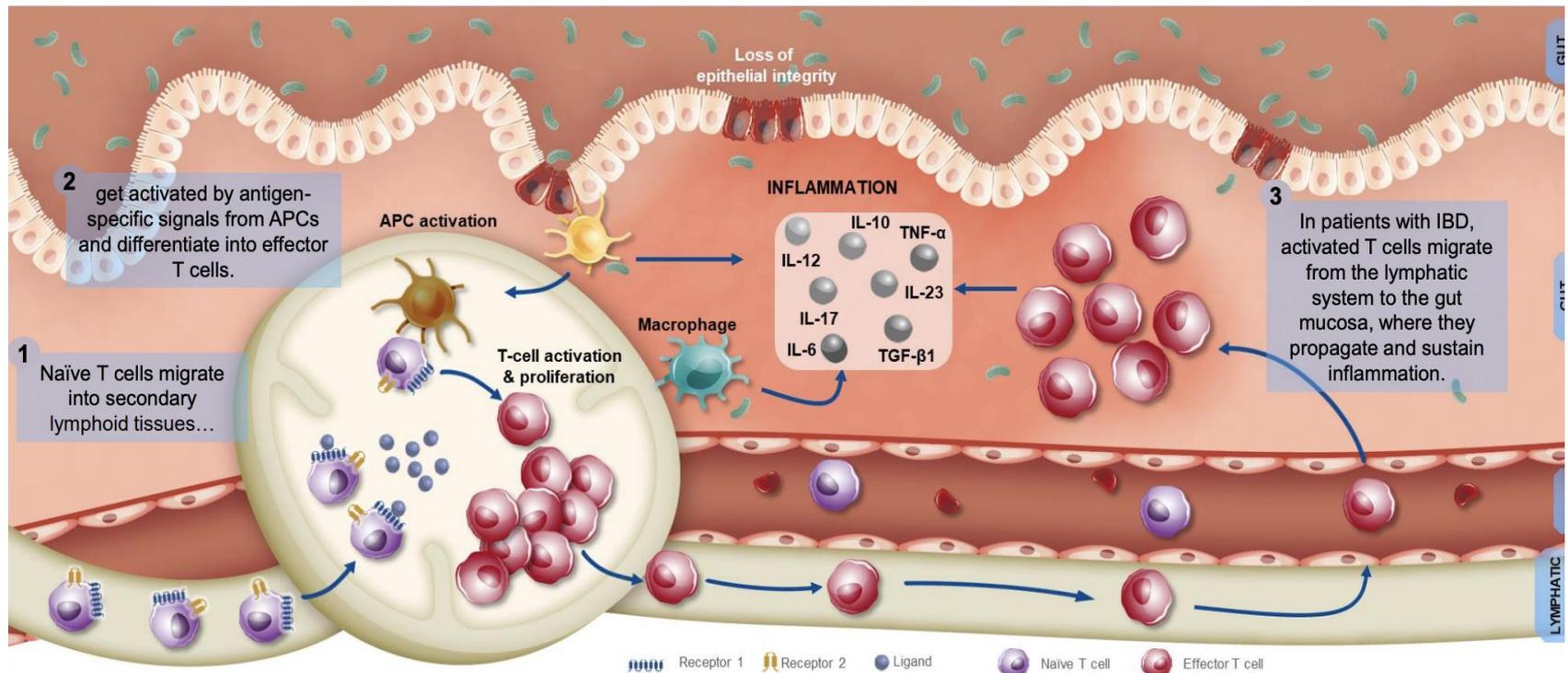
exposure-adjusted event rates (EAERs) per 100 patient-years (PY)

- Unter Therapie mit Filgotinib fand sich kein erhöhtes Auftreten von Thrombose, Lungenembolien und Infektionen
- Unter Therapie mit 200 mg Filgotinib numerisch etwas erhöhte Rate an Herpes Zoster

