



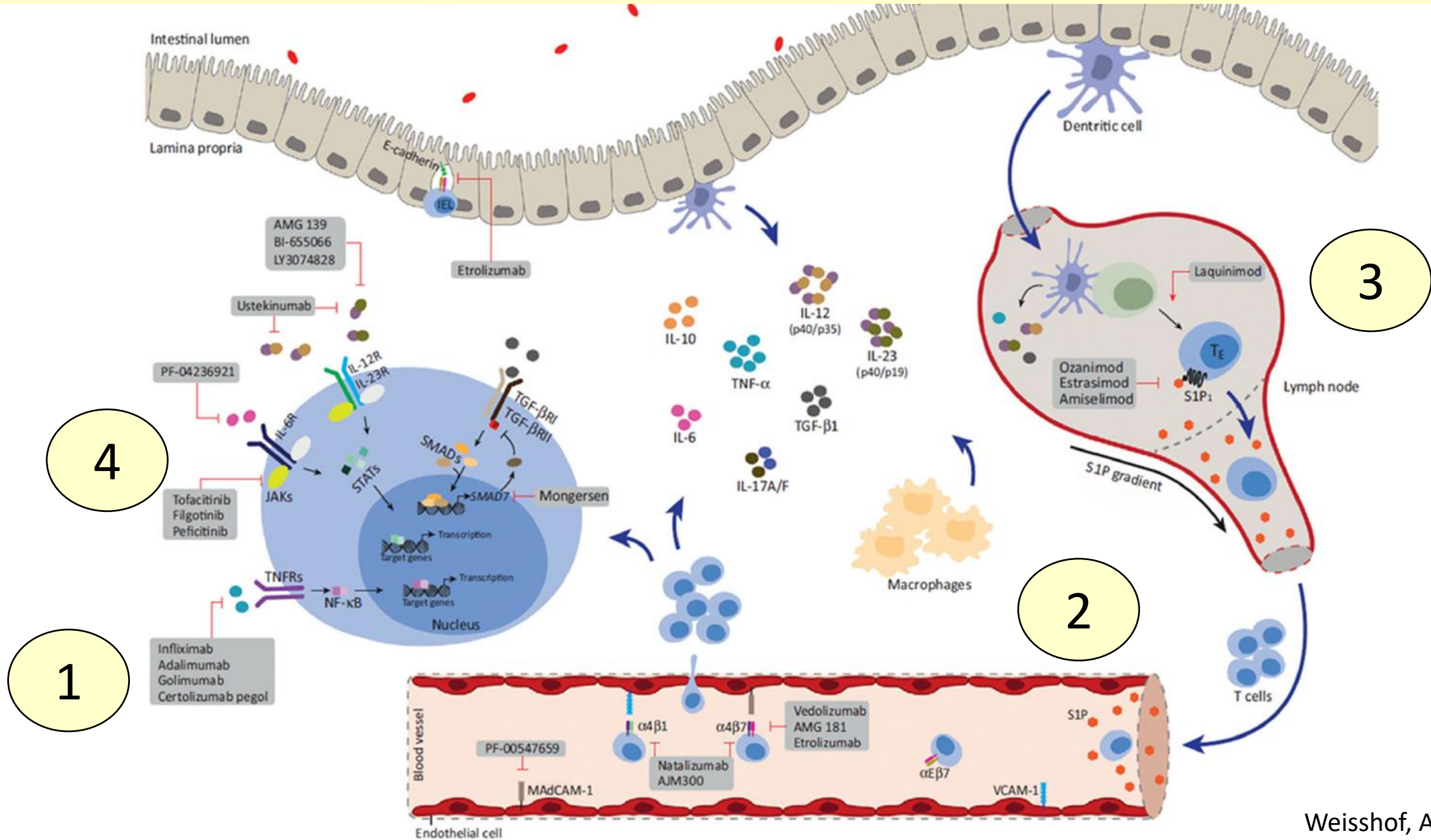
Non-anti TNF παράγοντες στις ΙΦΝΕ: Επιδράσεις στο έντερο και τις αρθρώσεις

Ευανθία Ζαμπέλη
Γαστρεντερολόγος
Γ Ν Αλεξάνδρα

Σύγκρουση συμφερόντων

- Έχω λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε ομιλίες ή advisory boards από τις εταιρείες *Abbvie, Aenorasis, MSD, Amgen, Takeda, Pfizer, Galenica, Mylan*.

Θεραπείες στις ΙΦΝΕ με βάση τον μηχανισμό δράσης



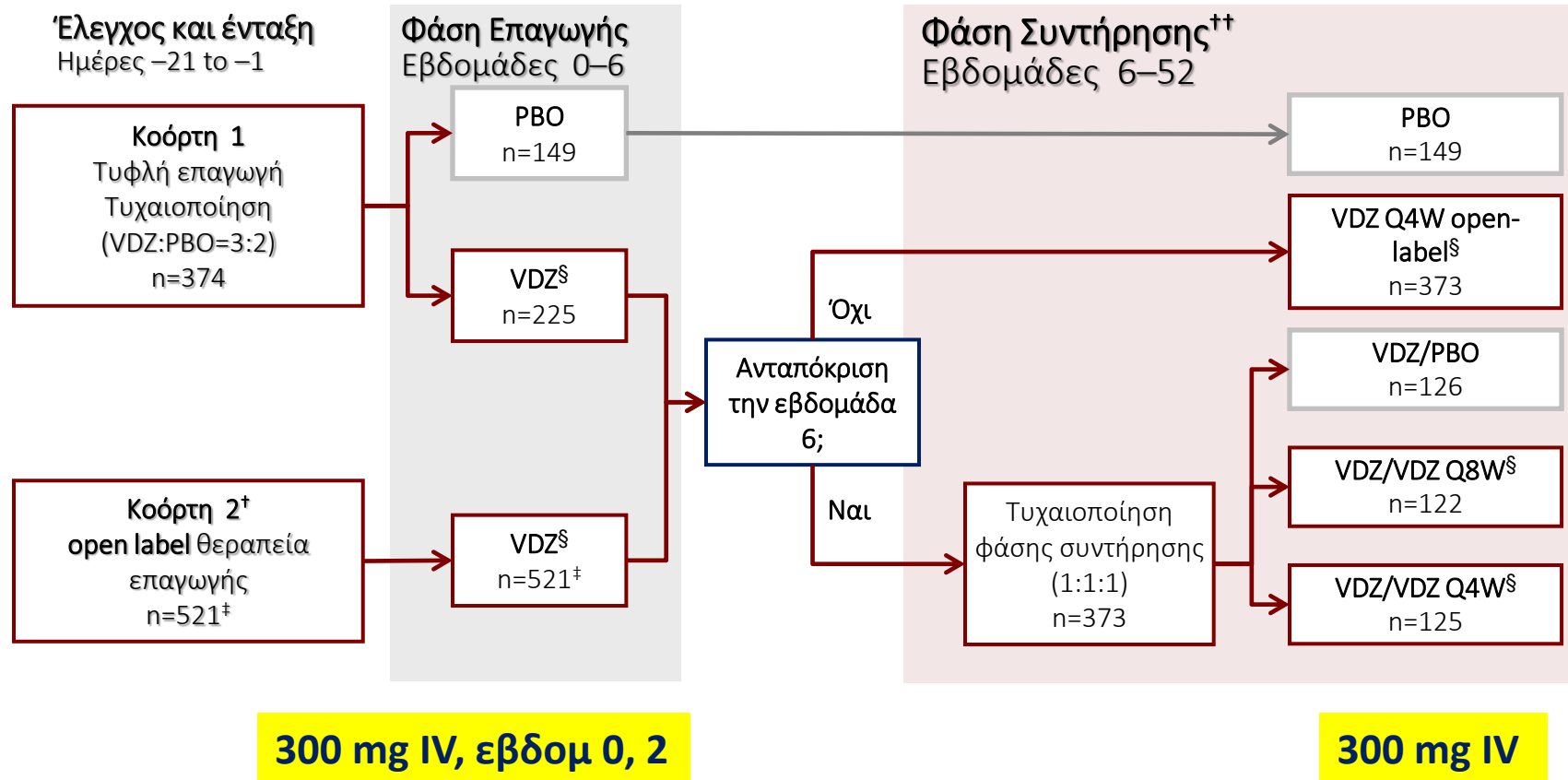
Μη anti-TNF θεραπείες στις ΙΦΝΕ και άλλες ενδείξεις

	Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτιδα	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ψωρίαση	Ψωριασική αρθρίτιδα
Vedolizumab	+	+			
Ustekinumab	+	+		+	+
Tofacitinib		+	+		+

