
Neue Medikamente auf dem Schweizer Markt: Was sind die Chancen?

Prof. Dr. Frank Seibold

Intesto

Crohn Colitis Zentrum

Bern und Fribourg

Warum brauchen wir neue Medikamente?

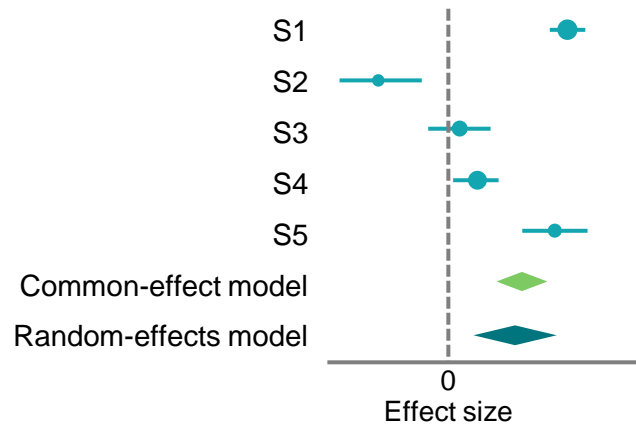
- Nicht alle Patienten sind optimal zu therapieren
- Nach wie vor gibt es Patienten mit Colitis ulcerosa bei denen der Darm entfernt werden muss
- Nach wie vor müssen Crohn-Patienten immer wieder operiert werden.
- Es gibt Schübe unter Therapie etc.
- Keines der vorhandenen Medikamente ist wirksamer als 70%

Wie sucht man neue Medikamente

- Zufallsentdeckungen (Schätze in der Natur)
 - Auf dem Reissbrett entworfen und nachher getestet
 - Bei anderen Erkrankungen effektiv
-
- Kein Medikament wird zugelassen, sofern nicht in einer Studie belegt wurde, dass es wirksamer ist als ein Placebo.

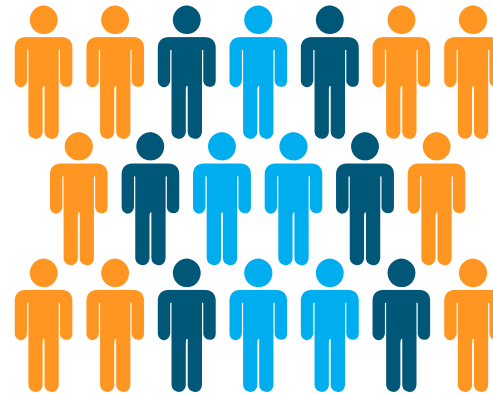
Kann man Medikamente vergleichen? Welches ist das Beste?

Meta-analysis¹



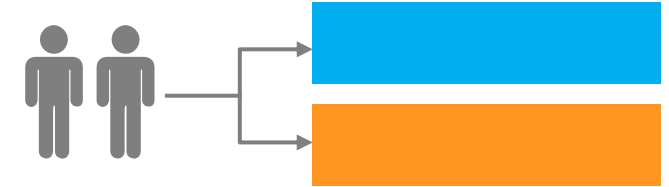
Integrates findings from many individual studies (often RCTs), applying objective statistical formulas

Real-world data²



Routinely collects data on patient health status from many sources (eg, registries), often using propensity score-matched analysis for adequate comparisons

Head-to-head trial^{3,4}



Gold standard: Designed and powered to allow formal comparison between different active therapies

RCTs, randomised controlled trials.

1. Gurevitch J, et al. *Nature*. 2018;555:175-82. 2. Corrigan-Curay J, et al. *JAMA*. 2018;320:867-8. 3. Peyrin-Biroulet L, et al. *J Crohns Colitis*. 2017;S567-75. 4. Favalli E, et al. *BioMed Res Int*. 2014;2014:831603.

Welches Medikament ist das Beste?

Wirksamkeit

- Vergleich zum Goldstandard
- muss klar besser sein als Placebo

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende Nebenwirkungen sind inakzeptabel
- es sollten so wenig als möglich Nebenwirkungen auftreten

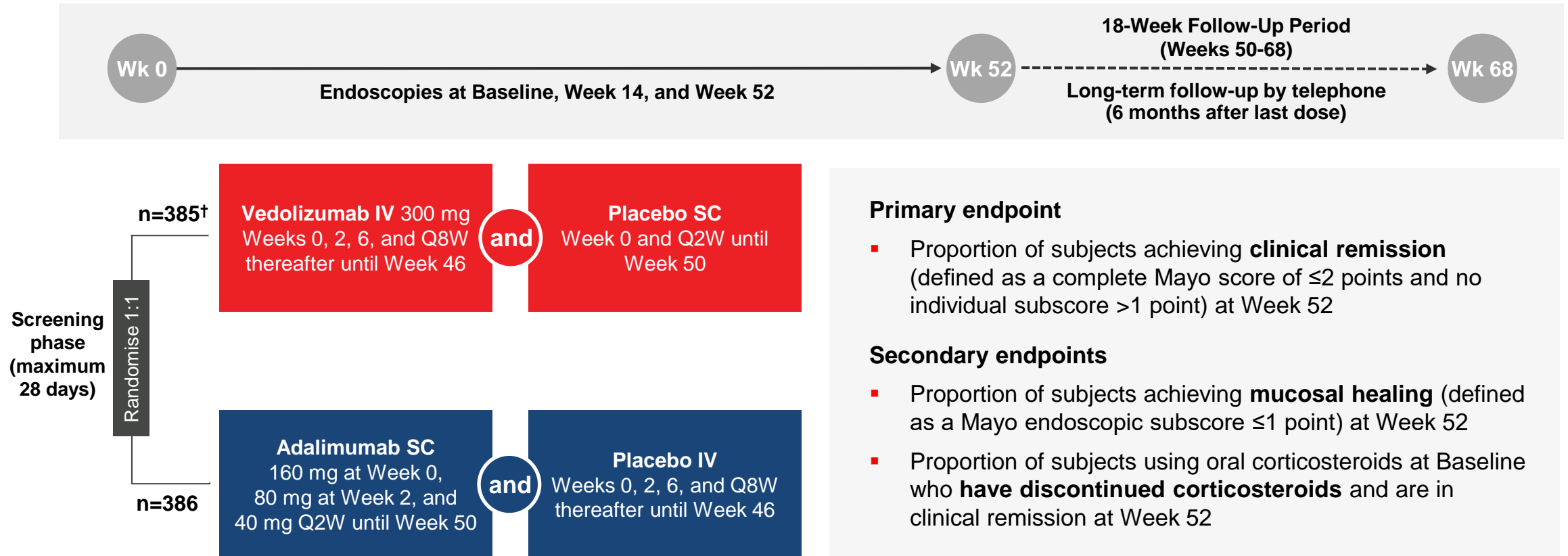
Zielkriterien bei Studien

- Remission: klinisch deutliche Verbesserung, der Patient verspürt keine Symptome mehr.
- Response: Ansprechen: Verbesserung im Vergleich zur Zeit ohne Medikamente aber nicht symptomfrei.
- Mukosal healing: endoskopisch heilt die Darmschleimhaut komplett ab, d.h. die Erkrankung ist nicht mehr da.
- Histologic healing: In den Gewebeproben findet man keinerlei Entzündung mehr.