S1P-Rezeptormodulator

Ozanimod

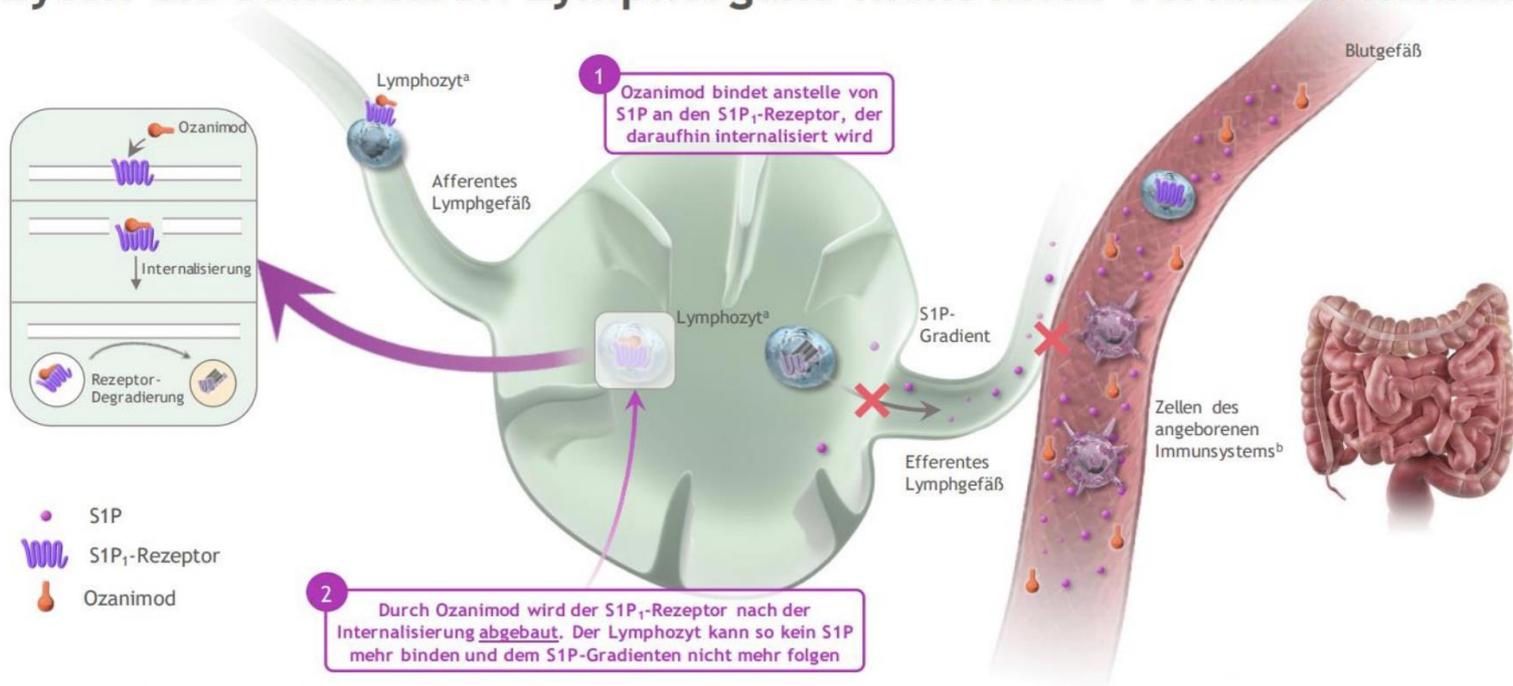
Die Migration von Lymphozyten spielt eine zentrale Rolle bei der Entzündungsperpetuierung im Darm



APC, antigen-presenting cell.

Danese S, et al. *J Crohns Colitis* 2018;12:S678–S686; Ahluwalia B, et al. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1185–1193; Hunter MC, et al. *Front Immunol* 2016;7:613; Kim DH and Cheon JH. *Immune Netw* 2017;17:25–40; Couskun M, et al. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:127–142; Chen ML, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1157–1167