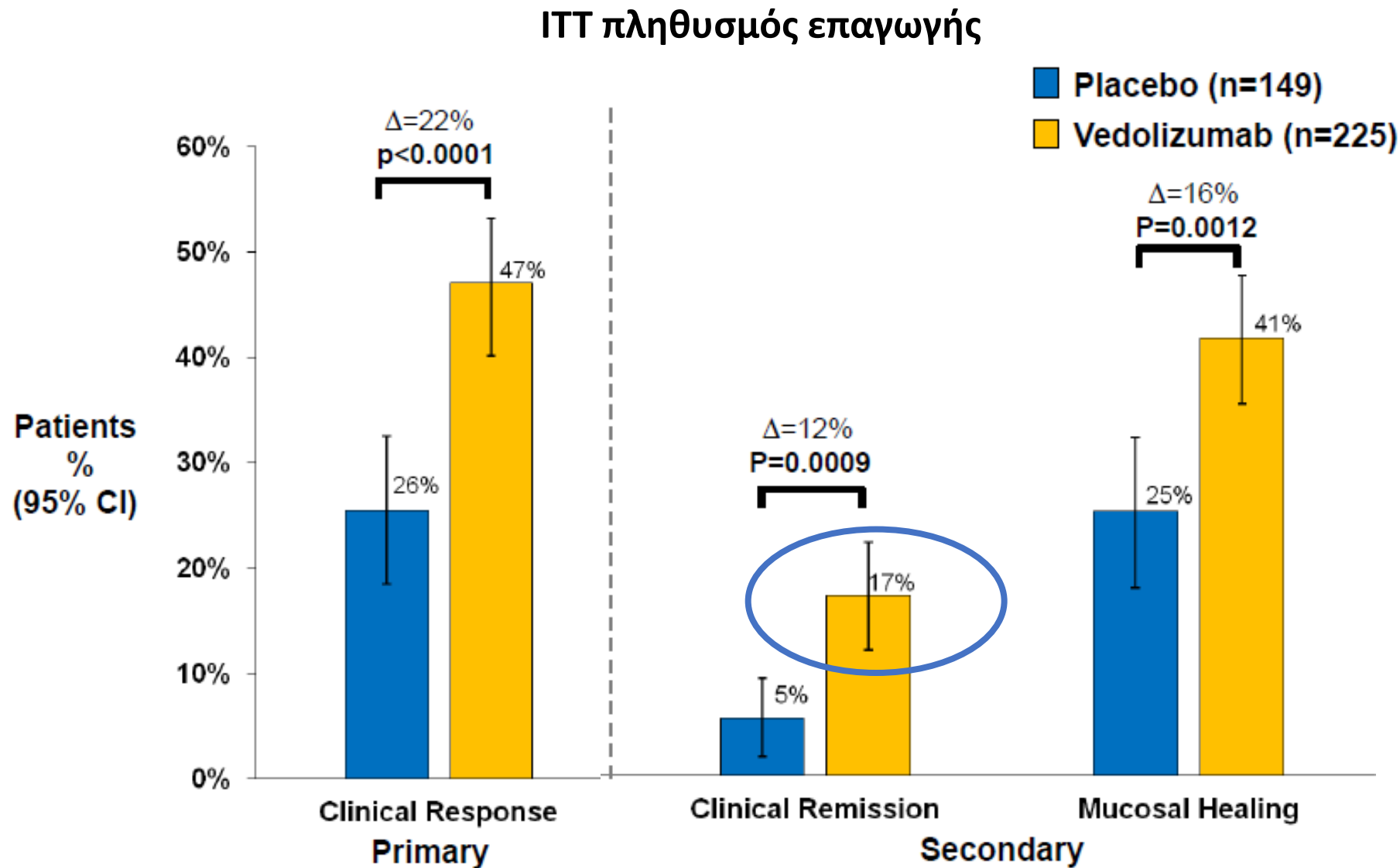
Vedolizumab στην Ελκώδη Κολίτιδα

Μελέτη φάσης III, το vedolizumab στην ελκώδη κολίτιδα (GEMINI I)

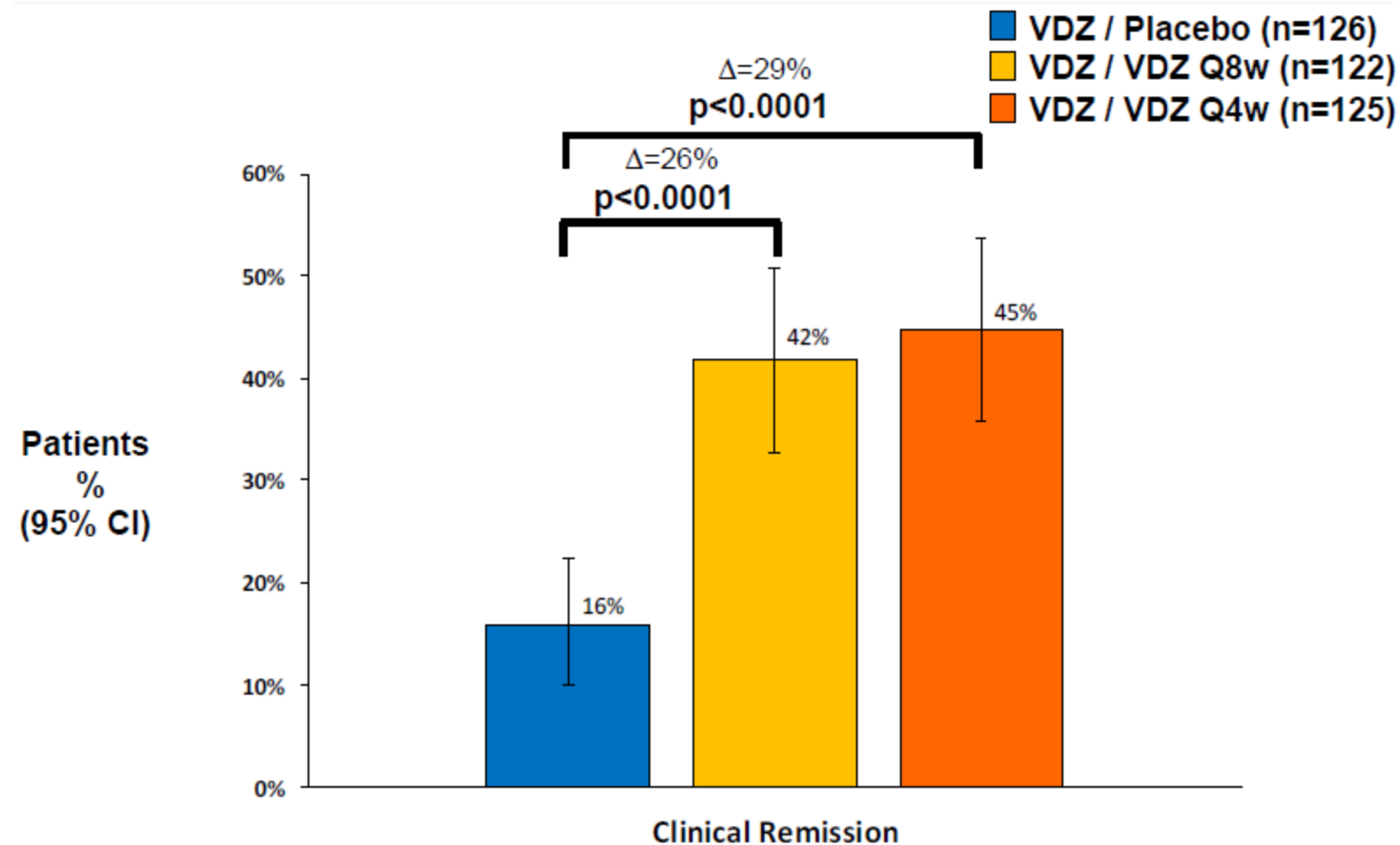
- Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, σε ασθενείς (895) με μέτρια προς σοβαρή ΕΚ **(40% αποτυχία σε αντί-TNF)**



GEMINI I : Το vedolizumab ήταν σημαντικά καλύτερο από το εικονικό στην επαγωγή της ύφεσης στην μέτρια προς βαρεια έλκώδη κολίτιδα (εβδομάδα 6)