Colitis ulcerosa: welches ist das beste Medikament

VARSlTY: Adalimumab (Humira®) vs. Vedolizumab (Entyvio®)

Phase 3b randomised, double-blind, double-dummy, multicentre, active-controlled study in UC*



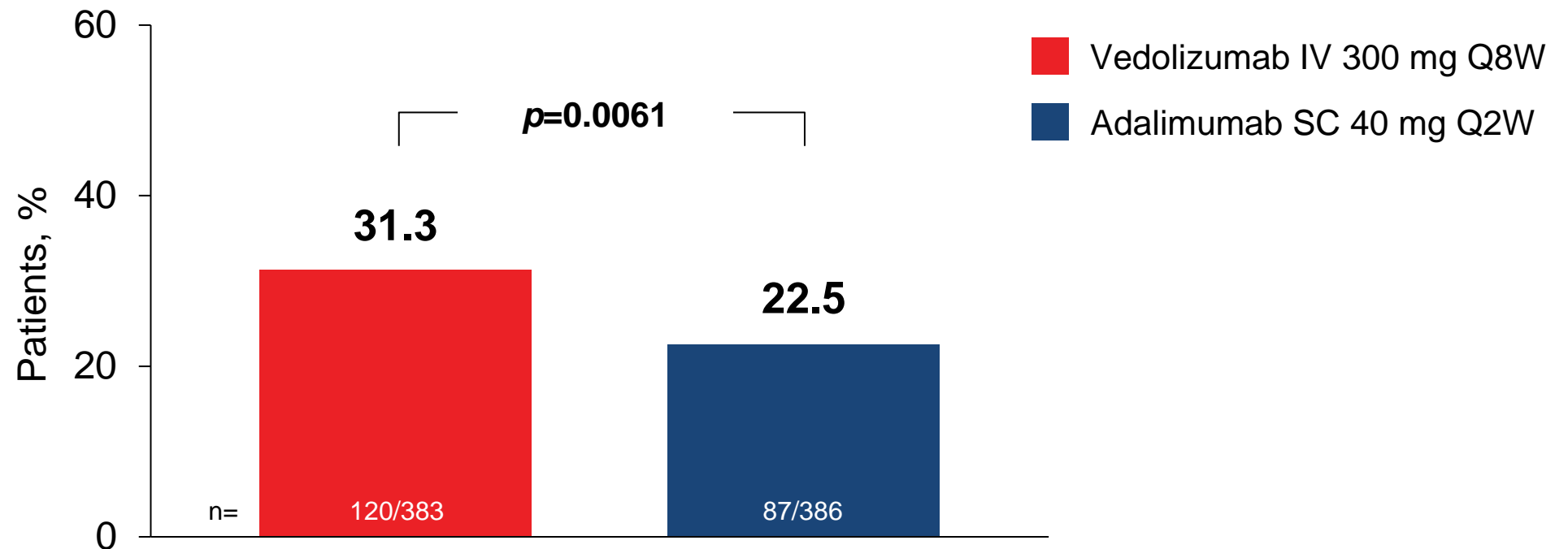
IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; SC, subcutaneous; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; UC, ulcerative colitis.

*Patients were adults aged 18 to 85 years (inclusive), with > 3 months diagnosis of UC before screening, moderate-to-severe UC (Mayo score of 6–12 and endoscopic subscore ≥ 2 [≥ 15 cm of involved colon]), and no prior adalimumab or vedolizumab use; prior TNFi use was allowed, but was limited to a maximum of 25% of the total number of enrolled patients.

†Includes 2 patients who were randomised but did not receive a dose of vedolizumab.

VARSlTY: Colitis ulcerosa: Vedolizumab (Entyvio®) ist wirksamer als Adalimumab (Humira®) nach 52 Wochen.

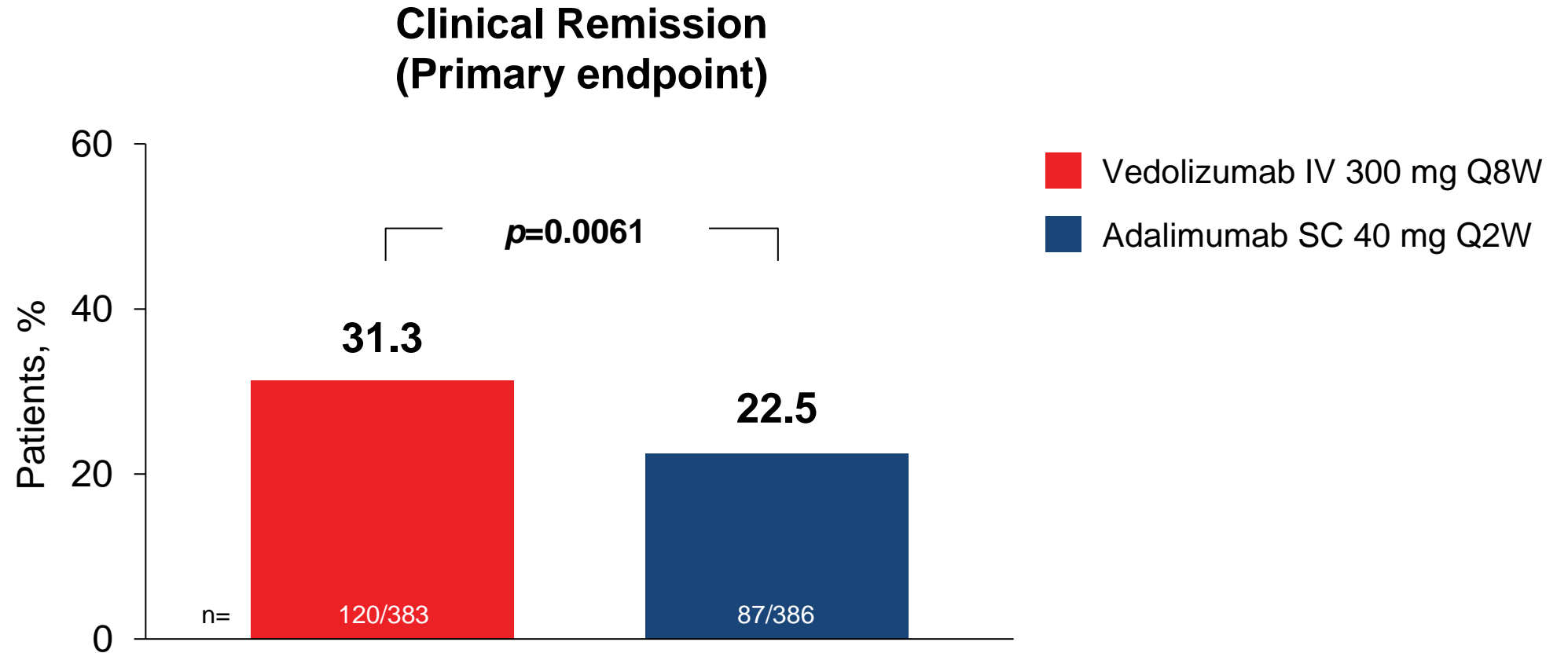
Clinical Remission: (Primary endpoint)



IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; Q8W, every 8 weeks; SC, subcutaneous; UC, ulcerative colitis.
Clinical remission: Complete Mayo score ≤ 2 and no individual subscore > 1 .

Reichen 30% Remission aus?

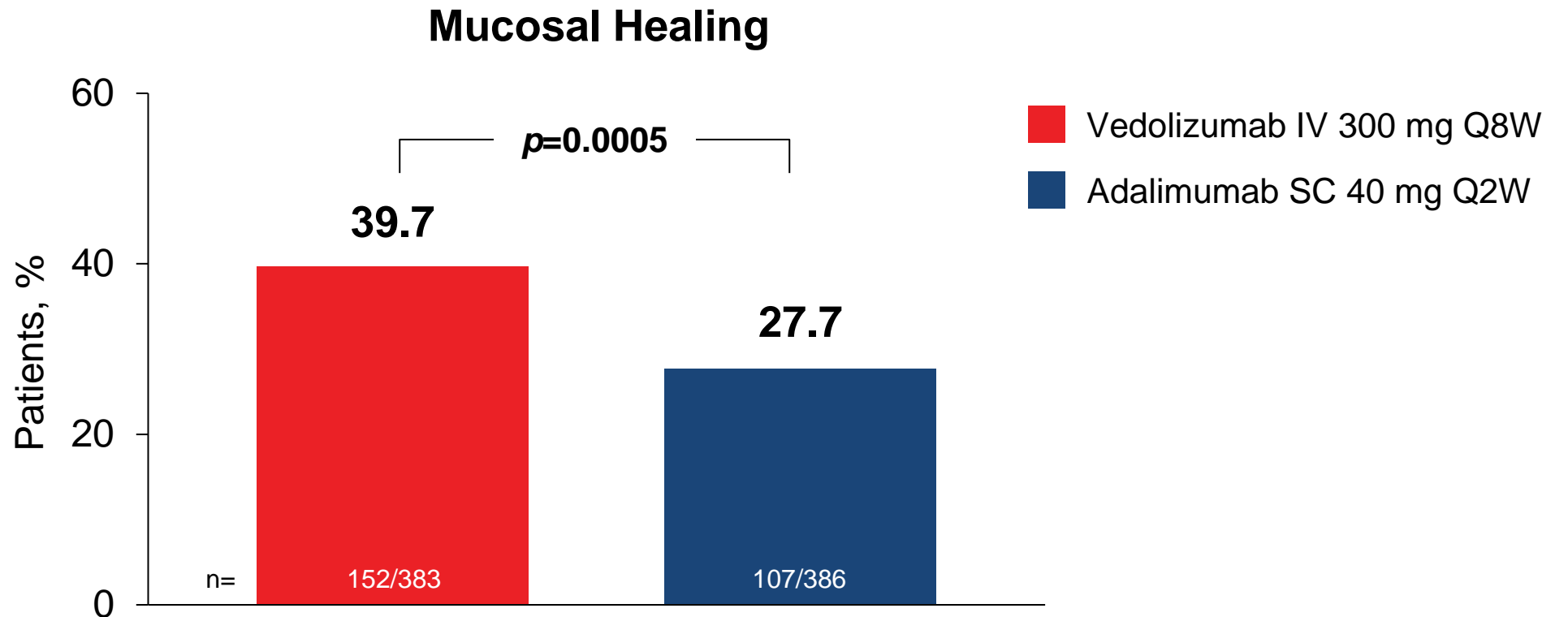
Kein Medikament kann alle Patienten in Remission bringen



IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; Q8W, every 8 weeks; SC, subcutaneous; UC, ulcerative colitis.
Clinical remission: Complete Mayo score ≤ 2 and no individual subscore > 1 .

VARSlTY: Schleimhautabheilung bei Colitis ulcerosa

Warum mehr Schleimhautabheilung als Remission???



IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; Q8W, every 8 weeks; SC, subcutaneous; UC, ulcerative colitis.
Mucosal healing: Mayo endoscopic subscore ≤ 1 .

M Crohn: Was ist besser ? Seavue Studie

Adalimumab (Humira®) oder Ustekinumab (Stelara®):

	Adalimumab	Ustekinumab
Remission	61%	65%
Nebenwirkungen	16%	13%
Verschlechterung Crohn	7%	3%
Infektion	3%	2%

Sands BE et al, The Lancet 2022; 399: 2200-11

Klinische Studien

- Man sieht gut, ob ein Medikament wirksam ist oder nicht.
- Meist sind die Ergebnisse im Alltag besser als in den Studien, da in den Studien oft therapierefraktäre Patienten therapiert werden.
- Leider gibt es keine prognostische Faktoren, die vorhersagen können, ob sie auf ein Medikament ansprechen werden: d.h. man muss es ausprobieren.

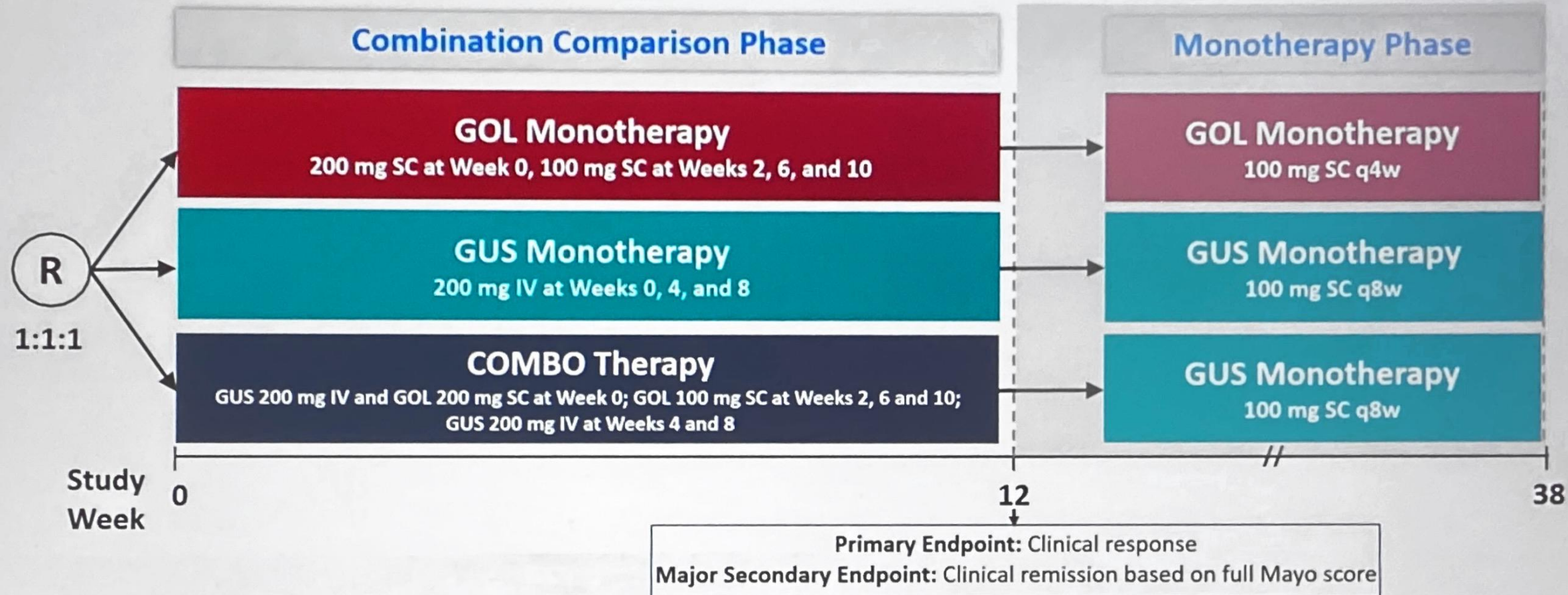
Neue Therapien: Welche Wege gibt es?

- Kombination von Medikamenten?
- Verbesserung der Steuerung: Medikamentenspiegel ?
- Wechsel von iv auf subkutan oder umgekehrt
- Verbesserung der Moleküle die bereits auf dem Markt sind z.B. JAK Inhibitoren oder IL12/23 Antikörper.
- Ganz neue Medikamentenfamilien: z.B. S1P Rezeptoragonisten.

Neue Therapien: Welche Wege gibt es?

- Kombination von Medikamenten?
- Verbesserung der Steuerung: Medikamentenspiegel ?
- Wechsel von iv auf subkutan oder umgekehrt.
- Verbesserung der Moleküle die bereits auf dem Markt sind z.B. JAK Inhibitoren oder IL12/23 Antikörper.
- Ganz neue Medikamentenfamilien: z.B. S1P Rezeptoragonisten.

Study Design **Kombination: Guselkumab avec Golimumab**



Patient Population

- Moderately-to-severely active UC (Mayo score 6-12, inclusive, and an endoscopy subscore ≥ 2 by central review)
- Naïve to TNF α antagonists and have had an inadequate response or intolerance to conventional therapy (immunosuppressants [AZA, 6-MP] and/or corticosteroids)
- Immunosuppressants must have been discontinued prior to randomization
- Corticosteroids up to a dose of prednisone (or equivalent) of 20 mg/day permitted with mandatory tapering beginning at Week 6