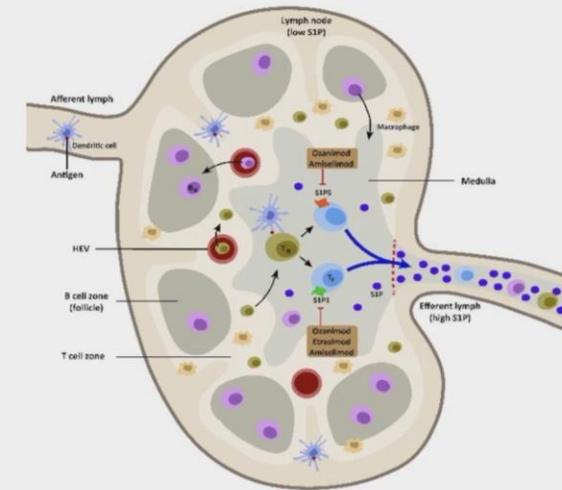
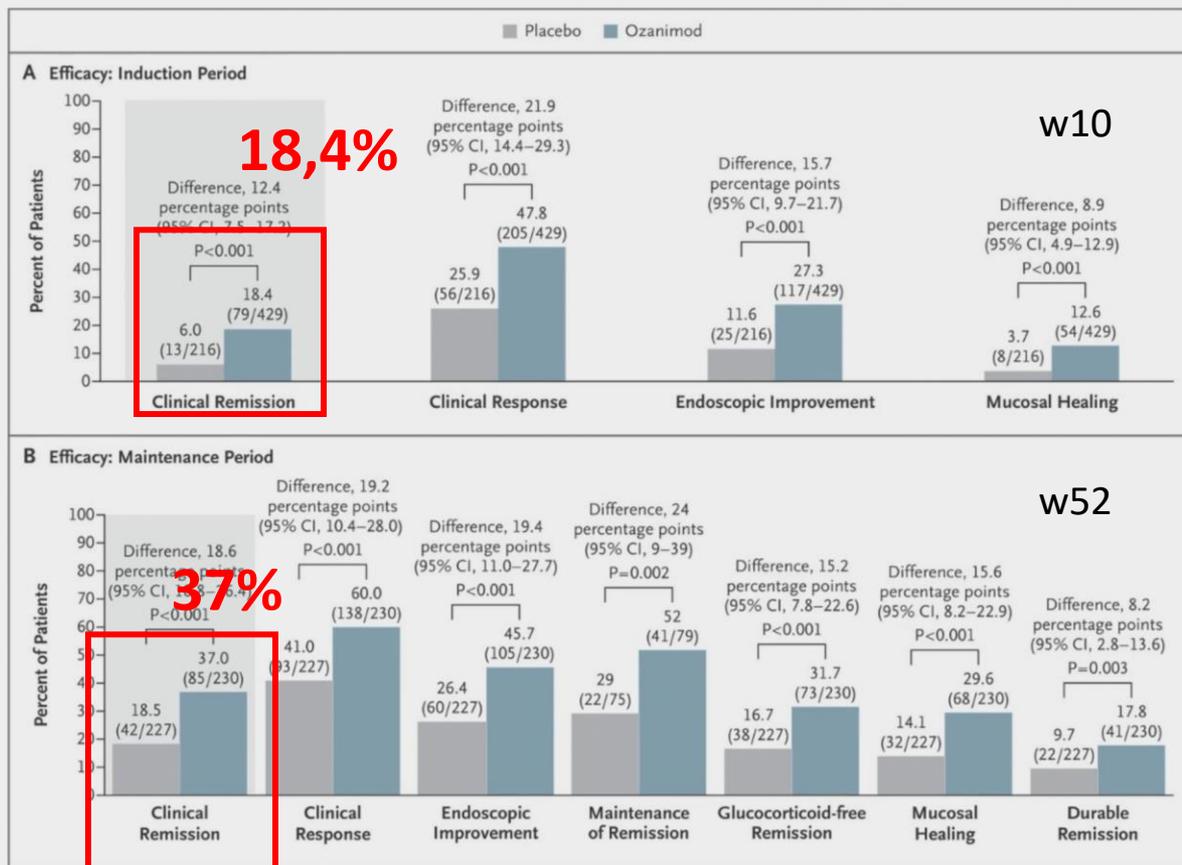
Ozanimod induziert den Abbau des S1P₁-Rezeptors, woraufhin Lymphozyten die sekundären Lymphorgane nicht mehr verlassen können



^a Einschließlich T-Zellen und B-Zellen, ^b Zellen des angeborenen Immunsystems (einschließlich Makrophagen, Monozyten und natürliche Killerzellen). S1P, Sphingosin-1-Phosphat.

1. Aoki M, et al. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8606878. 2. Tran JQ, et al. ECTRIMS 2019. Abstract and Poster P993. 3. Schwab SR, et al. *Nature Immunol.* 2007;8(12):1295-1301. 4. Scott FL, et al. *Br J Pharmacol.* 2016;173:1778-1792. 5. Selkirk JV, et al. *Neurology.* 2020;94(suppl 15). Abstract 338 (AAN 2020. Poster 1-016). 6. Harris S, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):1-10. 7. Montrose DC, et al. *J Lipid Res.* 2013;54(3):843-851. Abb. modifiziert nach: Dendrou C, et al. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-558 Aoki M, et al. *Mediators Inflamm.* 2016; 8606878.

