

**Betegségkimenetel vizsgálata biológiai terápiában részesülő
gyulladásos bélbetegek körében anti-TNF gyógyszer szint és
gyógyszerellenes antitestek szérumszintjének meghatározásával,
valamint a gyulladásos bélbetegségek kezelésének minőségi
indikátorai**

Doktori tézisek

Dr. Gönczi Lóránt

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Budapest
2020

Témavezető: Dr. Lakatos Péter László, DSc, egyetemi professzor

Hivatalos bírálók:

Dr. Péter Antal, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Maléth József, PhD, tudományos főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Gerő László, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Lengyel Gabriella, egyetemi docens

Dr. Sziller István, főorvos

Bevezetés

A gyulladásoos bélbetegség ('inflammatory bowel disease'; IBD) ismeretlen etiológiájú, krónikus lefolyású, immunmediált betegség, melynek két fő formája a Crohn-betegség ('Crohn's disease'; CD) és a colitis ulcerosa ('ulcerative colitis'; UC). Az elmúlt két évtizedben jelentős áttörést hozott ezen kórképek gyógyszeres terápiaájában a biológiai kezelések megjelenése, klinikai hatékonyságot mutatva egyéb gyógyszeres terápiaira refrakter betegekben. A biológiai készítmények terápiaás monoclonális antitestek, melyek célzott hatásmechanizmussal, egy adott támadásponton avatkoznak bele a gyulladásoos kaszkádba. Az IBD biológiai kezelésében a legtöbb tapasztalat az anti-tumor necrosis factor-alfa (anti-TNF / anti-TNF α) szerek használatával kapcsolatban áll rendelkezésre, melyek két legszélesebb körben használt tagja az infliximab és adalimumab. Mindkét molekula terápiaás hatékonyságát számos randomizált kontrolált vizsgálat igazolta közepesen-súlyos, súlyos CD és UC betegekben.

Megjegyzendő azonban, hogy az anti-TNF terápiaák során a betegek megközelítően 10-30%-a nem mutat klinikai választ az indukciós kezelésre ('primary non-response'; PNR), továbbá a kezdetben terápiaás választ adó betegekben a fenntartó kezelés során további 25-40%-ban terápiaás hatásvesztés alakul ki ('loss of response'; LOR). A biológiai terápiaák sajátos aspektusa, hogy az immunrendszer képes felismerni ezen fehérjemolekulákat és immunválaszt indítani ellenük antitest képződés formájában. Ezen gyógyszer-ellenes antitestek

(‘anti-drug antibody’; ADA) a gyógyszermolekulához kötődve gátolják annak megfelelő funkcionálását. Az anti-TNF terápiák megjelenését követően lehetővé vált az anti-TNF gyógyszer szérumszintjének és a gyógyszer ellen termelődő antitestek mérése, legelterjedtebben ELISA eljárás révén, melyet összefoglalóan terápiás gyógyszer szint monitorozásnak nevezünk (‘therapeutic drug monitoring’; TDM). Számos tanulmány pozitív korrelációt mutatott infliximab terápia kapcsán a gyógyszer szérumszintek (TL) és a klinikai hatékonyság között, illetve inverz módon, a gyógyszer-ellenes antitestek (ADA) jelenléte és a terápiás hatásvesztés (LOR) között mind Crohn-betegségben és colitis ulcerosában. Adalimumab terápiában kevesebb adat áll rendelkezésre ezen összefüggések bizonyítására, azonban hasonló korreláció leírásra került a TL/ADA státusz és klinikai hatékonyság között. Bár számos klinikai és nem-klinikai faktor befolyásolhatja az anti-TNF szerek farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, minden valószínűség szerint az anti-TNF terápiák hatékonyságában és a hatásvesztés kialakulásában a gyógyszer-ellenes antitestek termelődésének fontos szerepe van. Kutatásunk idején igen kevés adat állt rendelkezésre az irodalomban, mely eredményeket szolgáltat infliximab terápiában a korai (indukciós kezelés során mért) TL és ADA státusz, továbbá egyéb klinikai és biokémiai faktorok prediktív értékéről az anti-TNF terápia hatékonyságára vonatkozóan. Adalimumab terápiában szintén további vizsgálatok szükségesek a TL/ADA státusz és LOR kapcsolatának pontos meghatározásához.