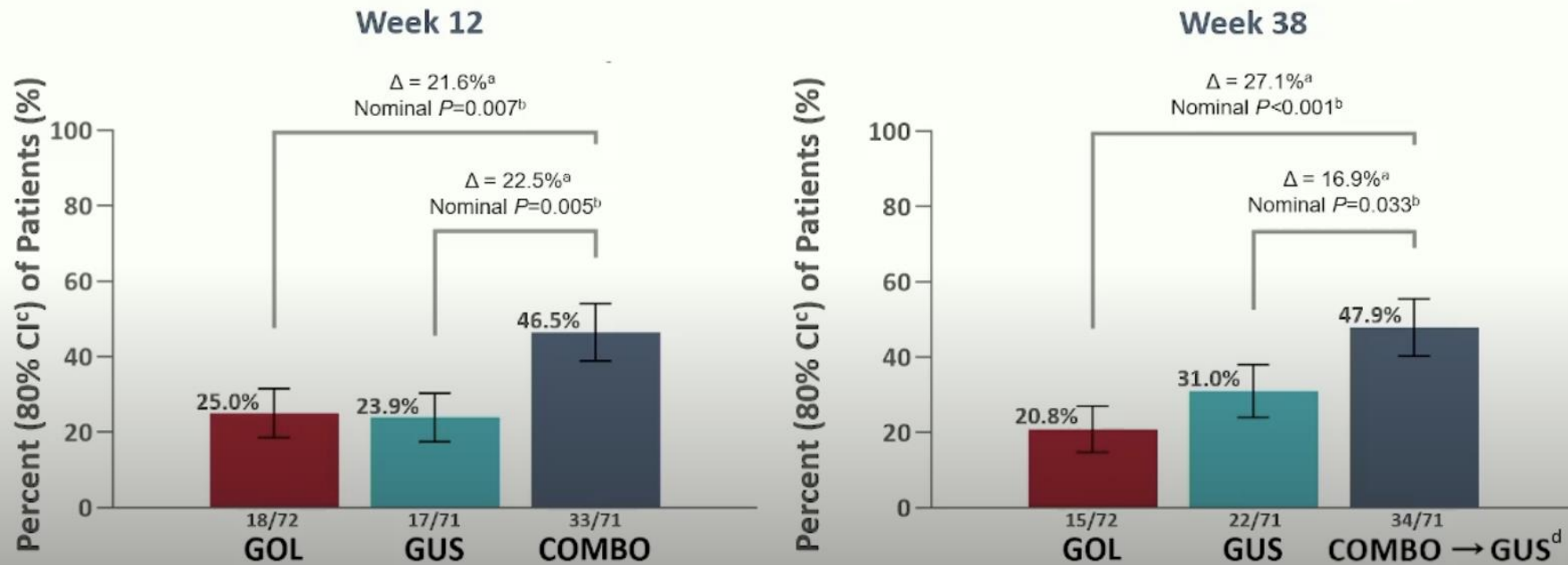
R=Randomization; GUS=Guselkumab; GOL=Golimumab; COMBO=Combination Guselkumab + Golimumab

Die Kombination von 2 Biologika (Golimumab und Guselkumab) zeigen einen anhaltenden Effekt

VEGA Week 38

Clinical Remission (Modified Mayo Score)

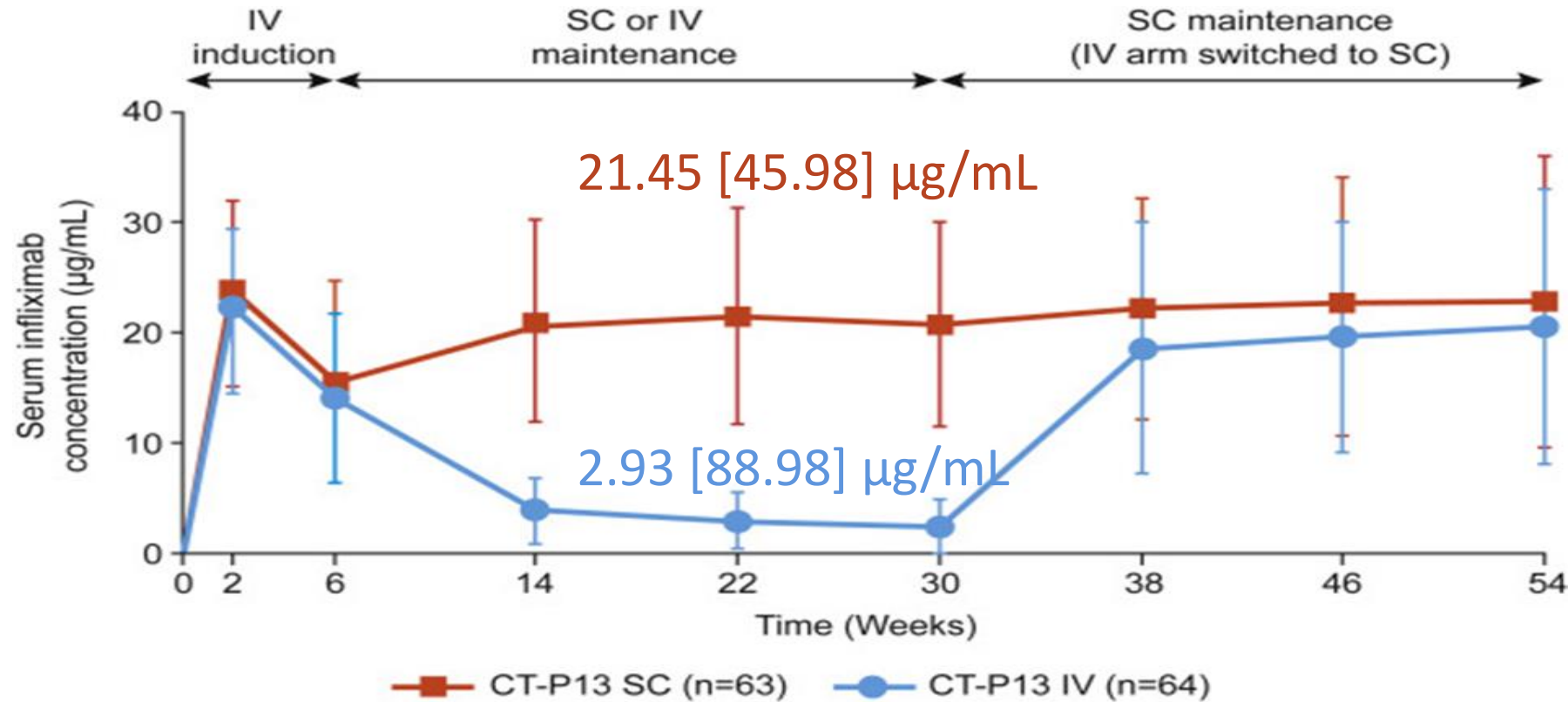
Mayo Stool Frequency Subscore of 0 or 1 and Not Increased from Baseline, a Rectal Bleeding Subscore of 0, and an Endoscopy Subscore of 0 or 1 with No Friability Present on the Endoscopy



Neue Therapien: Welche Wege gibt es?

- Kombination von Medikamenten?
- Verbesserung der Steuerung: Medikamentenspiegel ?
- Wechsel von iv auf subkutan oder umgekehrt
- Verbesserung der Moleküle die bereits auf dem Markt sind z.B. JAK Inhibitoren oder IL12/23 Antikörper.
- Ganz neue Medikamentenfamilien: z.B. S1P Rezeptoragonisten.

Subkutanes Infliximab kann die Serumspiegel erhöhen



CT-P13 SC was compared with CT-P13 IV in terms of:

- pharmacokinetics
- **Efficacy**
- safety and immunogenicity

in patients with IBD

Neue Therapien: Welche Wege gibt es?

- Kombination von Medikamenten?
- Verbesserung der Steuerung: Medikamentenspiegel ?
- Wechsel von iv auf subkutan oder umgekehrt.
- Verbesserung der Moleküle die bereits auf dem Markt sind z.B. JAK Inhibitoren oder IL12/23 Antikörper.
- Ganz neue Medikamentenfamilien: z.B. S1P Rezeptoragonisten.