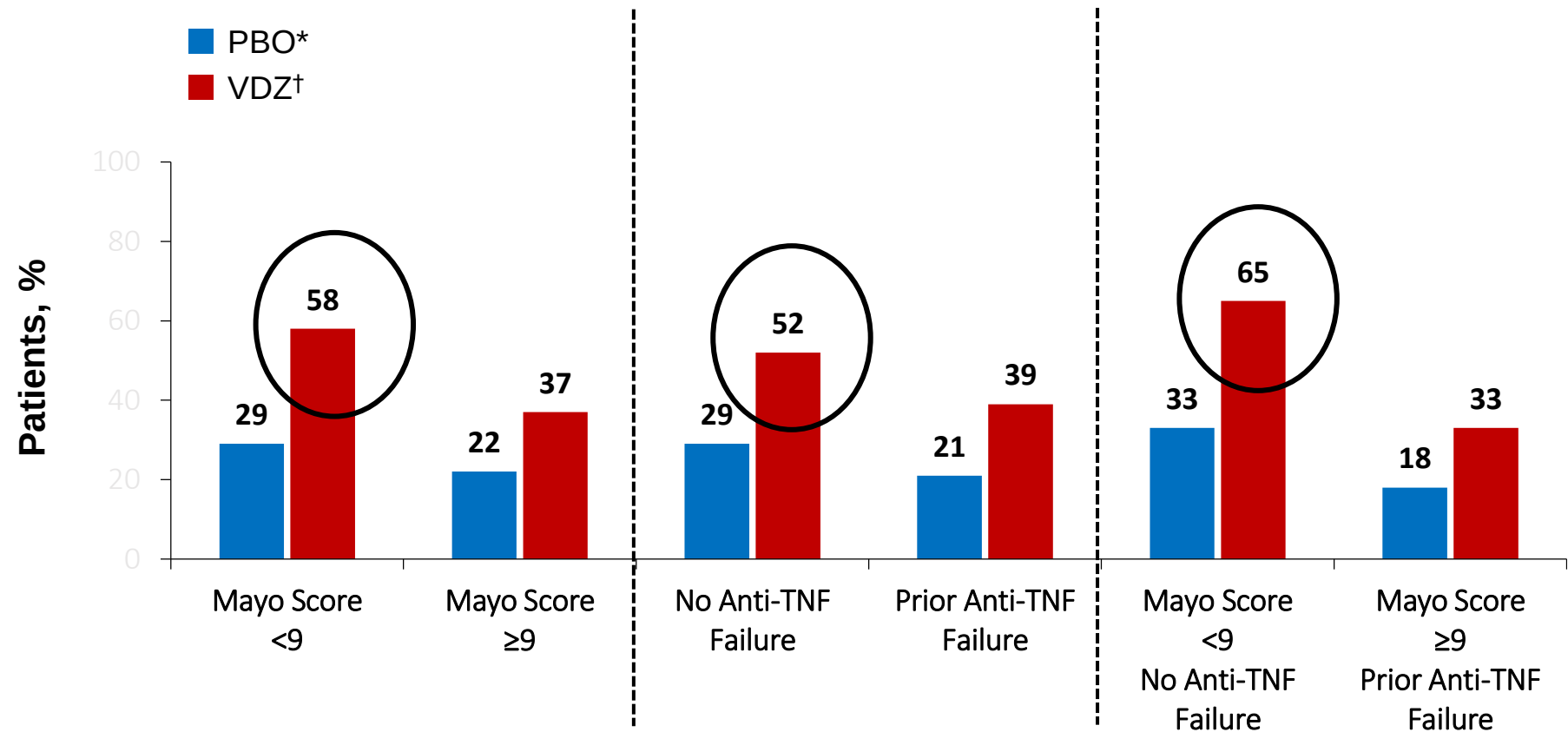


GEMINI I: Το vedolizumab ήταν σημαντικά καλύτερο από το εικονικό στην διατήρηση της ύφεσης στην μέτρια προς βαρεία ελκώδη κολίτιδα (εβδομάδα 52)



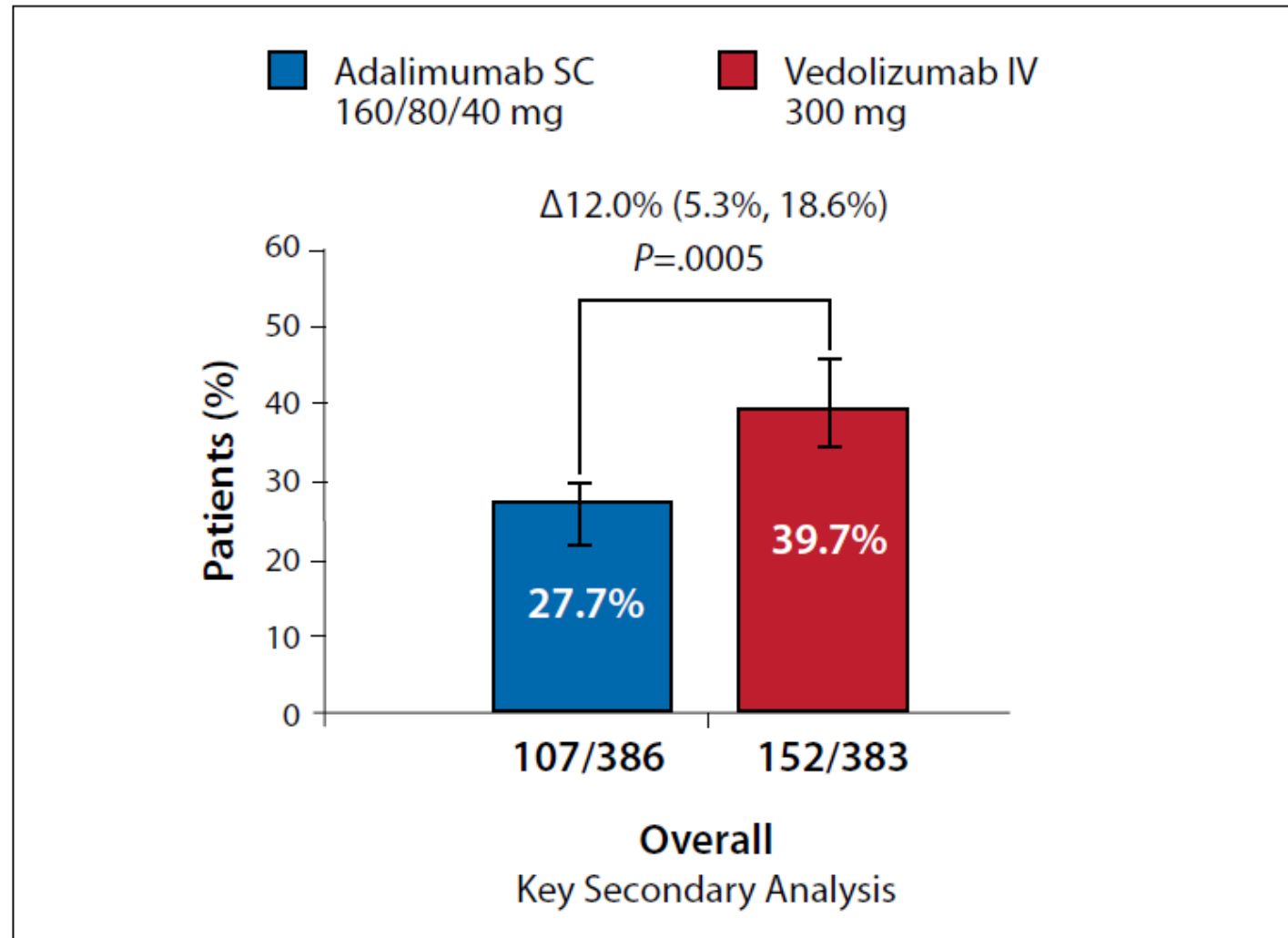
GEMINI 1: Η ανταπόκριση στο vedolizumab την εβδομάδα 6 ήταν καλύτερη σε ασθενείς που *δεν είχαν εκτεθεί σε αντί-TNF και είχαν χαμηλό φορτίο νόσου*

GEMINI 1 (UC)



Τα αποτελέσματα της μελέτης VARSITY προκρίνουν την χρήση του vedolizumab έναντι του adalimumab σε ασθενείς με μέτρια προς βαριά ελκώδη κολίτιδα