A biológiai készítmények óriási költségterhe, továbbá egyes készítmények esetén a szabadalmi oltalom lejártára életre hívta az alacsonyabb árazású 'biohasonló' / 'bioszimiler' biológiai készítmények megjelenését. A bioszimiler készítmények definíció szerint magas szintű strukturális és funkcionális hasonlóságot mutatnak egy, a már hatásági szervek által befogadott biológiai készítménnyel (originális készítmény). Az engedélyeztetési eljárások során elégséges, ha az originális készítmény egy befogadott indikációjában kerül igazolásra az új készítmény hatékonysága, mely ezt követően megkapja az originális készítmény összes befogadott indikációját (indikáció extrapolációnak). A bioszimiler infliximab CT-P13 volt az első biohasonló készítmény, amely az IBD kezelésében elfogadásra került Európában 2013 szeptemberében. Az Európai Gyógyszerügynökség bioszimilerek fejlesztésére vonatkozó szigorú szabályozásai ellenére a kezelőorvosok körében jelentős bizonytalanság övezte a bioszimilerek használatát IBD-ben. Ennek legfőbb oka, hogy bár a bioszimiler molekula hasonlóságát és biztonságosságát elegendő in vitro és klinikai bizonyíték támogatta, randomizált klinikai vizsgálat IBD-ben nem állt rendelkezésre a hatékonyság és biztonságosság igazolására.

Az IBD kezelése az elmúlt évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül a diagnosztikus és terápiás eszközök fejlődésével, új terápiás végpontok és betegkövetési stratégiák (betegségaktivitás markereinek objektív és harmonizált követése) megjelenésével. Mindezek következtében az IBD kezelési folyamata egyre magasabb komplexitást ér el, melynek adekvát megvalósításához az ellátási folyamatok

optimalizálása és standardizálása szükséges. Előtérbe kerültek azon törekvések, melyek célja meghatározni az IBD kezelésében követendő egységes standardokat, ellátási folyamattal kapcsolatos mutatókat, melyek révén biztosítható az ellátás megfelelő minőségi szintje ('Quality of Care' – QoC). Ezen mutatókat minőségi indikátoroknak nevezzük ('Quality Indicators' – QIs). Az utóbbi években számos QI szett került közlésre különböző európai és észak-amerikai szakmai konszenzusok által, azonban ezen minőségi indikátorok alkalmazásáról és a QoC felméréséről individuális IBD centrumokban igen kevés közlemény áll rendelkezésre. A minőségi indikátorok felmérése és elemzése potenciálisan kiemelkedő jelentőségű, hiszen lehetőséget biztosít az adott centrum működésében felmerülő hiányosságok azonosítására, továbbá referencia adatként szolgálhat más centrumok számára, segítve az ellátás minőségének fejlesztését és standardizálását.

A fentieknek megfelelően kutatásunk első részében a bioszimiler infliximab CT-P13 terápia esetén vizsgáltuk a kezelés rövid- és középtávú klinikai hatékonyságának prediktív faktorait, valamint a CT-P13 molekula hatásosságát, biztonságosságát és immunogenitását IBD betegek körében. Kutatásunk egy további részében adalimumab terápián lévő betegek körében a klinikai hatásvesztés gyakoriságát és a terápiás gyógyszerszint monitorozás szerepét elemeztük. Végezetül, a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum betegellátásának minőségi indikátorait vizsgáltuk.

Célkitűzés

1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek:

Vizsgálatunk célja a rövid- és középtávú klinikai kimenetel prediktorainak azonosítása biohasonló infliximab CT-P13 terápiában részesülő IBD betegekben, klinikai faktorok, biokémiai markerek, és sorozatos gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitest mérések elemzése során, országos prospektív kohorszvizsgálat keretében.