Familie der IL12/23 Blocker

z.B. Ustekinumab (Stelara®)

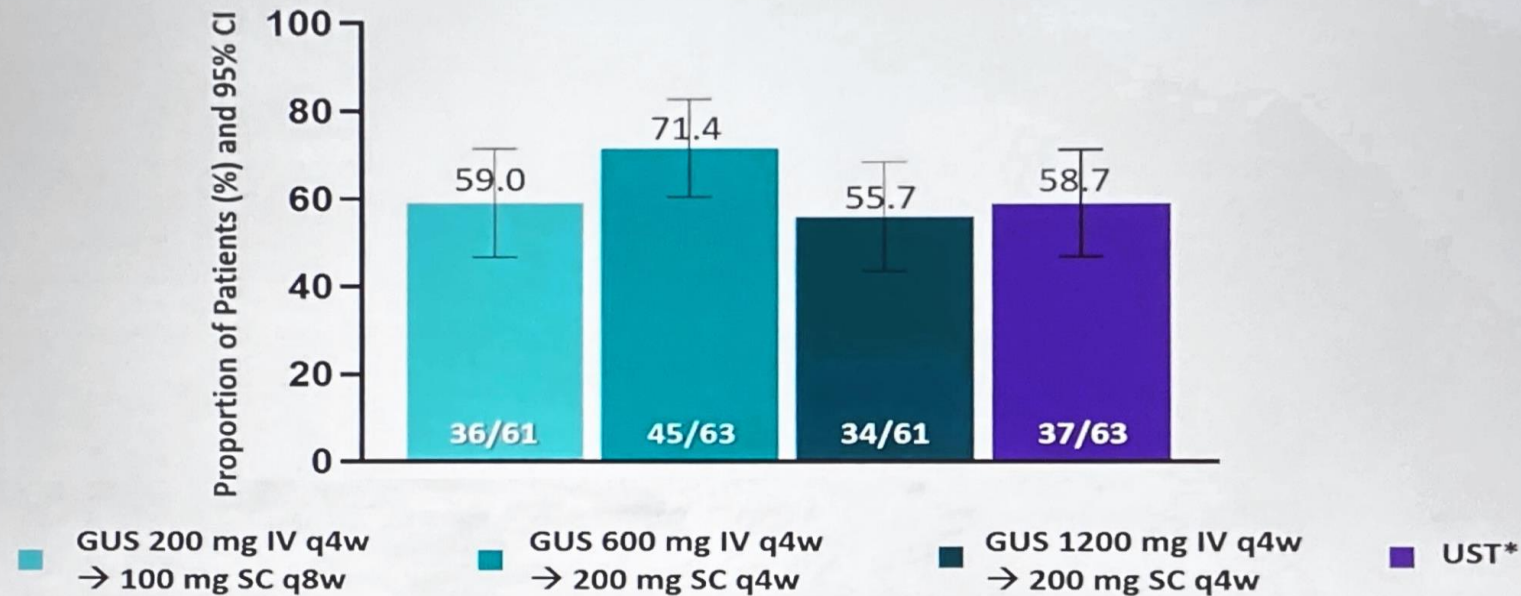
neu: Brazikumab, Gusekumab, Mirizukumab, Risankizumb,
Immunoregulatoren

1 Infusion, dann subkutane Spritzen

Vergleich bei M Crohn: Ustekinumab und Guselkumab

GALAXI Week 48

Corticosteroid-free Clinical Remission at Week 48



Corticosteroid-free clinical remission: CDAI score <150 and not receiving corticosteroids

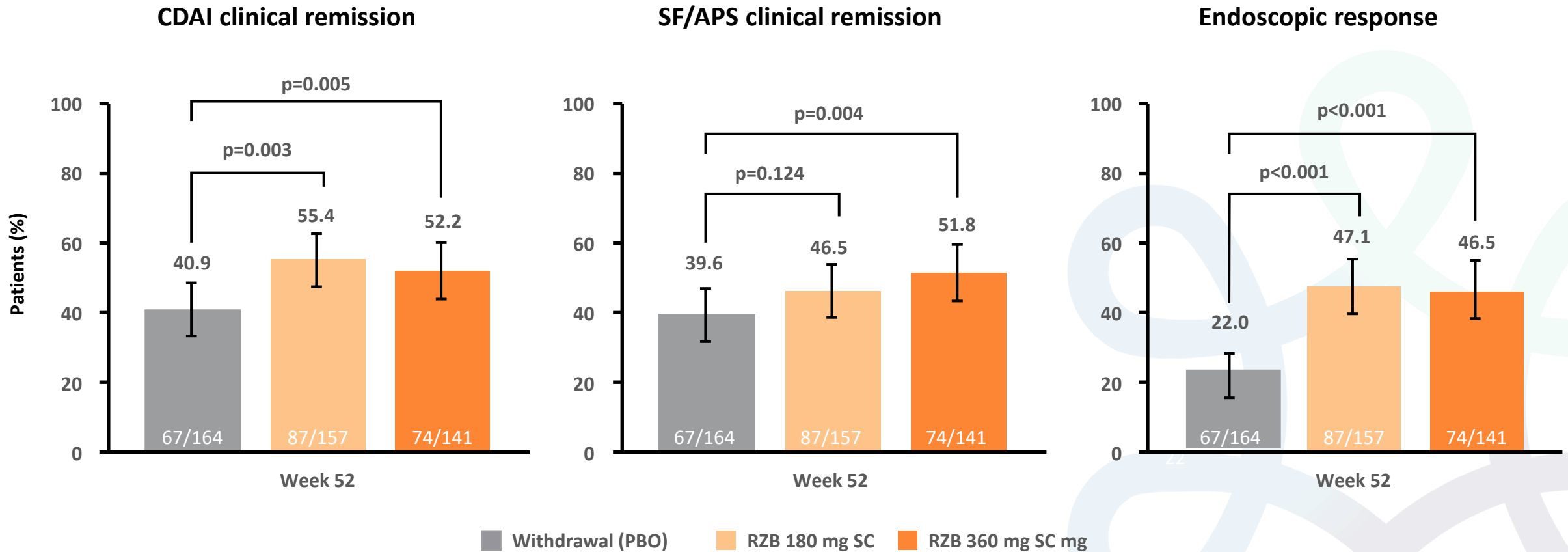
Data are presented as proportion of patients and 95% confidence interval (CI). CIs were based on the Wald statistic.

Pts who had a prohibited change in concomitant Crohn's disease medication, a Crohn's disease-related surgery, discontinued study agent due to lack of efficacy, an adverse event of worsening Crohn's disease, or insufficient data to calculate CDAI score at Week 48 were considered not to be in corticosteroid-free clinical remission at week 48. Pts who had discontinued study agent due to any other reasons prior to week 48 had their observed data used, if available, to determine responder and nonresponder status at Week 48.