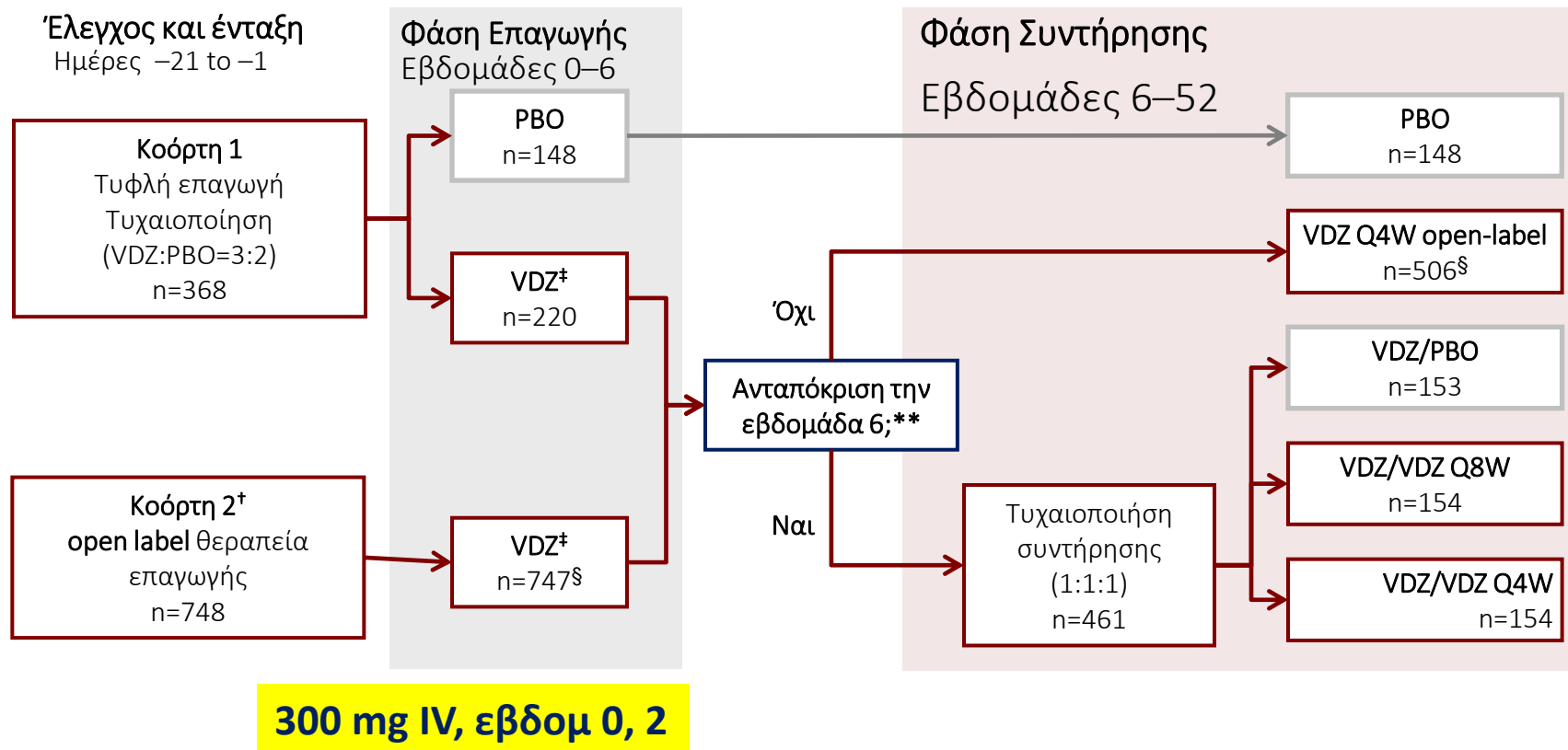
VARSITY



Vedolizumab στην νόσο Crohn

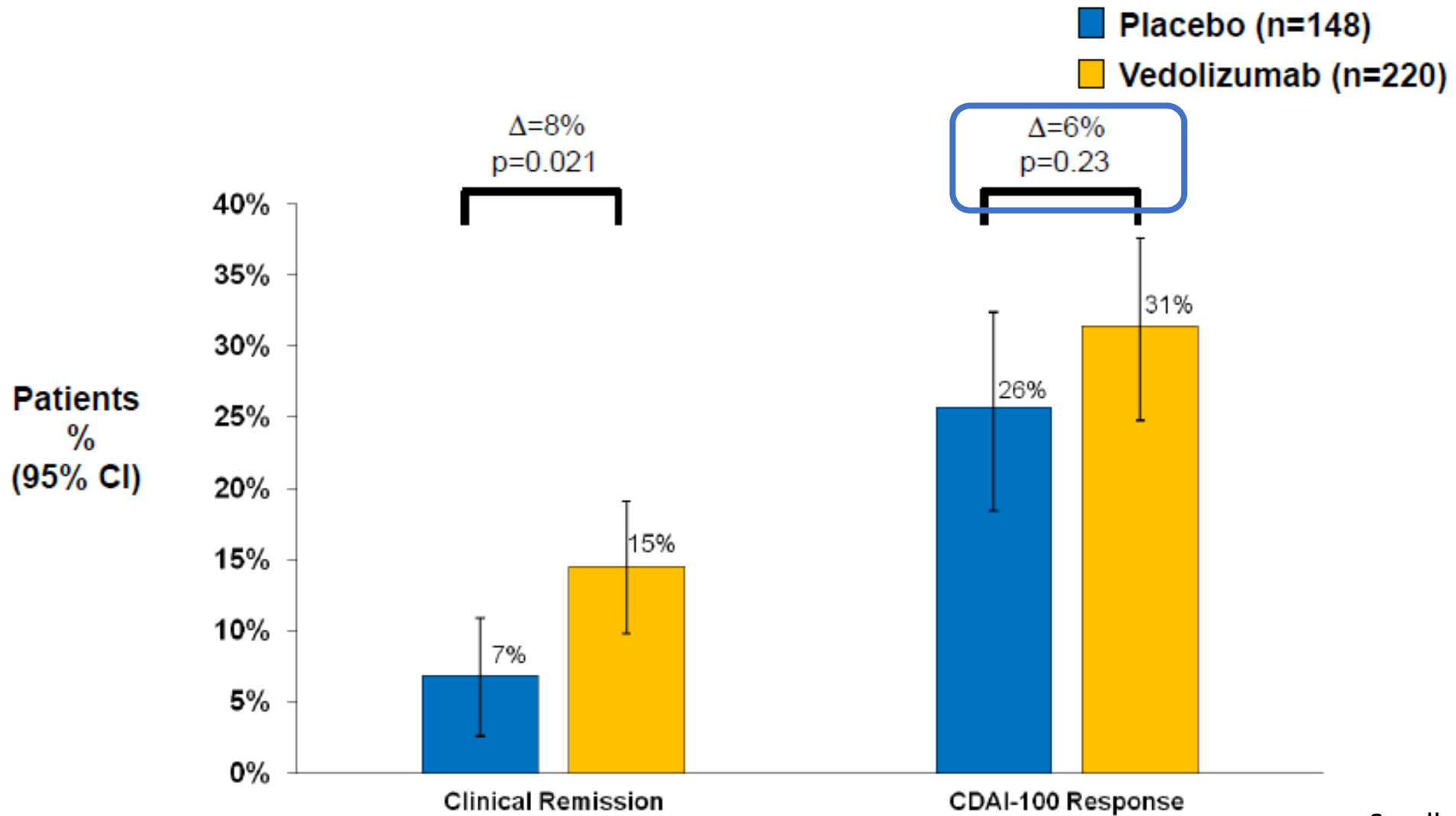
Μελέτη φάσης III, το vedolizumab στη νόσο Crohn (GEMINI II)

- Τυχασιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη επαγωγής και συντήρησης σε ασθενείς (N=1115) με μέτρια ως σοβαρή NC