2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei:

Célunk a közép- és hosszú távú klinikai hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás felmérése biohasonló infliximab CT-P13 terápiában részesülő IBD betegekben 54 hét követési idő során, országos prospektív kohorszvizsgálat keretében.

3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok:

Vizsgálatunk célja a klinikai hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakoriságának, a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepének és a hatásvesztés egyéb prediktorainak felmérése adalimumab terápiában részesülő betegek keresztmetszeti vizsgálatában.

4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében:

Vizsgálatunk célkitűzése a betegellátás minőségének elemzése strukturális komponensek, betegellátási folyamat / hozzáférhetőség, és a betegségkimenetelhez kapcsolódó minőségi indikátorok felmérése alapján egy magyarországi IBD centrumban, retrospektív vizsgálat keretében.

Módszerek

1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek:

Országos kiterjedésű, multicentrikus prospektív kohorszvizsgálat, melynek betegbevonási periódusa 2014 és 2016 között zajlott 16 magyarországi IBD centrumban. A bevonásra került betegek konzekutív, 18. életévüket betöltött közepesen-súlyos és súlyos CD és UC betegek, akiknél infliximab anti-TNF biológiai kezelés indult a biohasonló Inflectra – CT-P13 készítménnyel. A bevonásra alkalmas betegek infliximab naív betegek, vagy olyan betegek, akik a bevonást megelőző 12 hónapon belül nem részesültek infliximab kezelésben. Demográfiai és betegségosztályozásra vonatkozó adatok, megelőző és párhuzamos gyógyszerelés, klinikai betegségaktivitás, biokémiai aktivitás, endoszkópos és képalkotó vizsgálatok adatai, illetve anti-TNF gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitest mérések eredményei kerültek feldolgozásra. A klinikai betegségaktivitás felmérése a 'Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) és a 'partial Mayo-score' (pMayo) score-rendszerekkel történt CD és UC esetén. Klinikai remisszióként a CDAI<150 pont és fistulaváladékozás hiányát definiáltuk, vagy a pMayo index <3 pont értéket. Az anti-TNF gyógyszer szint ('trough level' – völgszint; TL) és gyógyszer-ellenes antitestek ('anti-drug antibody'; ADA) mérése konvencionális és „szendvics” mechanizmusú 'Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay' (ELISA) módszerekkel történt. A vizsgálat elsődleges célja a kezelés korai időszakában mért gyógyszer szintek és ADA státusz, valamint egyéb biokémiai és klinikai faktorok prediktív erejének meghatározása a rövid- és középtávú klinikai hatékonyságra vonatkozóan. Statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc. Chicago, IL) szoftvert használtunk. A

kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (929772-2/2014/EKU [292/2014]).

2. *Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei:*

Vizsgálatunk alapjául a fent részletesen jellemzett országos, multicentrikus kohorsz szolgált, melynek jelen vizsgálatra vonatkozó betegbevonási és követési időszaka 2014. májustól 2016. decemberig tartott. A vizsgálat elsődleges végpontjai a klinikai remisszió felmérése a terápia megkezdését követő 14. 30. és 54. héten. Másodlagos végpontok a klinikai válasz, biokémiai válasz, immunogenitás és biztonságos profil felmérése a kezelés során.

3. *Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok:*

Vizsgálatunk egy keresztmetszeti tanulmány, melynek alanyai adalimumab terápiában részesülő konsekutív betegek, 2014. november és 2016. június között zajló betegbevonási periódussal. Demográfiai és betegségosztályozásra vonatkozó adatok, megelőző és jelen gyógyszerelés, klinikai és biokémiai betegségaktivitás, illetve anti-TNF gyógyszer szint (TL) és gyógyszer-ellenes antitest (ADA) mérések eredményei kerültek feldolgozásra. A TDM mérések feltételezett

klinikai hatásvesztés vagy rutin betegkövetés során történtek. A tényleges hatásvesztés (LOR) definíciójaként az adalimumab terápia leállítását határoztuk meg. Elsődleges analízisként a klinikai hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakoriságának felmérése, másodlagos célokként a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepének és a hatásvesztés egyéb prediktorainak felmérése szerepelt. A statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc. Chicago, IL) szoftvert használtunk. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (929772-2/2014/EKU [292/2014]).