*UST approximately 6 mg/kg IV → 90 mg SC



Risankizumab in Crohn's co-primary endpoints at Week 52



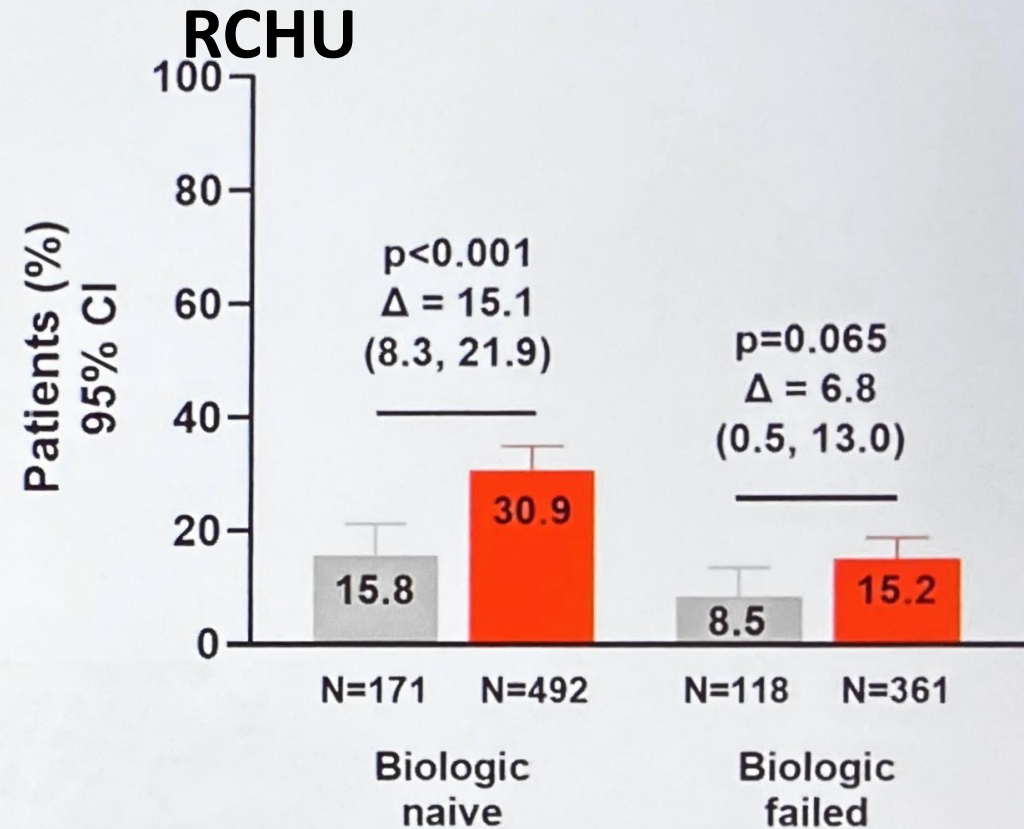
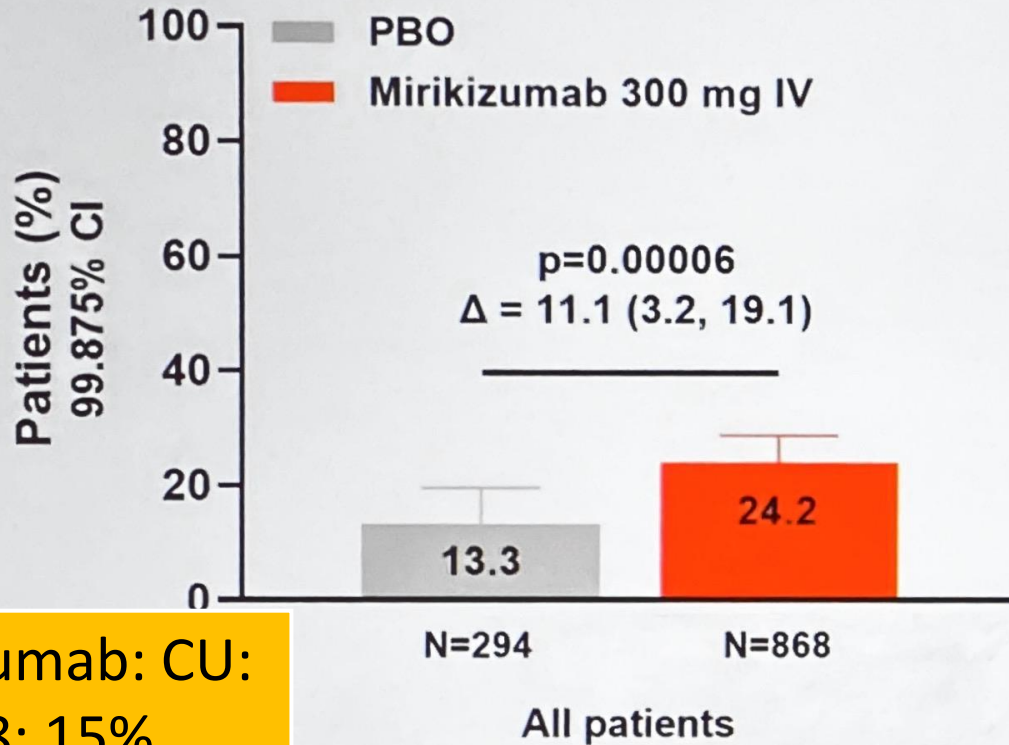
Includes randomized patients who received at least one dose of study drug during the 12-week induction period (and had at least one dose of study drug in the 52-week maintenance study [FORTIFY only]), received only one 12-week period of induction, and had baseline eligible SES-CD of ≥ 6 (≥ 4 for isolated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

APS, abdominal pain score; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; PBO, placebo; SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF, stool frequency.

Clinical Remission, Week 12

Colitis ulcerosa

Mirikizumab



Ustekinumab: CU:
Woche 8: 15%

Clinical Remission: Stool frequency (SF) = 0, or SF = 1 with a ≥ 1 -point decrease from baseline; rectal bleeding = 0; Mayo endoscopic subscore = 0 or 1 (excluding friability)

Biologic naive/failed includes tofacitinib naive/failed patients; a small group of patients were exposed, but not failed, to biologics or tofacitinib (PBO N=5, miri N=15); the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test was used to compare the treatment groups while adjusting for the stratification factors. A p value of 0.00125 was considered significant. Subgroup analyses by biologic-failed status in the right panel were not multiplicity controlled. Δ indicates common risk difference vs placebo.

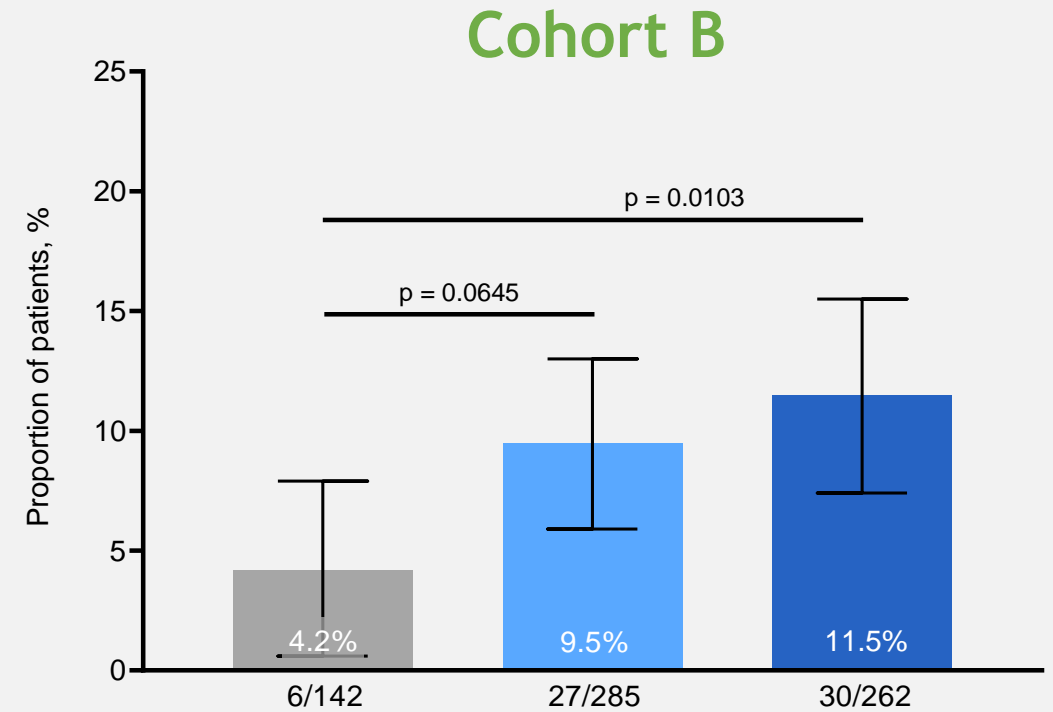
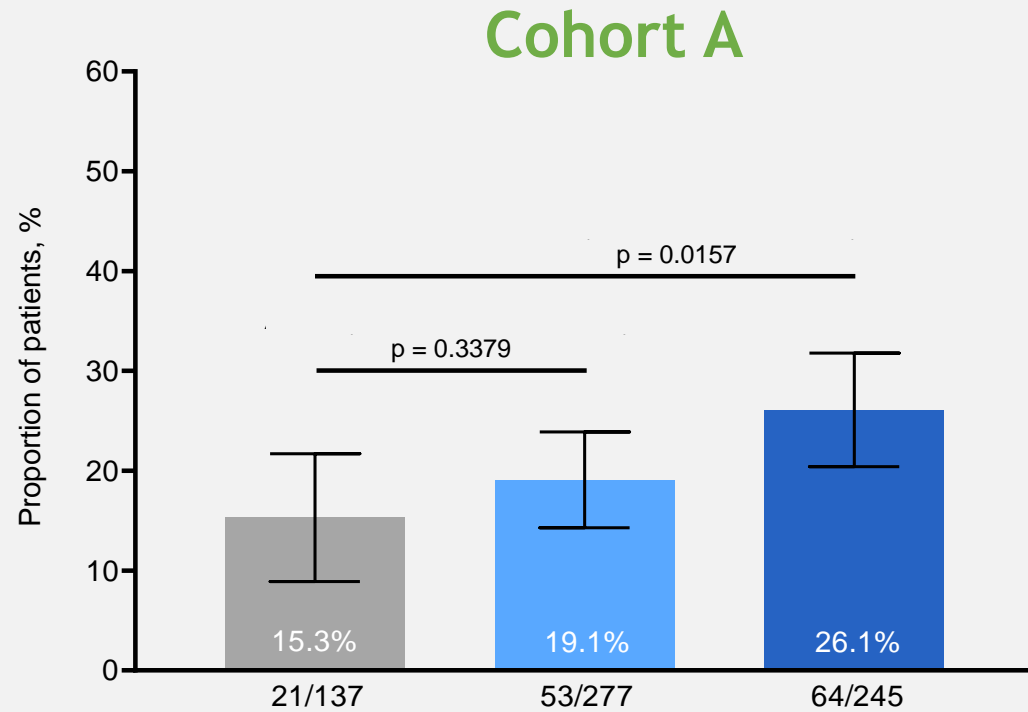
JAK Inhibitoren