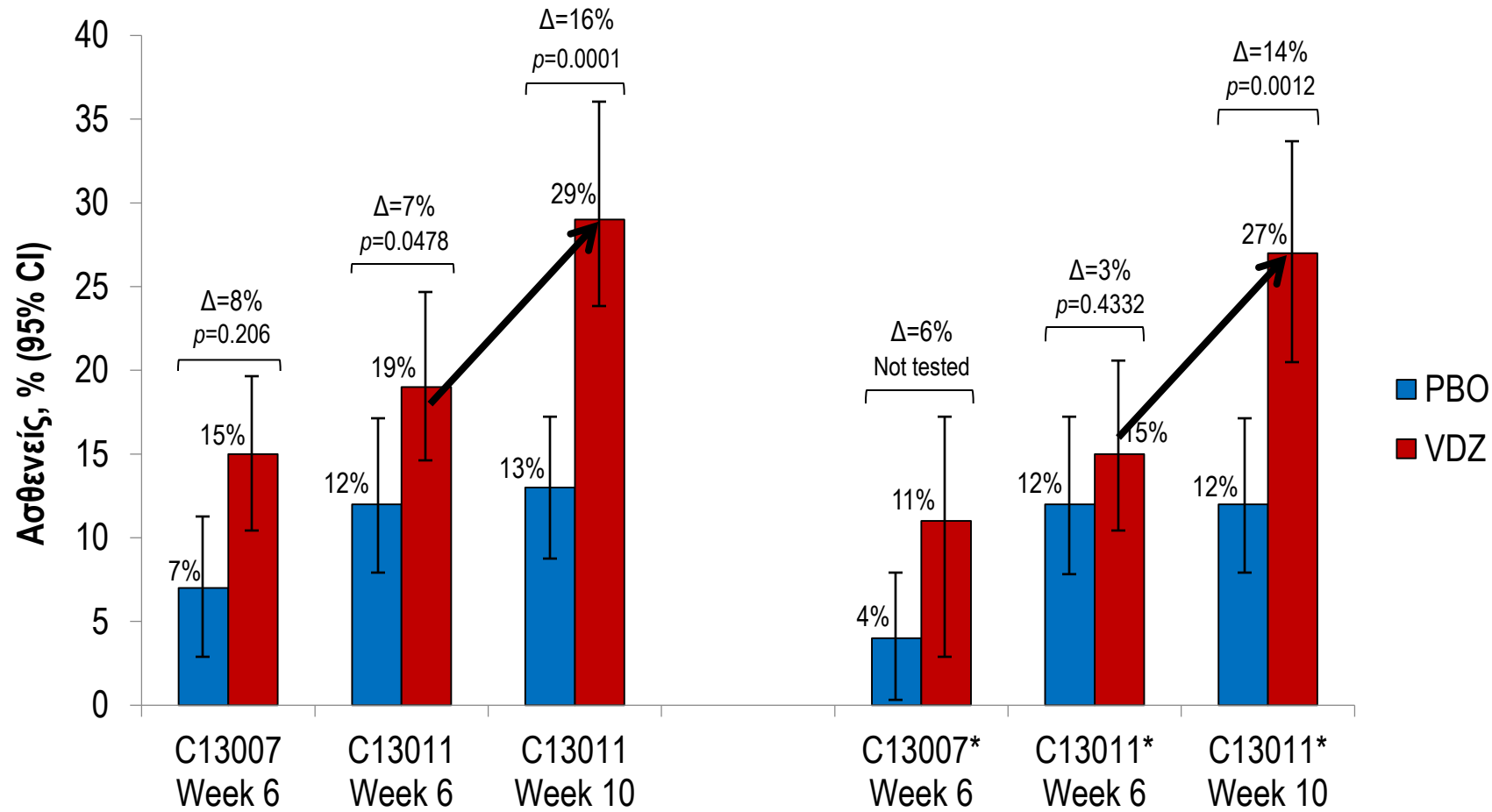


50% αποτυχία 1 αντί-TNF
40% χειρουργείο για CD
16% συρίγγια

GEMINI II: Περισσότεροι ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν vedolizumab ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 6



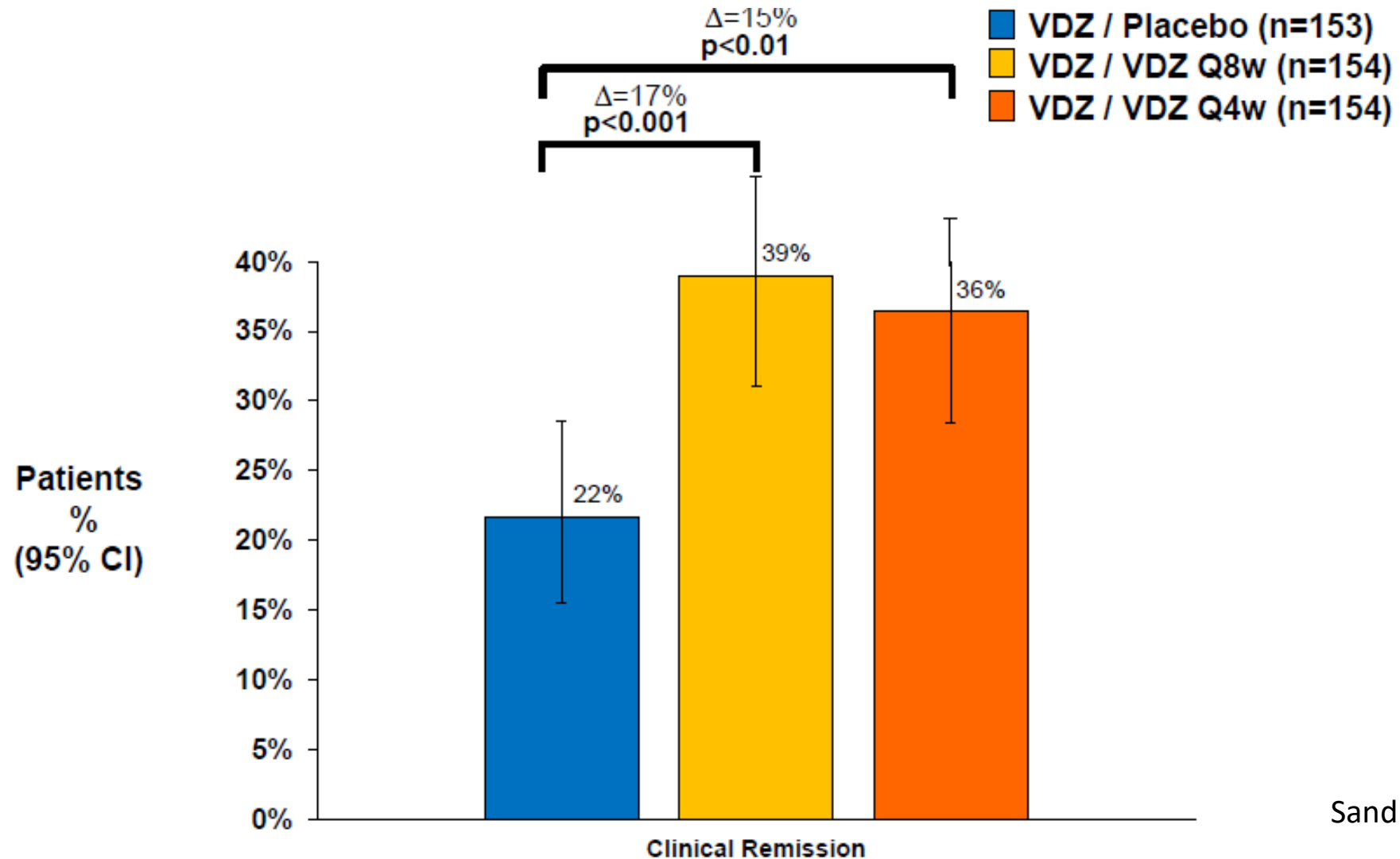
GEMINI II & III: Μία επιπλέον έγχυση την εβδομάδα 10 οδήγησε σε ανταπόκριση σημαντικά περισσότερους ασθενείς με νόσο Crohn και εμπειρία αντί- TNF



