



Kongress der *Digestive Disease Week*<sup>®</sup> (DDW) Washington, D.C., 18. bis 21. Mai 2024



**MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE  
APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-  
POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY  
DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS  
OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET**

S. Schreiber, D. Ostanin, J. Cheng, C. Agboton, V. Yajnik, P. Thakker

SCHREIBER, S. et al.; Sa1773 MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET. *Gastroenterology*, Volume 166, Issue 5, S-517





## Hintergrund

- Es besteht eine erhebliche Heterogenität in Bezug auf Zeitpunkt und Qualität des Ansprechens sowie die langfristige Krankheitskontrolle bei CED-Patient:innen.
- Bisherige Versuche, Responderpopulationen mithilfe von Biomarkern zu identifizieren, führten nicht zum Erfolg.
- Schreiber et al. konnten anhand von individuellen Patient:innendaten aus der Colitis-ulcerosa-Studie VARSITY **vier Patient:innen-Cluster** identifizieren, die sich im **Ansprechmuster und Krankheitsverlauf über 52 Wochen** deutlich voneinander unterscheiden.<sup>1</sup>
- Dieser Ansatz wurde nun mit zusätzlichen **Daten aus der GEMINI-1-Studie erweitert** um die Identifizierung von Krankheitsverläufen und von Subpopulationen mit frühem Ansprechen zu replizieren.

CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

<sup>1</sup> SCHREIBER S et al. UEGW 2023, Kopenhagen; LB20.

SCHREIBER, S. et al.; Sa1773 MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-517



## Methoden

- In die Analyse gingen nur Daten aus den Vedolizumab-Armen der beiden Studien VARSITY (NCT02497469) and GEMINI 1 (NCT00783718) ein
- Auswertung von Patient-Reported Outcomes (PRO2: rektale Blutungen und Stuhlfrequenz über 52 Wochen) aus VARSITY und GEMINI 1 mit einem Machine-Learning-Algorithmus\*
  - **VARSITY:** vollständiges treat-through Datenset
  - **GEMINI 1:** Datenset der Woche-6-Responder (Induktion) und der Non-Responder<sup>§</sup>
- Manuelle Gruppierung von Clustern mit ähnlichen Krankheitsverläufen
- Da in GEMINI 1 keine histologischen Daten erhoben wurden, wurde der Endpunkt **klinische Remission in Woche 52<sup>#</sup>** in der Analyse verwendet

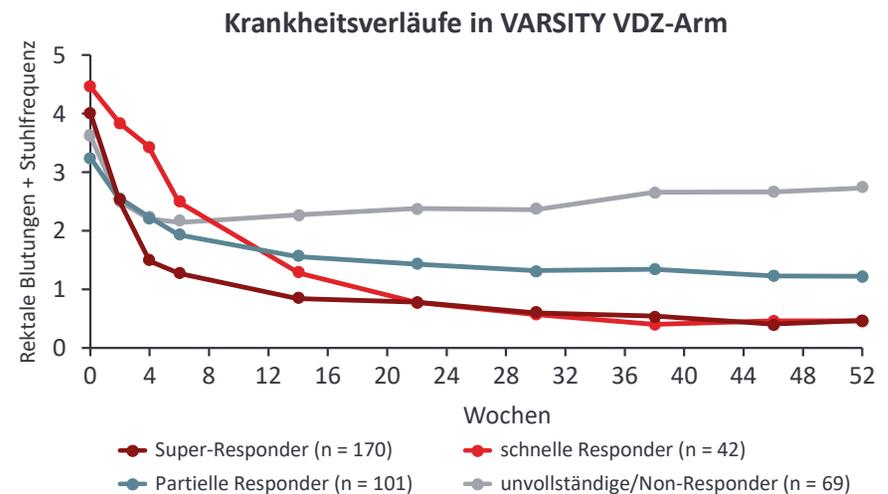
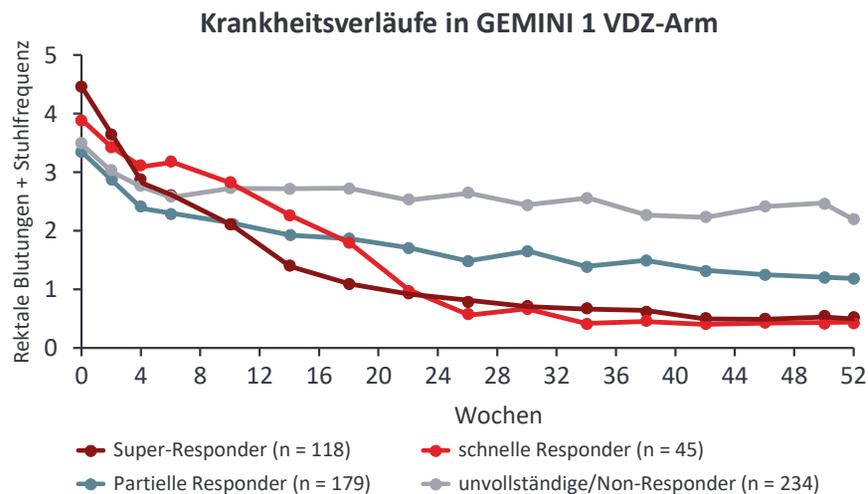
PRO = Patient-reported Outcome.