Ozanimod für die Induktions- und Erhaltungstherapie bei CU



Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2021
Nielsen OH et al. Trends Mol Med 2017

Sicherheit von Patienten mit CU- gepoolte Analyse

Ergebnisse¹

- Inzidenz und Inzidenzraten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE), die bei $\geq 3\%$ der mit 1 mg Ozanimod behandelten Patienten beobachtet wurden
- $< 4\%$ der Patienten beendeten die Studien wegen TEAE
- Kein Hinweis für eine zunehmende Toxizität von Ozanimod bei längerer Einnahmedauer

	Alle Studien zu CU			
	Ozanimod 1 mg N=1.158 1922,5 Patientenjahre		Placebo N=508 249,2 Patientenjahre	
	n (%)	IR pro 100 Patientenjahre	n (%)	IR pro 100 Patientenjahre
Patienten mit ≥ 1 TEAE	796 (68,7)	94,9	207 (40,7)	112,1
Lymphopenie	103 (8,9)	5,71	0	0
Nasopharyngitis	86 (7,4)	4,74	10 (2,0)	4,07
Anämie	85 (7,3)	4,67	21 (4,1)	8,53
ALT erhöht	72 (6,2)	3,98	2 (0,4)	0,81
verminderte Lymphozytenzahl	71 (6,1)	3,85	0	0
Kopfschmerzen	69 (6,0)	3,76	8 (1,6)	3,25
Arthralgie	62 (5,4)	3,38	12 (2,4)	4,89
Infektion der oberen Atemwege	59 (5,1)	3,19	11 (2,2)	4,50

- **Ausgehend von den vorliegenden Daten erscheint das Sicherheitsprofil akzeptabel**
- **Keine kardialen Nebenwirkungen detektiert, aber EKG notwendig ! (S1P wird auch auf den Kardiomyozyten exprimiert)**

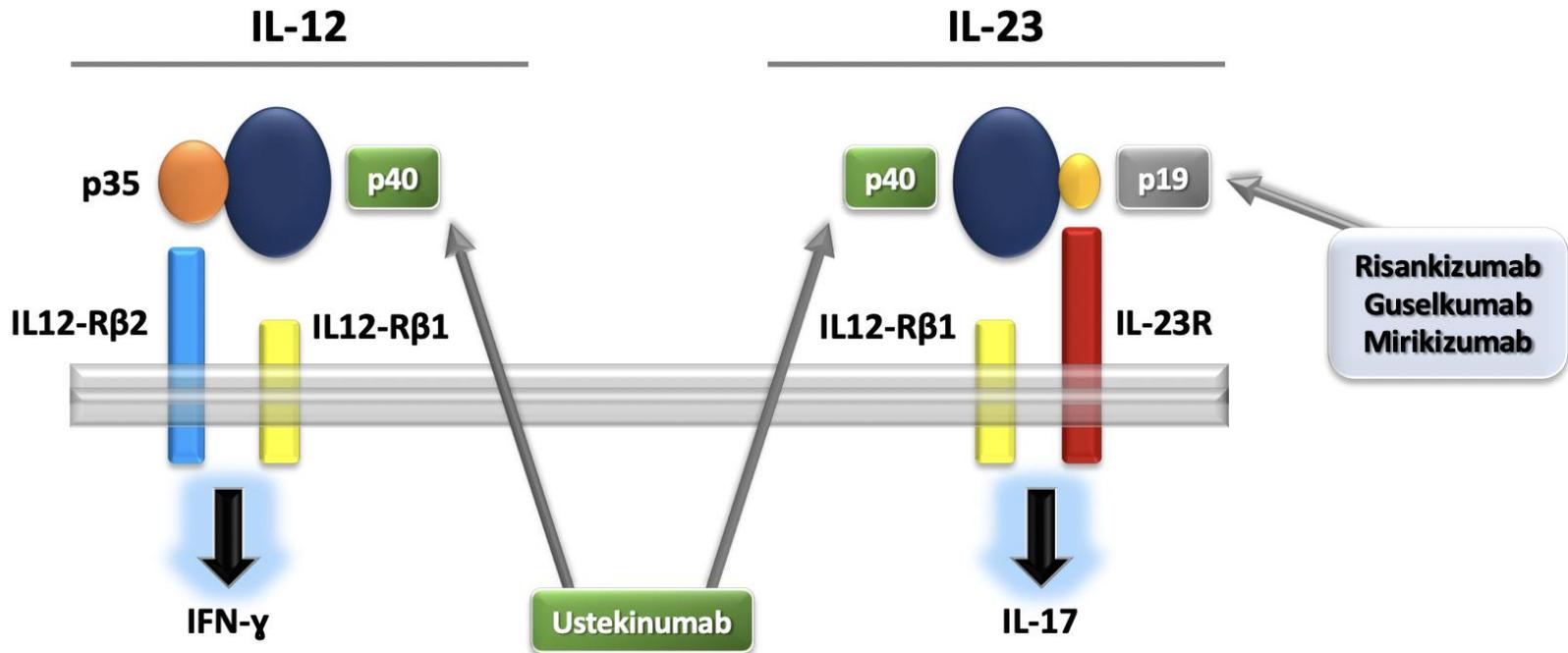
Klinische Remission (Woche 8-16)