Overall Population 100% patients

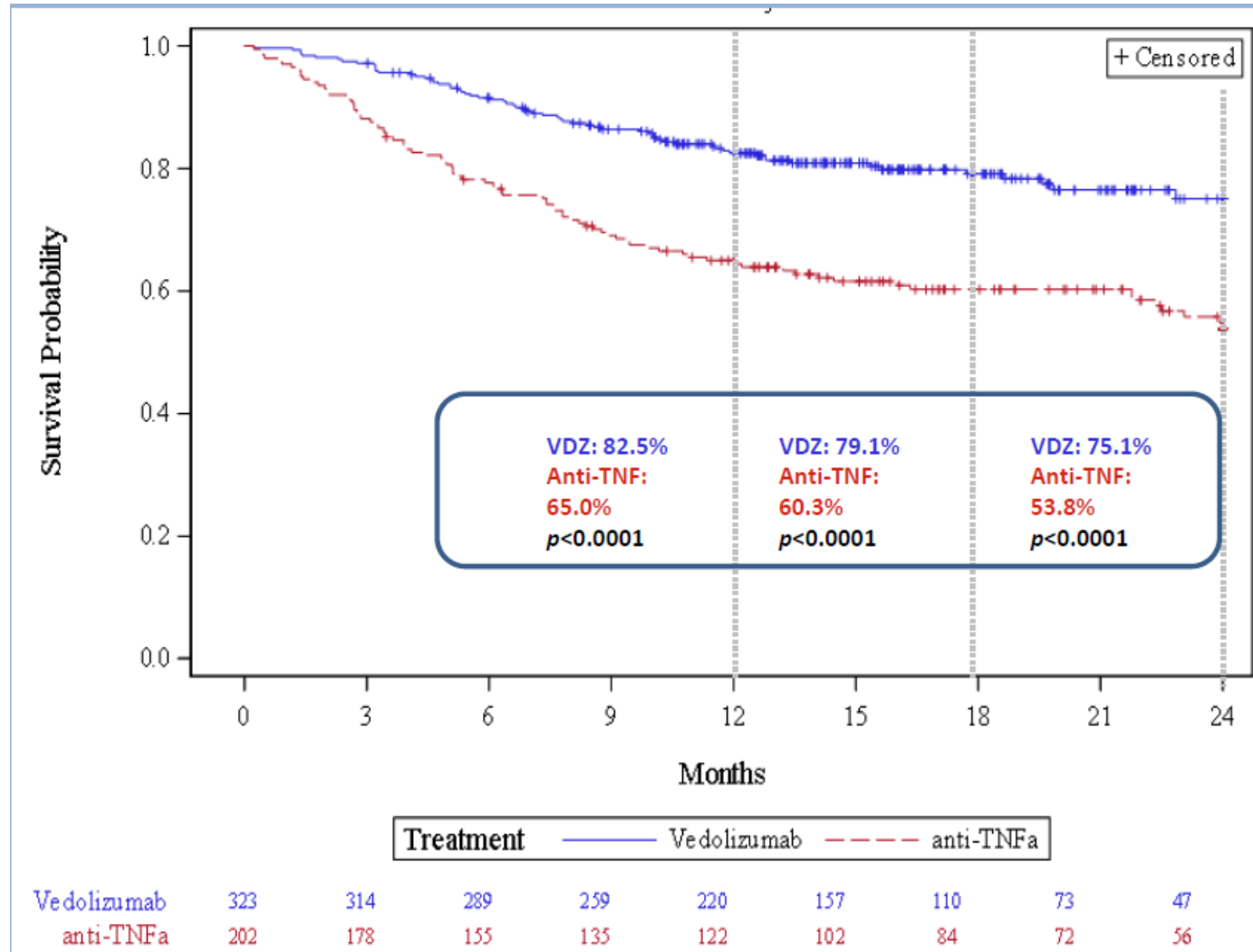
TNFα Failure Population
*48% in C13007 & 75% in C13011

GEMINI II: Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν vedolizumab ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 52

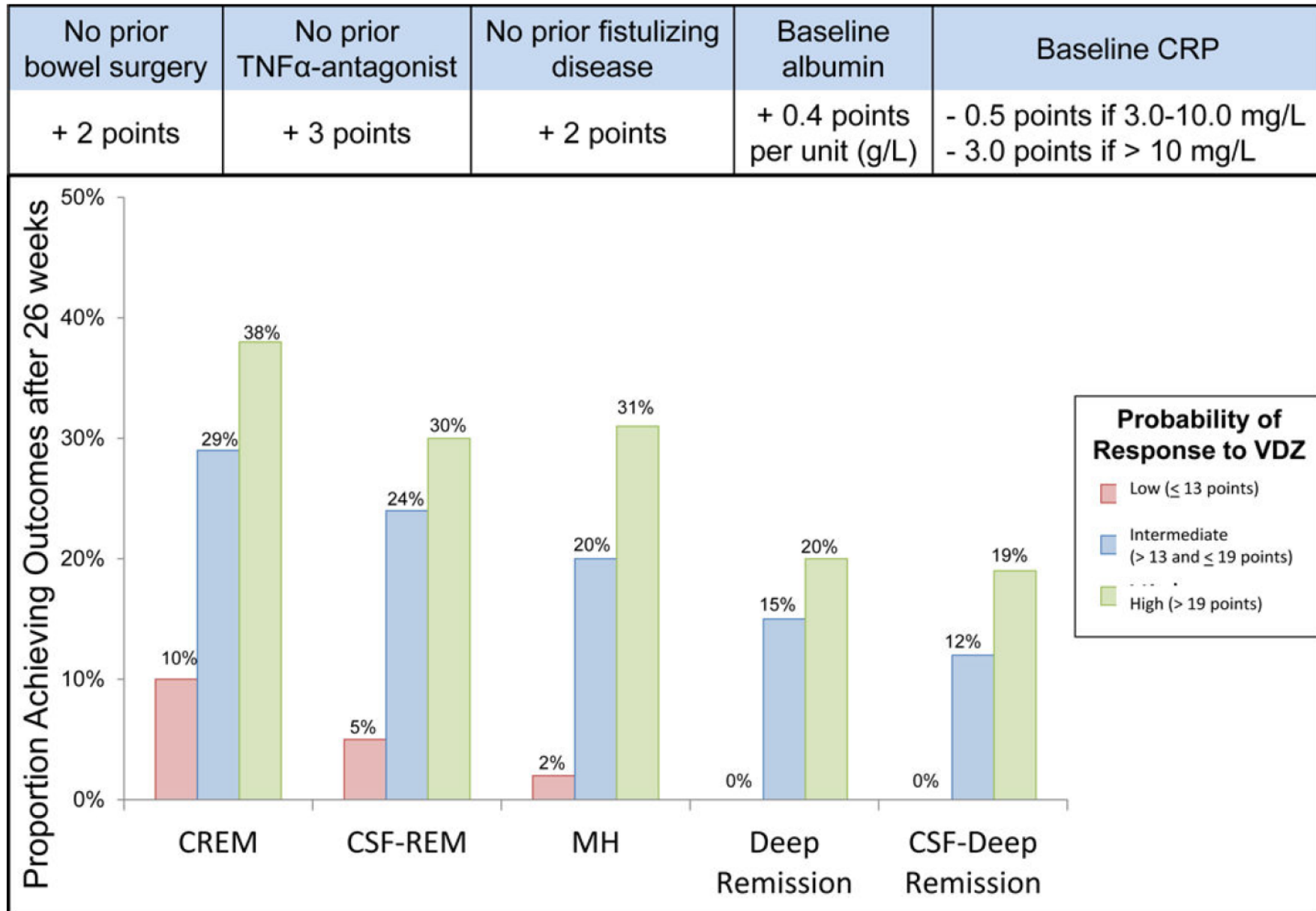


Στα πλαίσια της μελέτης Evolve που συνέκρινε έμμεσα το vedolizumab με τους anti-TNF, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς (ναΐνε σε βιολογικά), παρέμειναν στην θεραπεία με το vedolizumab

EVOLVE



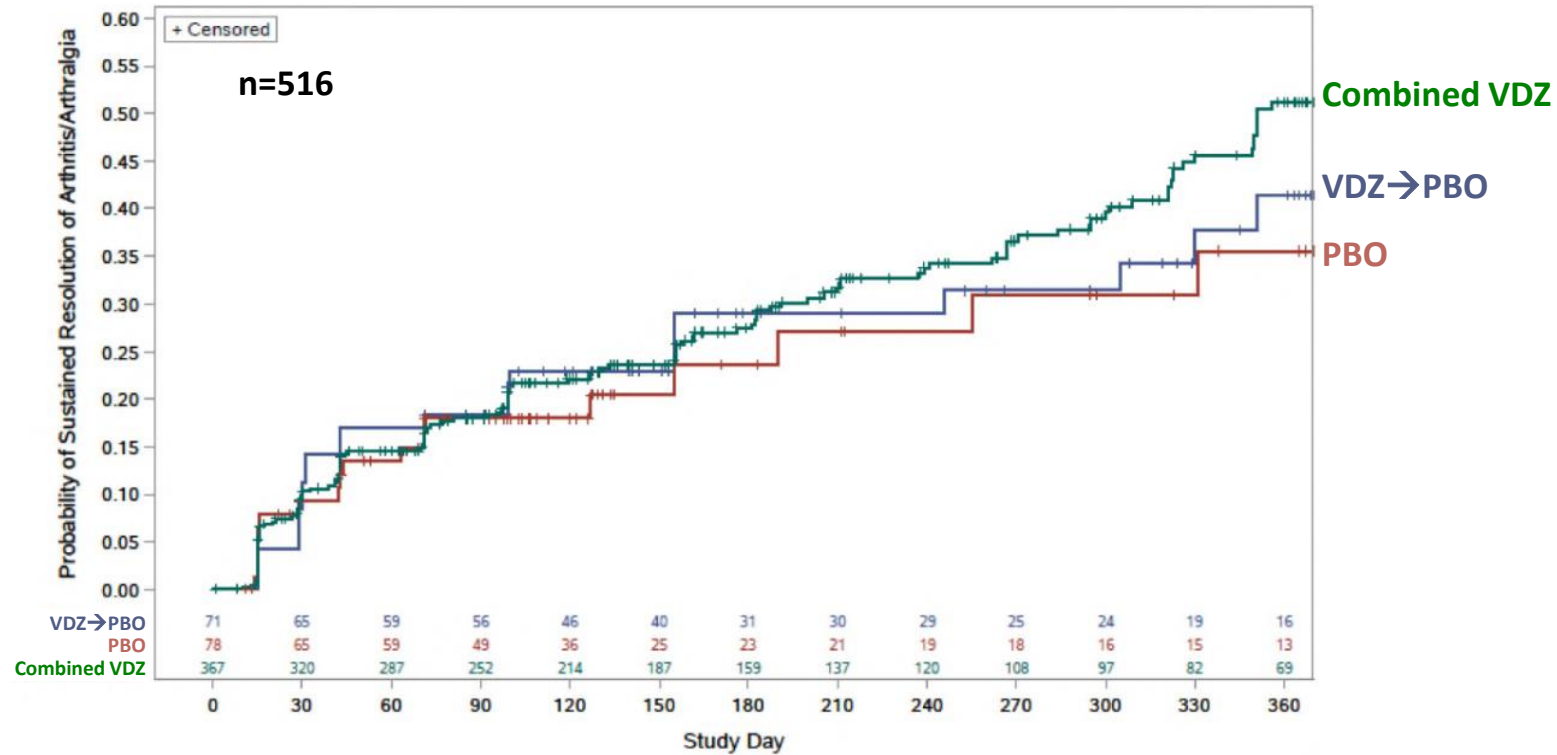
‘Εργαλείο’ για την πρόγνωση της ανταπόκρισης στο vedolizumab ασθενών με μέτρια προς σοβαρή νόσο Crohn