\* Group-Based Multivariate Trajectory Modeling. Die optimale Anzahl der Cluster wurde mithilfe des Bayes-Informationskriteriums bestimmt. # Vollständiger Mayo-Score  $\leq 2$  und kein Subscore  $> 1$ . § Diese Patient:innen gingen später in die Open-Label-Langzeitstudie GEMINI-LTS über.

SCHREIBER, S. et al.; Sa1773 MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-517



## Ergebnisse I: Krankheitsverläufe in den VDZ-Armen



- Wie schon in VARSITY wurden auch in GEMINI 1 anhand der PROs vier Responder-Gruppen mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen identifiziert.
- Eine **Super-Response** äußerte sich durch einen **frühen und schnellen Rückgang der Symptome**.
- Obwohl sich der **Anteil der TNF-naiven Patient:innen** in beiden Studien um **~20 % unterschied**, konnten die verschiedenen klinischen Phänotypen anhand der PROs identifiziert werden.

PROs = Patient-reported Outcomes; TNF = Tumornekrosefaktor; VDZ = Vedolizumab.

SCHREIBER, S. et al.; Sa1773 MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-517



## Ergebnisse II

- Super-Responder und schnelle Responder wurden in eine Kategorie zusammengefasst (→ vollständige Responder), um den subgruppenübergreifenden Vergleich zu erleichtern.
- In Woche 52 erreichten 63 % (GEMINI 1) bzw. 42 % (VARSITY) dieser vollständigen Responder eine klinische Remission. Dieser Unterschied könnte durch die Selektion der Woche-6-Responder in GEMINI 1 bedingt sein.
- Die Raten der partiellen Response und der Non-Response waren in beiden Studien ähnlich.
- Es gab keine Korrelation zwischen Baselinedaten und den Krankheitsverläufen.

### Klinische Remission in Woche 52

Subgruppe	GEMINI 1, n/N (%)	VARSITY, n/N (%)
Vollständige Responder	103/163 (63)	89/212 (42)
Partielle Responder	49/179 (27)	30/101 (30)
Unvollständige/Non-Responder	9/234 (4)	1/69 (1)

TNF = Tumornekrosefaktor; VDZ = Vedolizumab.

SCHREIBER, S. et al.; Sa1773 MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-517



## Fazit

- **Schon früh nach Therapiebeginn lassen sich bei Colitis ulcerosa verschiedene Responder-Subgruppen anhand des dynamischen Krankheitsverlaufs identifizieren.**
- **Übereinstimmend mit früheren Analysen bestätigen die Daten aus der GEMINI-1-Studie, dass frühe PRO2-Responder tendenziell häufiger einen tiefgreifenden klinischen Nutzen aus der Therapie ziehen als andere Responder-Subgruppen.**
- **Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Responder-Subgruppen lassen sich nicht durch Unterschiede in den Baseline-Charakteristika erklären. Sie könnten allerdings auf einer unterschiedlichen Pathophysiologie beruhen.**
- **Zukünftig könnte der individuelle Krankheitsverlauf ein wichtiges Monitoring-Tool für eine personalisierte Medizin und die klinische Entscheidungsfindung werden.**

PRO = Patient-reported Outcome.

SCHREIBER, S. et al.; Sa1773 MACHINE LEARNING-BASED PRECISION MEDICINE APPROACH IDENTIFIES SPECIFIC RESPONDER SUB-POPULATIONS IN PATIENTS TREATED WITH VEDOLIZUMAB BY DYNAMIC CLUSTERING OF PRO-2 DATA: POST HOC ANALYSIS OF VARSITY AND CONFIRMATION IN THE GEMINI DATASET. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-517

# Pflichttext



**Entyvio® 300 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen**

**Wirkstoff:** Vedolizumab

**Zusammensetzung:** Entyvio 300 mg, Pulver: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab; nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. *Sonstige Bestandteile:* L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. Entyvio 108 mg Injektionslösung (subkutan): Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml. *Sonstige Bestandteile:* Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** *Colitis ulcerosa:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Morbus Crohn:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Pouchitis* (nur Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).

**Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie; *Häufig:* Pneumonie, *Clostridium-difficile*-Infektion, Bronchitis, Gastroenteritis, Infektion der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Herpes Zoster, Parästhesie, Hypertonie, Schmerzen im Oropharynx, Nasenverstopfung, Husten, Analabszess, Analfissur, Übelkeit, Dyspepsie, Obstipation, Bauch aufgetrieben, Flatulenz, Hämorrhoiden, Rektalblutung\*, Ausschlag, Pruritus, Ekzem, Erythem, Nächtliche Schweißausbrüche, Akne, Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Muskuläre Schwäche, Ermüdung, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Asthenie\* und Brustkorbbeschwerden\*); Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich: Schmerzen an der Infusionsstelle und Irritation an der Infusionsstelle); *Gelegentlich:* Atemwegsinfektion, vulvovaginale Candidose, orale Candidose, verschwommenes Sehen, Follikulitis, Schüttelfrost, Kältegefühl; *Sehr selten:* anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock. *Nicht bekannt:* Interstitielle Lungenerkrankung.

\*Berichtet bei Pouchitis

**Verschreibungspflichtig.**

**EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Dänemark

**Stand der Information:** Juli 2023