4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladós bélbetegségek kezelésében:

Jelen kutatásunkban a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrumban végeztük az IBD ellátás minőségének elemzését, felhasználva a nemzetközi irodalomban fellelhető konszenzus ajánlások által meghatározott minőségi indikátorokat (QI). Vizsgálatunk első részében leíró elemzésben a centrum strukturális komponensei kerültek felmérésre, ezt követte a betegellátás folyamatának, diagnosztikus és terápiás eszközök hozzáférhetőségének elemzése, illetve betegségkimenetellel kapcsolatos választott minőségi indikátorok leírása. A kutatás második részében retrospektív, kvantitatív elemzésben a centrumunkban járó- vagy fekvőbeteg ellátásban megjelent konzekutív betegpopulációban a betegkövetési és terápiás stratégiákat, betegek hozzáférését

diagnosztikus és terápiás eszközökhöz, klinikai relapszusok gyakoriságát, hospitalizációs és sebészeti ráták, és egyéb választott minőségi indikátorokat vizsgáltuk. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte [TUKEB] (No.: 142/2010).

Eredmények

1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek:

291 konszekutív IBD beteg került bevonásra a vizsgálatba. Colitis ulcerosában a 2. héten mért TL érték prediktív volt a 14. és 30. heti klinikai válaszra és remisszióra egyaránt [klinikai válasz a 14. héten: AUC=0.81, $p < 0.001$, határérték: 11.5 $\mu\text{g/ml}$; klinikai remisszió a 14. héten: AUC=0.79, $p < 0.001$, határérték: 15.3 $\mu\text{g/ml}$; klinikai válasz a 30. héten: AUC=0.79, $p = 0.002$, határérték: 11.5 $\mu\text{g/ml}$; klinikai remisszió a 30. héten: AUC=0.74, $p = 0.006$, határérték: 14.5 $\mu\text{g/ml}$]. Crohn-betegségben a 2. héten mért TL érték prediktív volt a 14. heti klinikai válaszra és remisszióra [klinikai válasz a 14. héten: AUC=0.72, $p = 0.05$, határérték: 16.9 $\mu\text{g/ml}$; klinikai remisszió a 14. héten: AUC=0.72, $p = 0.005$, határérték: 20.4 $\mu\text{g/ml}$].

Colitis ulcerosa betegek körében a korábbi anti-TNF kezelés inverz kapcsolatban állt a 2. heti klinikai remisszióval ($p=0.03$) a 6. héten mért remisszióval ($p=0.013$), valamint a kumulatív ADA pozitivitással a 0. 2. és 6. héten ($p<0.001$, $p<0.001$ és $p=0.012$). Crohn-betegségben a korábbi anti-TNF kezelés kapcsolatban állt a 14. 30. és 54. heti klinikai válasz és remisszióval egyaránt ($p\leq 0.03$ minden esetben). Az ADA pozitivitást vizsgálva, a megelőző anti-TNF terápia a 0. és 2. héten mért antitest pozitivitással állt kapcsolatban ($p<0.001$; $p<0.001$). A CRP érték normalizációja ($CRP<10\text{mg/l}$) a 14. héten mérve korrelált a 14. heti klinikai válasz és remisszióval ($p<0.001$; $p<0.001$), illetve a 30. heti klinikai válasz és remisszióval egyaránt ($p<0.001$; $p=0.005$).