Infliximab bei MC:	44,4%
Infliximab + AZA bei MC	56,8%
Vedolizumab bei CU:	56,1%
Vedolizumab bei MC:	14,5%
Ustekinumab bei MC:	20,9%
Ustekinumab bei CU:	15,5%
Tofacitinb bei CU:	18,5%
Figoltinib bei CU:	26,1%
Ozanimod bei CU :	18,4%



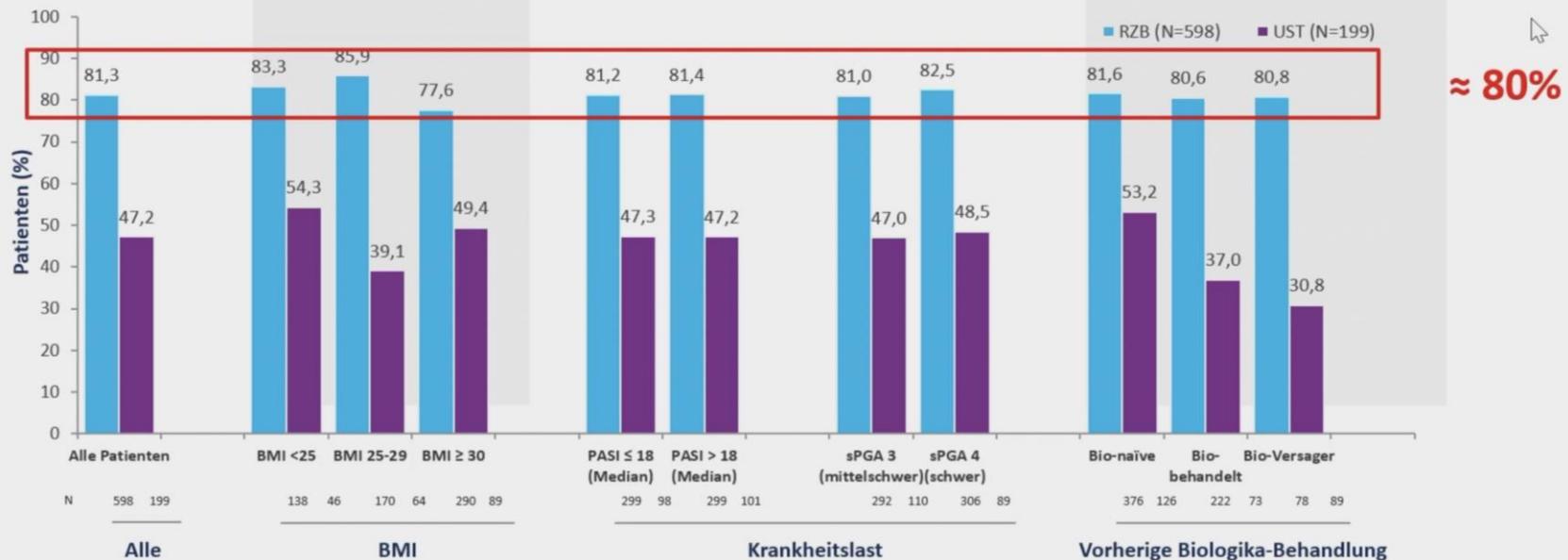
Wir brauchen Substanzen mit höheren Remissionsraten !

Selektiver IL23 (p19) Rezeptor-Blocker



Risankizumab erzielt ein hohes Maß an annähernder Erscheinungsfreiheit bei Psoriasis im Head to Head Vergleich zu Ustekinumab