-> pro-inflammatorische Zytokine werden blockiert

z.B. Tofacitinib (Xeljanz®)

Tabletten: small molecules

Filgotinib: Colitis ulcerosa: Remission Woche 10



Filgotinib: moins des effets secondaires

Tofacitinib (Xeljanz®) : 18%

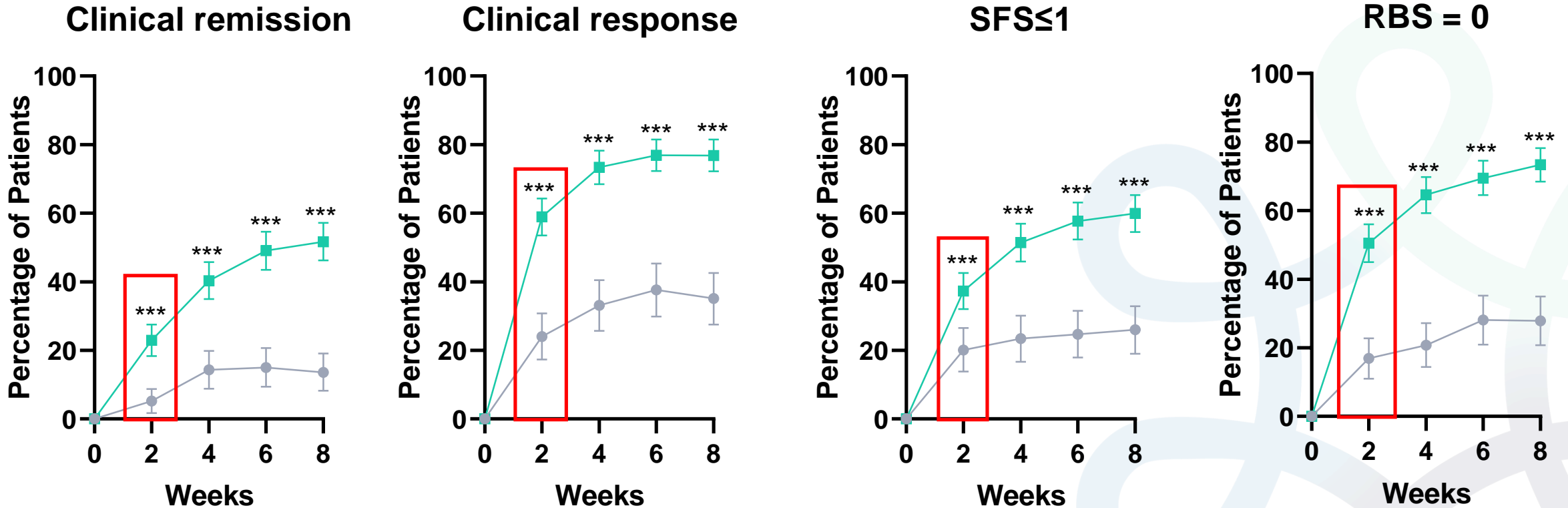
■ Placebo ■ Filgotinib 100 mg ■ Filgotinib 200 mg



Upadacitinib bei CU

Early response

● PBO ■ UPA 45 mg QD



Patients in U-ACHIEVE treatment groups for all timepoints: N=154 PBO; N=319 UPA 45 mg QD. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there were missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there was no missing data due to COVID-19. P-values were calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the comparison of two treatment groups. PBO, placebo; SFSS, stool frequency score; RBS, rectal bleeding score *** P-value ≤ 0.001

Neue Therapien: Welche Wege gibt es?

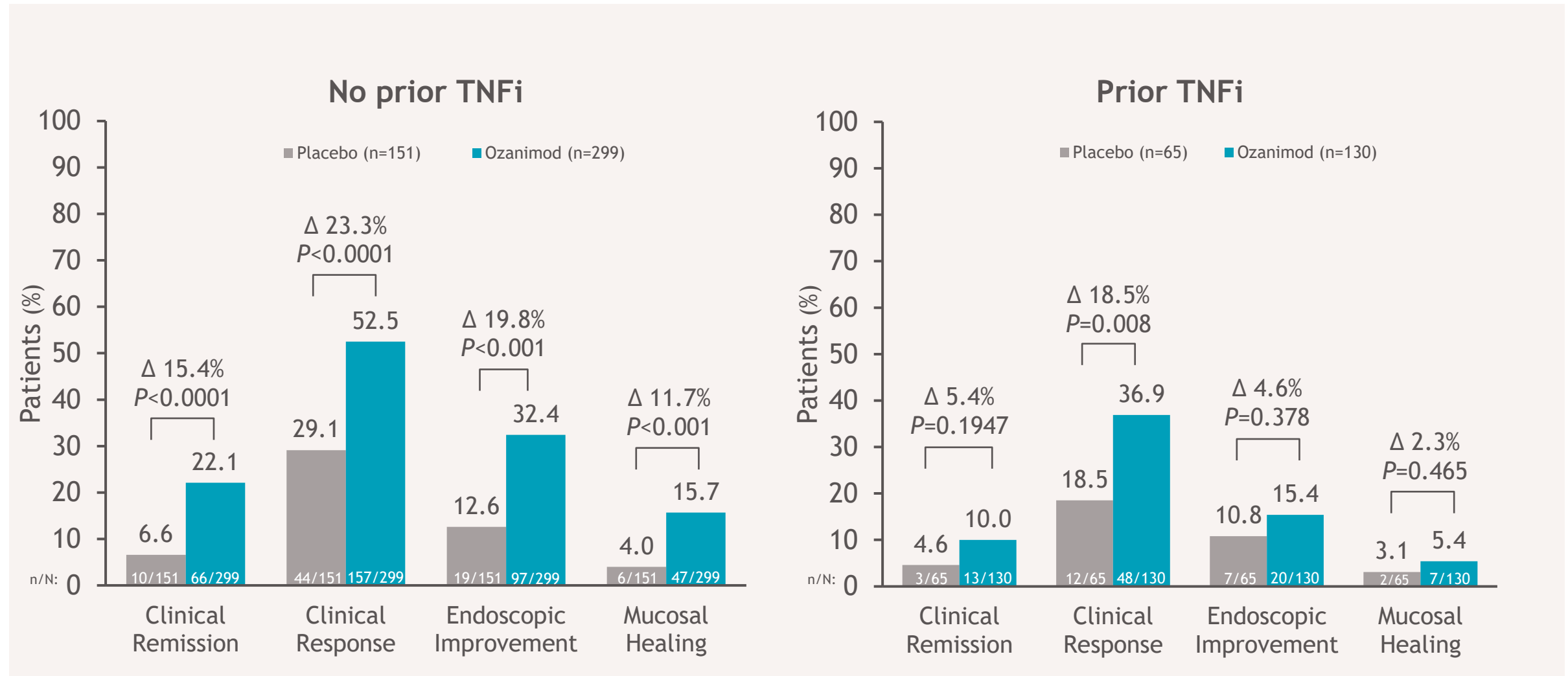
- Kombination von Medikamenten?
- Verbesserung der Steuerung: Medikamentenspiegel ?
- Wechsel von iv auf subkutan oder umgekehrt.
- Verbesserung der Moleküle die bereits auf dem Markt sind z.B. JAK Inhibitoren oder IL12/23 Antikörper.
- Ganz neue Medikamentenfamilien: z.B. S1P Rezeptoragonisten