2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei:

353 konsekutív IBD beteg (209 CD és 104 UC) került bevonásra. Crohn-betegek körében a betegek 86%, 81%, 65% és 49%, 53%, 48%-a ért el klinikai választ és klinikai remissziót a kezelés 14. 30. és 54. hetében, sorrendben. Statisztikailag szignifikáns különbség a korábban anti-TNF kezelt és anti-TNF naív betegek között a 14. 30. és 54. heti klinikai válasz ($p=0.01$, $p=0.005$ és $p=0.001$), illetve a 14. és 54. heti klinikai remisszióban ($p=0.04$ és $p=0.02$) mutatkozott, magasabb klinikai hatékonyságot mutatva az anti-TNF naív Crohn-betegek

esetében. Colitis ulcerosában a betegek 74%, 66%, 50% és 56%, 41%, 43%-a ért el klinikai választ és klinikai remissziót a kezelés 14. 30. és 54. hetében. Statisztikailag szignifikáns különbség a korábban anti-TNF kezelt és anti-TNF naív betegek között a 30. heti klinikai válasz ($p=0.01$), illetve a 14. és 30. heti klinikai remisszióban ($p=0.02$ és $p=0.04$) mutatkozott, magasabb klinikai hatékonyságot mutatva az anti-TNF naív colitis ulcerosa betegek esetében.

A kumulatív ADA pozitivitás az összes IBD beteget elemezve 9.8% (26/266), 18.6% (58/312), 24.1% (70/290) és 33.8% (71/210) a 0. 14. 30. és 54. héten vizsgálva. Crohn-betegek körében a mért TL értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a korábban már anti-TNF terápiát kapó betegek körében a 2. ($p=0.03$), 14. ($p=0.02$), és 30. héten ($p=0.03$), továbbá trendszerűen a 6. és 54. héten. A korábban anti-TNF kezelt betegekben szignifikánsan magasabb ADA pozitivitás ráták voltak megfigyelhetők a 0. 14. 30. és 54. héten az anti-TNF naív betegekkel összevetve ($p<0.001$ minden csoportban).

A kezelés 54. hetében a mellékhatás/szövődmények kumulatív rátája 24% volt. Infúziós reakció 31 (8.8%) beteg esetében történt.

3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok:

112 konszekutív, adalimumab terápiát kapó IBD beteg került bevonásra. Kaplan-Meier analízisben a dózisintenzifikáció és a

hatásvesztés valószínűsége 19.7% és 17.5% volt 1 év után, illetve 30% és 18.8% az adalimumab terápia második évében. A gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitívitas gyakorisága a teljes kohorszban 20.5%. A kumulatív ADA pozitívitas és alacsony TL érték kumulatív valószínűsége 12.1% és 17.8% volt 1 év után, illetve 17.3% és 29.5% 2 év után Kaplan-Meier analízisben.

A magas titerű ADA értékek szubterápiás adalimumab gyógyszer szinttel mutatnak szignifikáns kapcsolatot ($p=0.006$). Az ADA pozitívitas szignifikáns kapcsolatban állt a hatásvesztéssel (hatásvesztés gyakorisága ADA pozitívitas vs. ADA negativitas esetén: 47.8% vs. 20.2%, $p=0.007$). Szignifikáns kapcsolat mutatkozott a hatásvesztés gyakorisága és a női nem között (86.2% vs. 44.6%, $p<0.001$, OR: 7.8 CI 95%: 2.5–24.3). A hatásvesztés tekintetében multivariációs analízisben az ADA pozitívitas ($p=0.007$) és a női nem ($p<0.001$) bizonyultak független prediktoroknak.

4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladáso bélbetegségek kezelésében:

248 Crohn-beteg és 125 colitis ulcerosa beteg adatai kerültek feldolgozásra a teljes vizsgálat során. A klinikai relapszusok gyakorisága, a diagnosztikus eszközök és egyéb betegutak hozzáférhetősége, terápiamódosítás, illetve a hospitalizációs és sebészeti rátákra vonatkozó elemzést 163 CD és 95 UC beteg bevonásával végeztük (2014-2016).