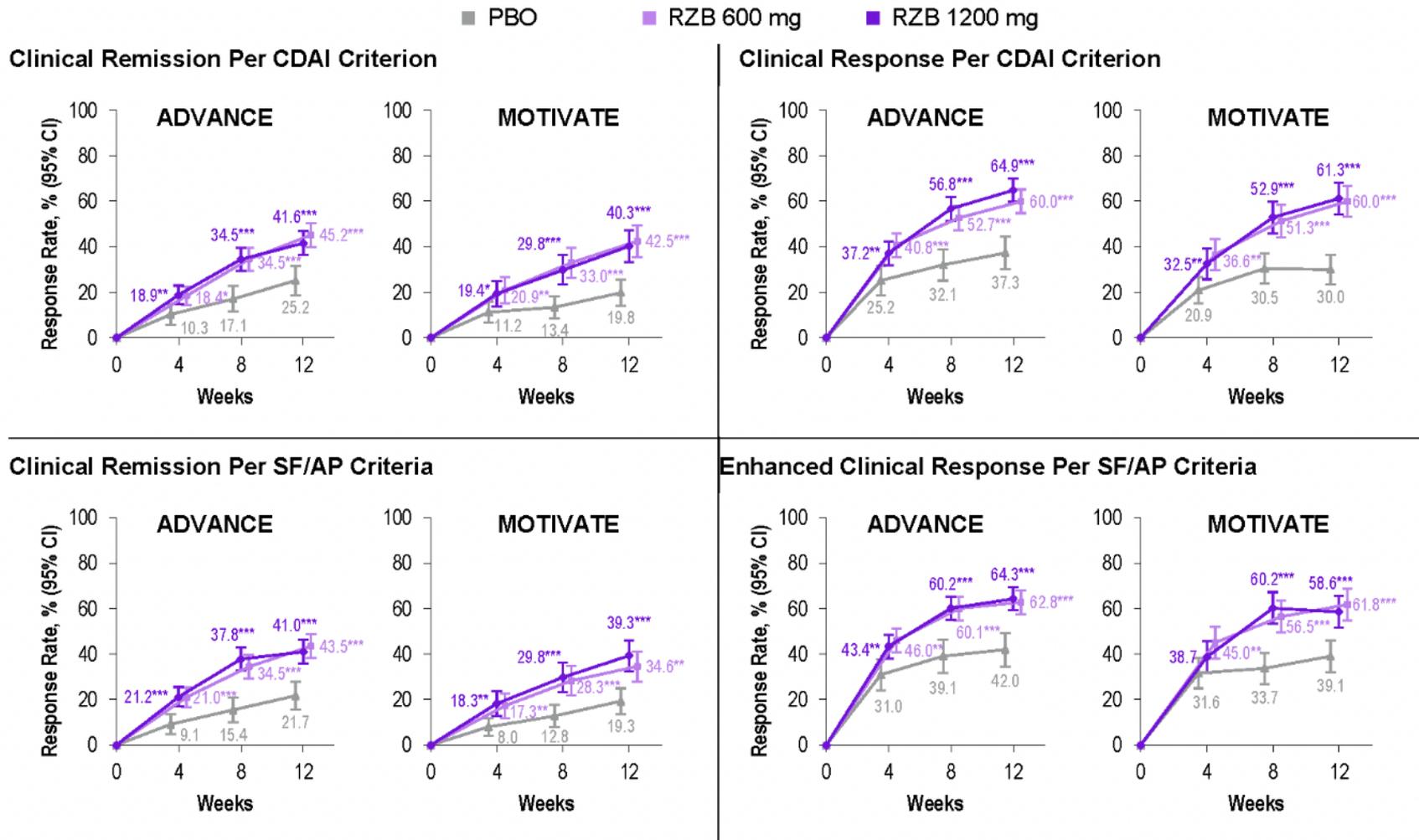
Anteil an Patienten mit **PASI 90** Ansprechen zu Woche 52 in Patientensubgruppen