Neue Medikamentenfamilie: S1P Rezeptor Modulator

Blockiert die Wanderung der weissen Blutkörperchen
Tabletten

Seit September 2022 in der Schweiz zugelassen

Ozanimod bei Colitis: results by prior TNFi – induction period semaine 10



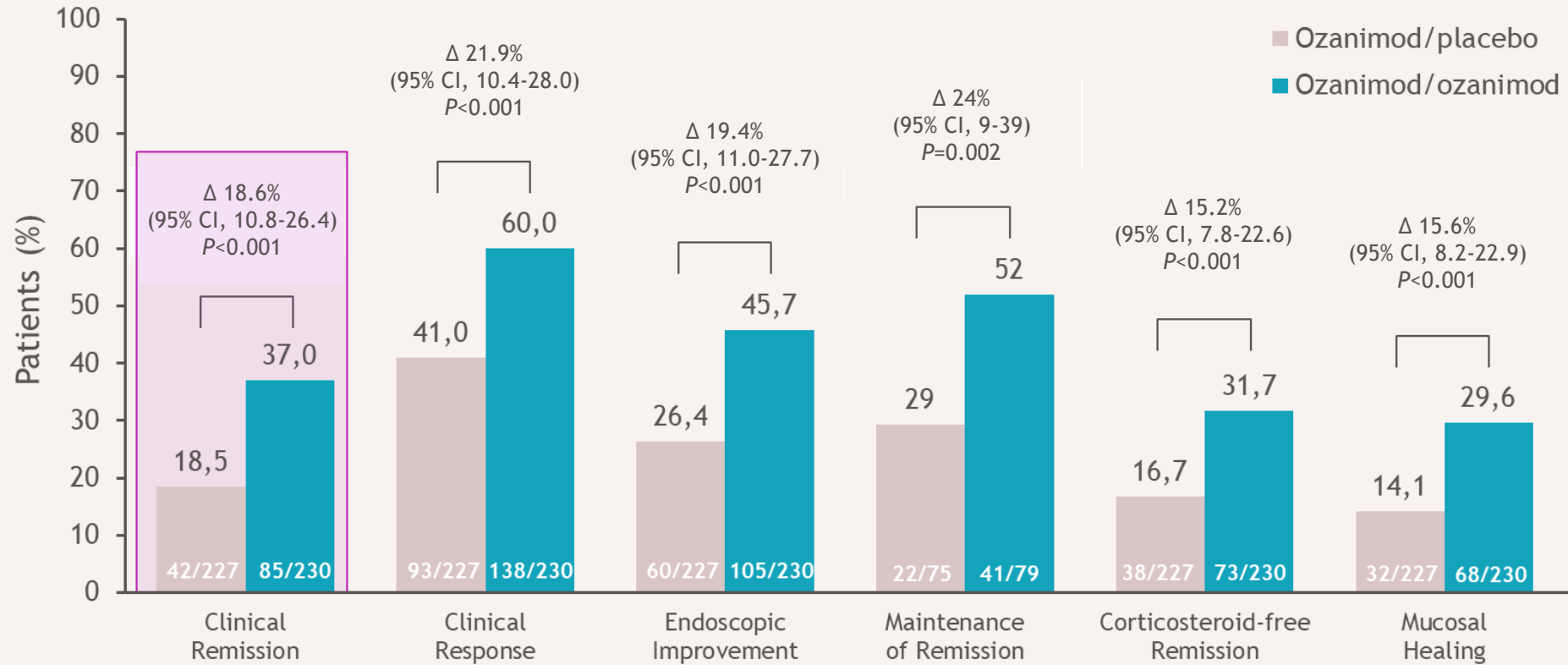
Note: Data derived from subgroup analyses based on prior TNFi exposure. Subgroup analyses were not powered for statistical significance.

Reproduced with permission from Sandborn WJ.

TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

Sandborn WJ et al. 2020 UEGW. Oral presentation LB02. Ozanimod as Induction Therapy in Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Results from the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled True North Study.

Ozanimod: efficacy – maintenance period (week 52)



Endpoint	Definition
CS-Free Remission	Clinical remission at 52 weeks while off CSs for ≥ 12 weeks
Maintenance of Remission	Clinical remission at week 52 in the subset of patients who were in clinical remission at week 10

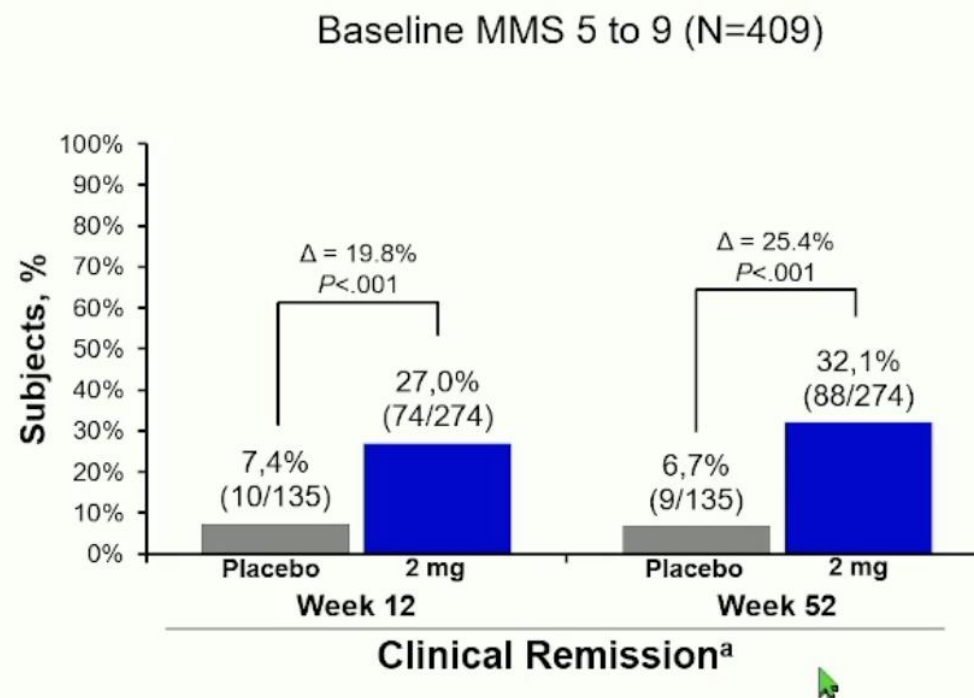
Purple box indicates primary endpoint.

Sandborn WJ et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1280-1291. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.

Reproduced with permission from *N Engl J Med.*

Etrasimod

ELEVATE UC 52 Coprimary Endpoints: Week 12 and Week 52 Clinical Remission



Andere Medikamente werden in Studien untersucht

- **Ozanimod bei M. Crohn**
- **Evakaleucin bei Colitis ulcerosa**
- **Dupilumab (anti-IL4) : Colitis ulcerosa**
- Abivax; Colitis ulcerosa
- Studien laufen im Crohn Colitis Zentrum Bern

Zusammenfassung

- Es gibt viele gute Medikamente auf dem Schweizer Markt die wirksam bei M. Crohn und Colitis ulcerosa sind
- Neue Medikamente sind neulich (Ozanimod) oder werden demnächst auf den Schweizer Markt kommen
- Ozanimod Tabletten sind eine neue Medikamentenklasse, die bei Colitis eine gute Wirksamkeit zeigen
- Upadacitinib, welches aktuell nur in der Rheumatologie zugelassen ist, könnte sich als sehr wirksames Medikament bei Colitis ulcerosa erweisen
- Aktuell untersuchen etliche Studien Kombinationstherapien und neue Medikamente.
- Im Vergleich zu vor 20 Jahren haben wir heute bereits eine beachtliche Palette an Medikamenten und weitere kommen...



Dank an die Sponsoren

Intesto bedankt sich bei den Sponsoren Takeda und Bristol Myers Squibb für die Unterstützung am Patienteninformationsabend.