A centrum strukturális komponensei (személyzet, multidiszciplináris csapat, infrastruktúra), továbbá az alkalmazott IBD-specializált betegellátási folyamatok megfelelnek nemzetközi irodalomban elérhető minőségi indikátoroknak. Minden beteg átesett teljes colonoscopos vizsgálaton a diagnózis/ referálás időpontjában. Ileocolonoscopia és gastroscopia 81.8% és 45.5%-ban került elvégzésre a Crohn-betegek körében, míg CT/MRI vizsgálat 66.1/49.6%-ban (kismencede MRI vizsgálata 83.1% a perianalis manifesztációval rendelkező betegekben). A betegség-fellángolással jelentkező betegek a telefonos vagy e-mail-en keresztüli kapcsolatfelvételt követő medián 1 nap elteltével ambuláns szakrendelésen (sürgősségi osztály érintése nélkül) kerültek fogadásra. Urgens (aznapi) laboratóriumi-, UH/CT vizsgálat és sebészi konzílium biztosított volt minden beteg számára. A teljes, gondozás alatt álló CD és UC betegpopuláció 86.7% és 61.6%-a esett át endoszkópos vagy képalkotó vizsgálaton 2014-2016 között. A medián várakozási idő a nem urgens endoszkópia, CT, MRI vizsgálatra 16, 14 és 22 nap volt, sorrendben. A fentiek alapján a centrumot objektív, harmonizált betegkövetési stratégiák, valamint a képalkotó és endoszkópos diagnosztikus eszközök gyors hozzáféréseinek biztosítása jellemzi.

Következtetések

Biohasonló infliximab CT-P13 terápia során a rövid- és középtávú klinikai kimenetel prediktorait vizsgáló országos prospektív kohorszvizsgálat eredményei alapján:

1. Colitis ulcerosa betegekben a 2. kezelési héten mért infliximab gyógszszerszint ('trough level' – TL) érték prediktív faktor a 14. és 30. héten értékelt klinikai kimenetel vonatkozásában.
2. Crohn-betegség esetén a 2. kezelési héten mért TL érték prediktív értékű a 14. kezelési héten felmért klinikai válasz és klinikai remisszió tekintetében.
3. Crohn-betegekben a 14. kezelési héten mért normál értéktartományt mutató CRP szint (<10mg/l) szignifikáns kapcsolatban állt a rövid- és középtávú (14. és 30. héten értékelt) klinikai válasz és klinikai remisszió rátájával.
4. Crohn-betegek esetén a megelőző anti-TNF expozíció szignifikáns kapcsolatot mutatott a klinikai hatékonysággal a betegkövetés 14. 30. és 54. hetében egyaránt, míg colitis ulcerosa betegekben szignifikáns kapcsolat a 2. és 6. heti klinikai kimenetel esetén volt. Egyéb klinikai tényezők nem mutattak szignifikáns kapcsolatot az infliximab terápia során

értékelt rövid- és középtávú klinikai kimenetellel jelen vizsgálatunkban.

A biohasonló infliximab CT-P13 terápia hatékonyságát, biztonságosságát és immunogenitását vizsgáló országos prospektív kohorszvizsgálat eredményei alapján:

5. A biohasonló infliximab CT-P13 rövid- és hosszú távú klinikai hatékonysága megfelelő mind Crohn-betegségben, mind colitis ulcerosában. A 14. 30. és 54. kezelési héten megfigyelt klinikai válasz és klinikai remisszió ráták összhangban állnak az originátor infliximab klinikai hatékonyságáról rendelkezésre álló adatokkal.
6. A biohasonló infliximab CT-P13 kezelés során regisztrált teljes szövődéményráta megfelel az originátor infliximabról rendelkezésre álló biztonsági profilnak.
7. A biohasonló infliximab CT-P13 farmakokinetikai és immunogenitásra vonatkozó jellemzői (gyógyszerszint, gyógyszerellenes antitestek kialakulása) megfelelnek az originátor infliximabról rendelkezésre álló adatoknak.
8. A megelőző anti-TNF expozíció befolyásolta a biohasonló infliximab kezelés klinikai hatékonyságát, az infúziós reakciók

előfordulását, illetve a gyógyszeres szint és gyógyszerellenes antitest értékeket. A párhuzamos immunszuppresszív kezelés csökkentheti a gyógyszerellenes antitestek kialakulását az anti-TNF naív betegek körében.

Az adalimumab terápia során bekövetkező terápiás hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakoriságát, és a terápiás gyógyszeres szint monitorozás szerepét vizsgáló tanulmány alapján:

9. Adalimumab terápia esetén a dózisintenzifikáció szükségessége és a terápiás hatásvesztés becsült gyakorisága 19.7% és 17.5% a terápia első évében.
10. A gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitívitás gyakorisága adalimumab terápiában is magas (teljes kohorszban: 20.5%). A magas titerű ADA értékek szubterápiás adalimumab gyógyszeres szinttel mutatnak szignifikáns kapcsolatot.
11. Az ADA pozitívitás, a dózisintenzifikáció szükségessége és a női nem szignifikáns kapcsolatot mutat a terápiás hatásvesztés kialakulásával.

A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum betegellátásának minőségi indikátorait elemző tanulmány alapján:

12. A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum strukturális felépítése és betegellátási folyamatai megfelelnek a nemzetközi konszenzus állásfoglalásokban megfogalmazott minőségi standardoknak.

13. A centrumra objektív, harmonizált betegkövetési stratégiák, valamint a képző és endoszkópos diagnosztikus eszközök gyors hozzáféréseinek biztosítása jellemző.

14. A minőségi indikátorok alkalmazása és azok átfogó felmérése kulcsfontosságú az individuális IBD centrumok számára a magas szintű, minőségi betegellátás biztosítása érdekében.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Gonczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, Bor R, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. (2017) Prediction of Short- and Medium-term Efficacy of Biosimilar Infliximab Therapy. Do Trough Levels and Antidrug Antibody Levels or Clinical And Biochemical Markers Play the More Important Role? JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS 11(6):697-705.

Gonczi L, Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, Lovasz BD, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristof T, Lakatos L, Miheller P, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Toth GT, Vincze A, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. (2017) Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 23(11):1908-1915.

Gonczi L, Kurti Z, Rutka M, Vegh Z, Farkas K, Lovasz BD, Golovics PA, Gecse KB, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. (2017) Drug persistence and need for dose intensification to adalimumab therapy; the importance of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. BMC GASTROENTEROLOGY 17(1):97.

Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Lovasz BD, Menyhart O, Seres A, Sumegi LD, Gal A, Ilias A, Janos P, Gecse KB, Bessisow T, Afif W, Bitton A, Vegh Z, Lakatos PL. (2018) Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies. DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 50(1):37-41.

Egyéb közlemények:

Reinglas J, Gonczi L, Verdon C, Bessissow T, Afif W, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Low Rate of Drug Discontinuation, Frequent Need for Dose Adjustment, and No Association with Development of New Arthralgia in Patients Treated with Vedolizumab: Results from a Tertiary Referral IBD Center. DIG DIS SCI. [Epub ahead of print]

Rencz F, Stalmeier PFM, Péntek M, Brodszky V, Ruzsa G, Gönczi L, Palatka K, Herszényi L, Schäfer E, Banai J, Rutka M, Gulácsi L, Lakatos PL. (2019) Patient and general population values for luminal and perianal fistulising Crohn's disease health states. *EUR J HEALTH ECON.* 20(Suppl 1):91-100.

Singh K, Al Khoury A, Kurti Z, Gonczi L, Reinglas J, Verdon C, Kohen R, Bessissow T, Afif W, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) High adherence to surveillance guidelines in IBD patients results in low colorectal cancer and dysplasia rates, while rates of dysplasia are low before the suggested onset of surveillance. *J CROHNS COLITIS.* 13(10):1343-1350.

Gonczi L, Ilias A, Kurti Z, Lakatos PL. (2019) Biosimilars in IBD: Will it benefit to patients, physicians or the health care system? *CURR PHARM DES.* 25(1):13-18.

Gonczi L, Kurti Z, Verdon C, Reinglas J, Kohen R, Morin I, Chavez K, Bessissow T, Afif W, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Perceived Quality of Care is associated to disease activity, quality of

life, work productivity and gender but not disease phenotype: a prospective study in a high-volume IBD center. *J CROHNS COLITIS*. 13(9):1138-1147.

Iliás Á, Rózsa FP, Gönczi L, Lovász BD, Kürti Z, Lakatos PL. [The role of fecal calprotectin in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases]. *ORV HETIL*. 160(9):322-328. (2019)

Ilias A, Szanto K, Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Farkas K, Schafer E, Szepes Z, Szalay B, Vincze A, Szamosi T, Molnar T, Lakatos PL. (2019) Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched from Maintenance Therapy with a Biosimilar to Remicade. *CLIN GASTROENTEROL HEPATOL*. 17(12):2506-2513.e2.

Reinglas J, Restellini S, Gonczi L, Kurti Z, Verdon C, Nene S, Kohen R, Afif W, Bessissow T, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Harmonization of quality of care in an IBD center impacts disease outcomes: Importance of structure, process indicators and rapid access clinic. *DIG LIVER DIS*. 51(3):340-345.

Ilias A, Lovasz BD, Gonczi L, Kurti Z, Vegh Z, Sumegi LD, Golovics PA, Rudas G, Lakatos PL. (2018) Optimizing Patient Management in Crohn's Disease in a Tertiary Referral Center: the Impact of Fast-Track MRI on Patient Management and Outcomes. *J GASTROINTESTIN LIVER DIS*. 27(4):391-397.

Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. (2018) Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *WORLD J GASTROENTEROL*. 24(32):3567-3582.

Ilias A, Gonczi L, Kurti Z, Lakatos PL. (2018) Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who? *BEST PRACT RES CLIN GASTROENTEROL.* 32-33:35-42.

Kurti Z, Ilias A, Gonczi L, Vegh Z, Fadgyas-Freyler P, Korponay G, Golovics PA, Lovasz BD, Lakatos PL. (2018) Therapeutic preferences and outcomes in newly diagnosed patients with Crohn's diseases in the biological era in Hungary: a nationwide study based on the National Health Insurance Fund database. *BMC GASTROENTEROLOGY* 18(1):23.

Strohl M, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. (2018) Quality of care in inflammatory bowel diseases: What is the best way to better outcomes? *WORLD J GASTROENTEROL.* 24(22):2363-2372.

Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. (2018) Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *EXPERT OPIN BIOL THER* 18(6):633-640.

Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. (2016) Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *DIGESTIVE AND LIVER DISEASE* 48(11):1302-1307.

Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. (2016) Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 51(7):848-854.

Gönczi L, Kürti Z, Golovics P, Végh Z, Lovász B, Dorkó A, Seres A, Sümegei L, Menyhárt O, Kiss L, Papp J, Gecse K, Lakatos PL. (2016) A felső és alsó endoszkópiák indikációja, a diagnózisok megoszlása és minőségi mutatók 2010–2011-ben a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján [Indications, diagnoses and quality markers in upper and lower endoscopies in 2010 and 2011 at the 1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest]. ORVOSI HETILAP 157(52):2074-2081.

Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gönczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. (2015) Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 21(21):6728-6735.

Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KG, Balint A, Farkas K, Morocza-Szabo A, Gyurcsanyi A, Kristof K, Vegh Z, Gönczi L, Kiss LS, Golovics PA, Lakatos L, Molnar T, Lakatos PL. (2015) Tuberculin skin test and Quantiferon in BCG vaccinated; immunosuppressed patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 24(4):467-472.