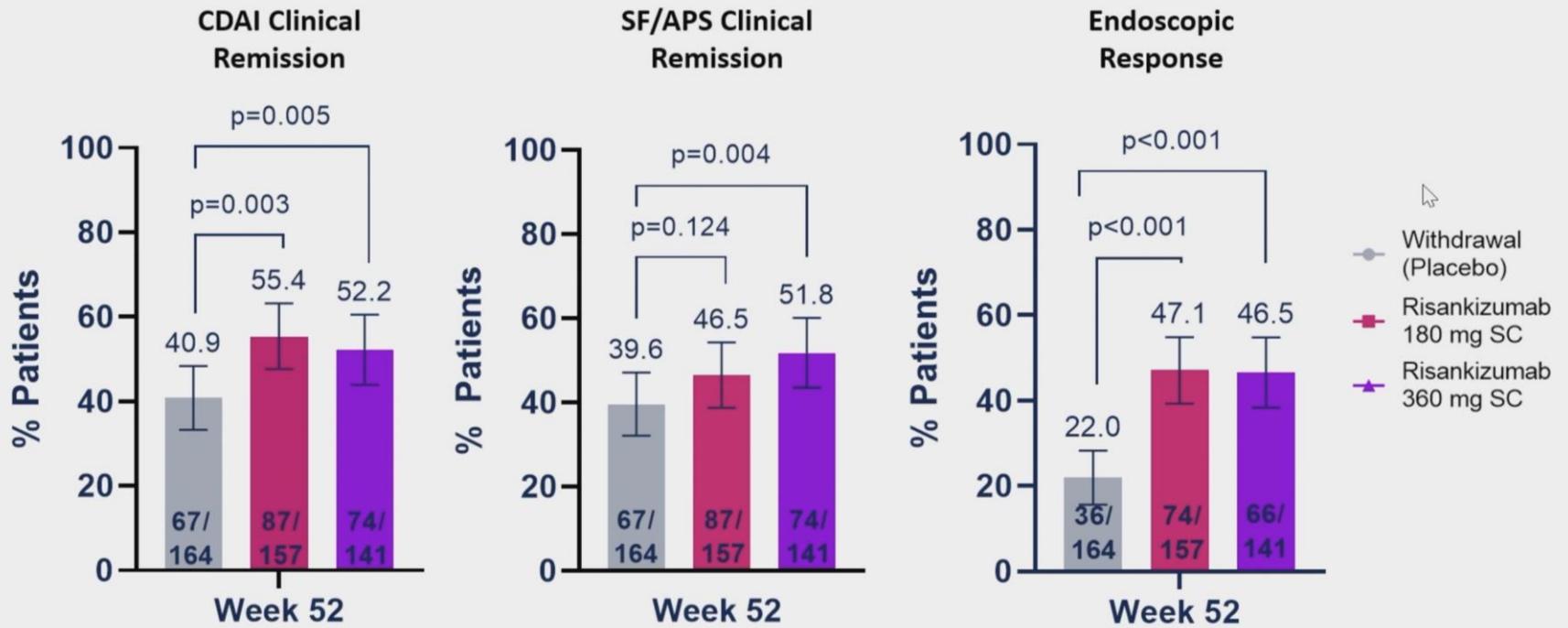


Foley P et al. Poster 9780, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1 – 5 March 2019; Washington DC

Risankizumab: Klinisches Ansprechen/Remission und endoskopische Remission zu Woche 12/52 bei moderatem bis schwerem M. Crohn

Figure 1. Clinical Remission and Response Over Time





Includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week induction period (and had at least one dose of study drug in the 52-week maintenance study [FORTIFY only]), received only one 12-week period of induction, and had baseline eligible SES-CD of ≥ 6 (≥ 4 for isolated ileal disease). **CDAI clinical remission**, CDAI < 150 ; **SF/APS clinical remission**, average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily AP score ≤ 1 and not worse than baseline; **endoscopic response**, decrease in SES-CD $> 50\%$ from baseline of the induction study (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study), as scored by central reviewer

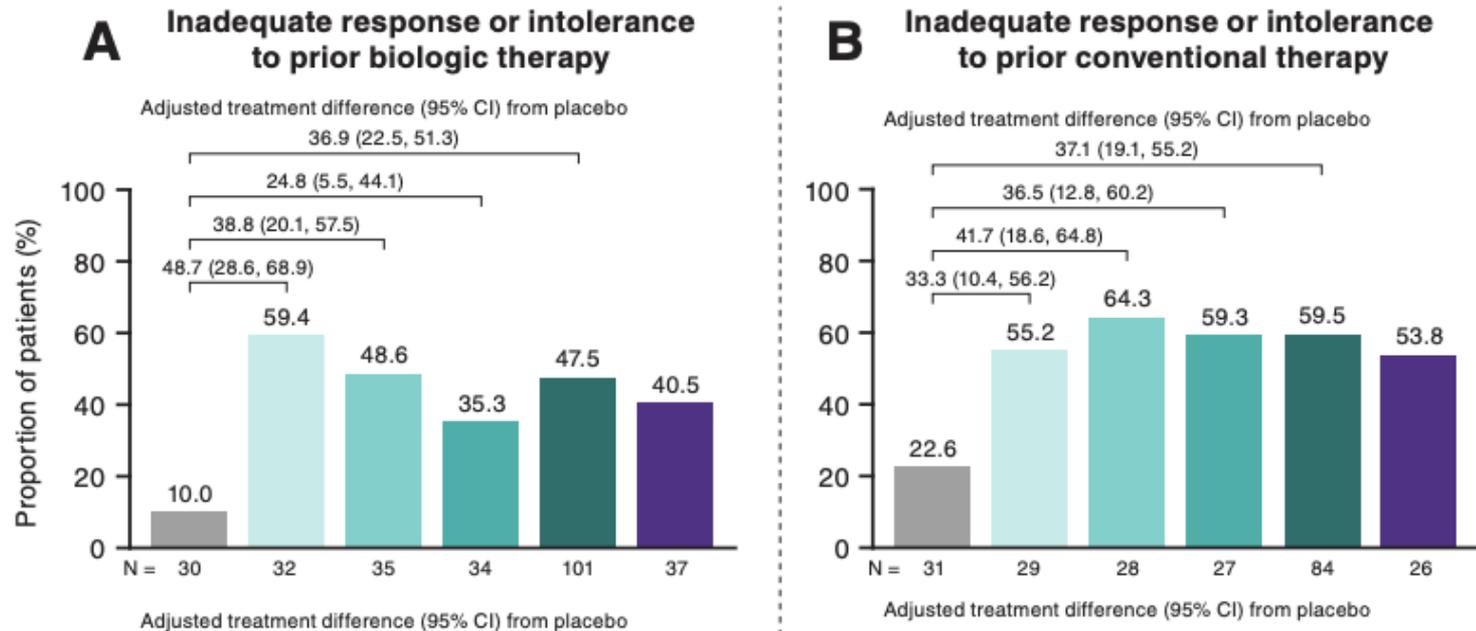
Ferrante M et al. UEGW 2021 Late breaker.

Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study

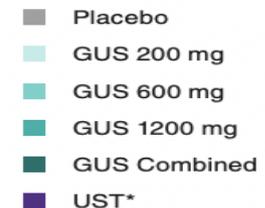


Clinical remission

CDAI score <150



Woche 12



Morbus Crohn: Optionen der immunsuppressiven Therapie

Schwerer Schub- Kortison ohne Wirkung:

- Anti-TNF Influximab
- IL12/23-AK Ustekinumab

Chronisch aktiver Verlauf:

- MTX, Azathioprin
- Anti-TNF Influximab, Adalimumab
- IL12/23 AK Ustekinumab
- Integrin- AK Vedolizumab

Fisteln:

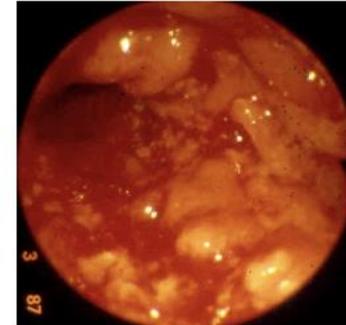
- Azathioprin
- Anti-TNF Influximab, Adalimumab



Colitis ulcerosa: Optionen der immunsuppressiven Therapie

Schwerer Schub- Kortison ohne Wirkung:

- Ciclosporin , Tacrolimus
- Anti-TNF Infiximab
- JAK-Inhibitor Tofacitinib,
- IL12/23-AK Ustekinumab



Chronisch aktiver Verlauf:

- Azathioprin
- Anti-TNF Infiximab, Adalimumab, Golimumab
- IL12/23 AK Ustekinumab
- Integrin- AK Vedolizumab
- JAK -Inhibitor Tofacitinib, Figoltinib
- S1P Agonist Ozanimod



- **MC und CU nehmen in den Industrienationen stetig zu. Seit Mitte des letzten Jahrhunderts steigende Prävalenzen in den Schwellenländern und im asiatischen Raum. Genese der Erkrankung weiterhin unklar**
- **das Ziel der Therapie sollte neben der klinischen auch die endoskopische Remission sein.**
- **Ca. 50 % der CED-Verläufe zeigen einen chronischen Verlauf und bedürfen einer immunmodulierenden Therapie**
- **das Portfolio der Immunmodulatoren erweitert sich. Es stehen aktuell neben *Azathioprin und MTX, anti-TNF, Integrin-AK, IL12/23-AK, JAK-Inhibitoren und S1P-Modulatoren* zur Verfügung**
- **Das Risiko für Infektionen und Melanome ist unter Thiopurinen sowie anti-TNF und Combo-Therapie erhöht (Combo > anti-TNF > AZA). Jährliche Hautuntersuchungen sind wichtig.**
- **Tofacitinib zeigte in einem rheumatologischen Register eine erhöhte Rate an Thrombose und Lungembolien, in den Daten für CU bisher kein Risiko erkennbar**
- **Risiko für Herpes zoster- Infektionen unter JAK-Inh. erhöht. Impfung wichtig.**
- **Die Raten für klin. Remission und die Raten für endoskop. Remission liegt bei den meisten Immuntherapeutika bisher deutlich unter 50%.**
- **weitere Immunmodulatoren z.B. IL 23-AK stehen vor der Zulassung und zeigen höhere Remissionsraten**
- **es fehlen bisher Biomarker, die uns aufzeigen welcher Immunmodulator für den jeweiligen Patienten am besten ist**

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit !