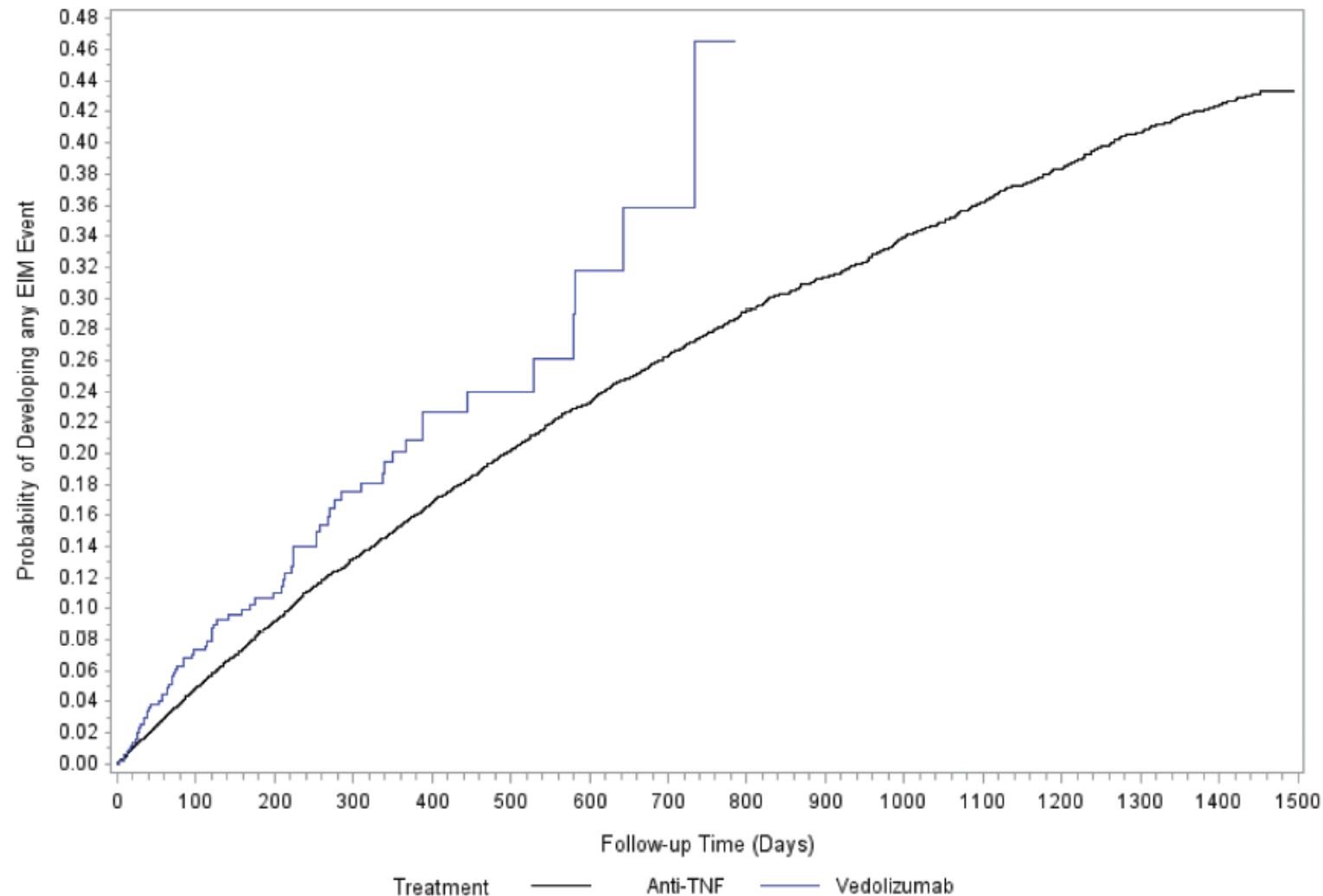
Το Vedolizumab και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις

Όσοι ασθενείς έλαβαν μόνο vedolizumab στο κλινικό πρόγραμμα GEMINI 2 ήταν πιθανότερο να έχουν βελτίωση των αρθρικών εκδηλώσεων

GEMINI 2 (CD)



Η πιθανότητα να αναπτύξουν εξωεντερικές εκδηλώσεις οι ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν vedolizumab ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με την λήψη αντί-TNF



Ποιά είναι η θέση του vedolizumab στην θεραπεία των ΙΦΝΕ;

Αποτυχία αντί-TNF παραγόντων (όχι πολλαπλές)

Αποτυχία κορτικοστεροειδών +/- ανοσοτροποποιητικών

Πιθανώς προτεραιότητα σε:

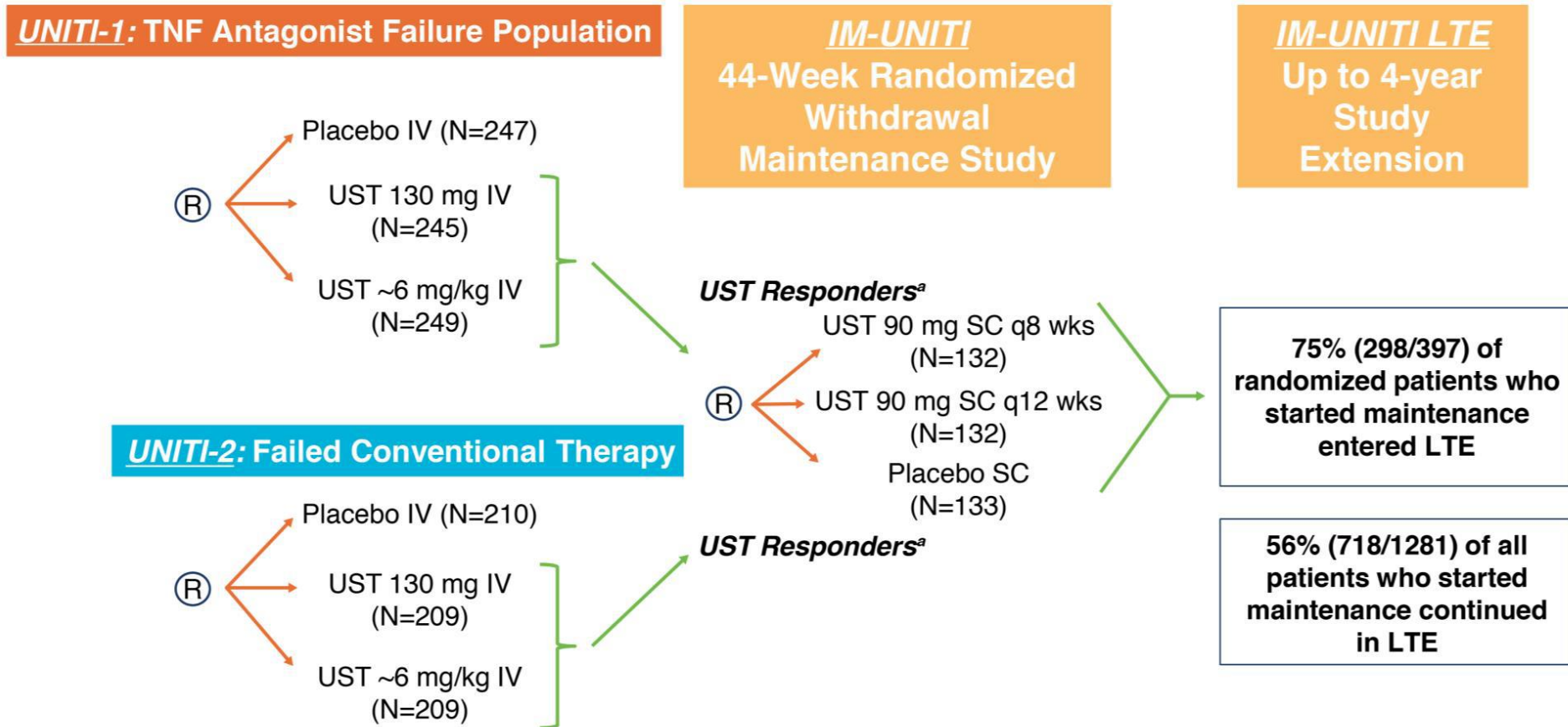
Ηλικιωμένους
Χαμηλό φορτίο νόσου
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντί-TNF
Νεαρά άτομα

Όχι προτεραιότητα σε:

Οξείες καταστάσεις
Περιπρωκτική νόσος
Εξωεντερικές εκδηλώσεις

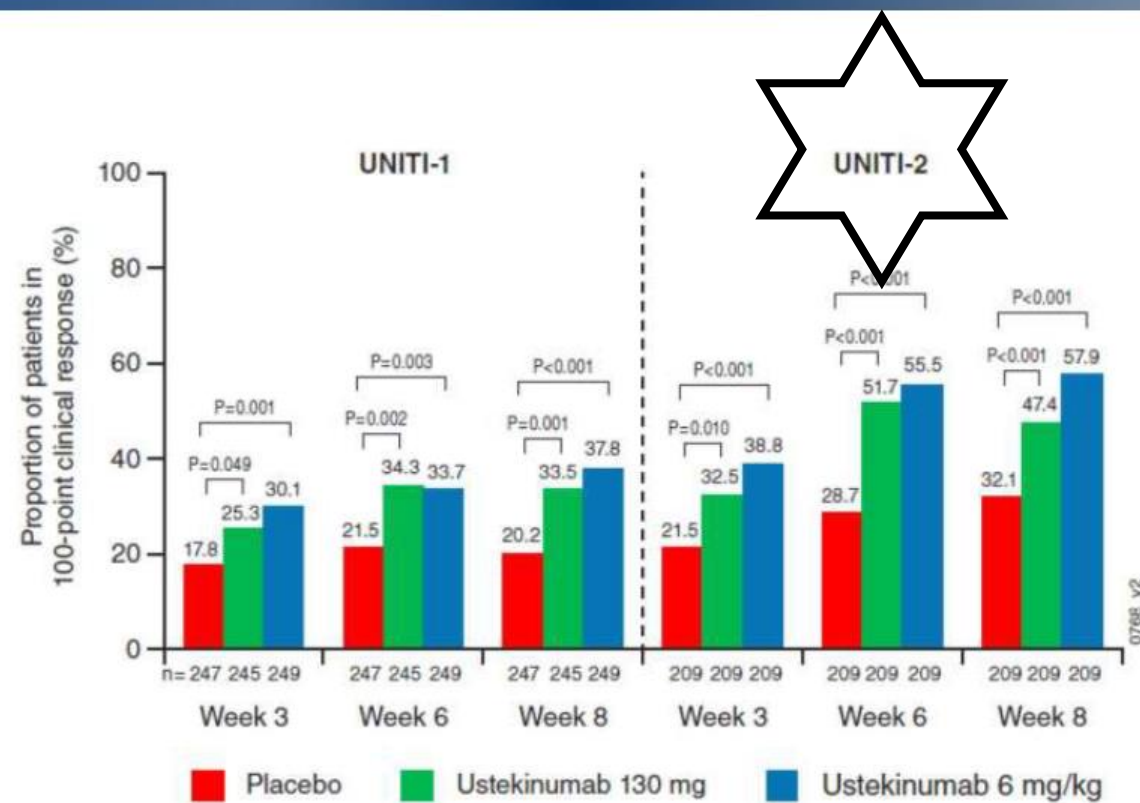
Ustekinumab στην νόσο Crohn

Ο σχεδιασμός του κλινικού προγράμματος UNITI για το ustekinumab στη νόσο Crohn



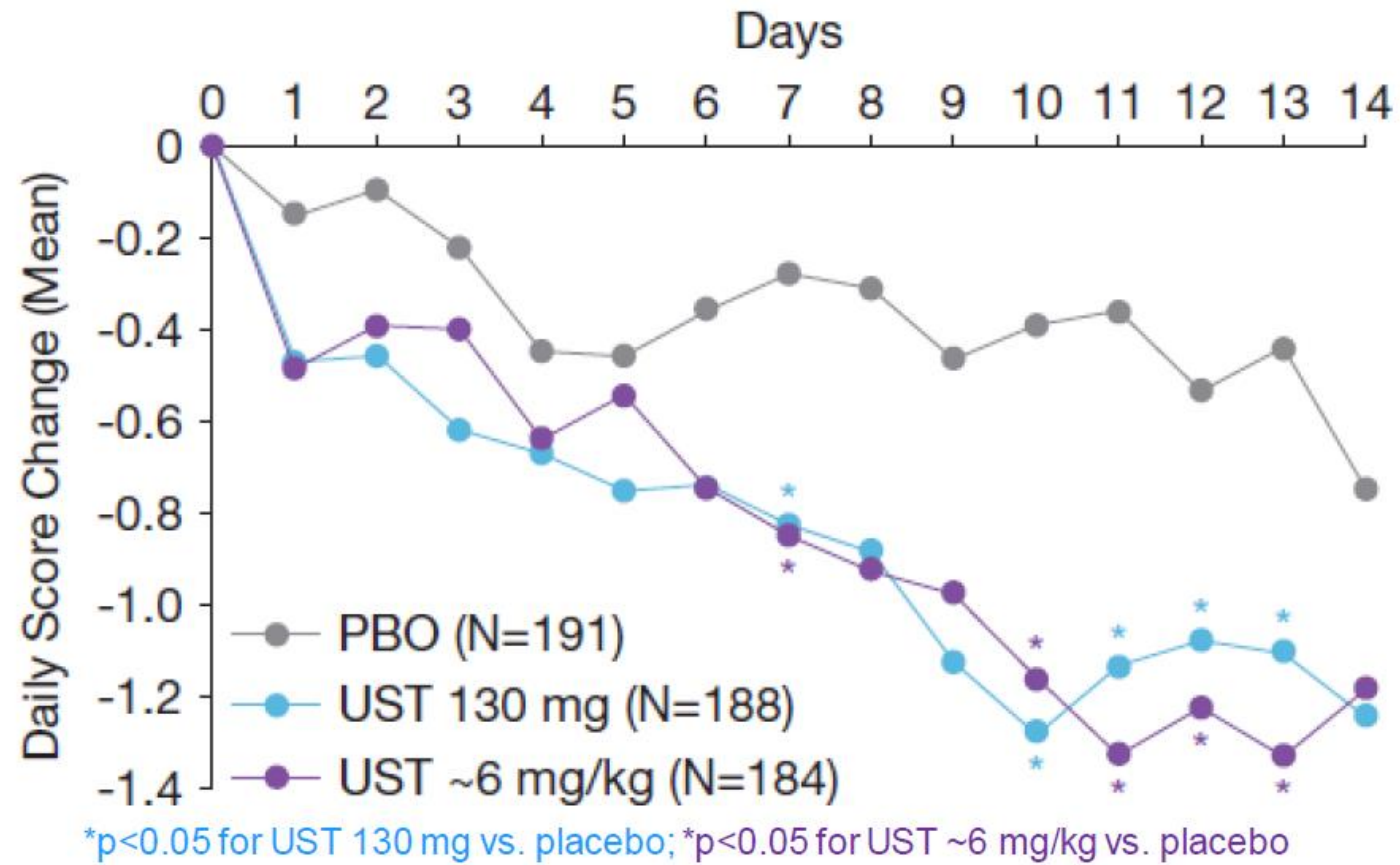
Οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab είχαν σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση, η οποία ήταν ακόμα καλύτερη μεταξύ αυτών που δεν είχαν λάβει αντί- TNF

Uniti 1 & 2: Proportion of patients with a 100 point clinical response

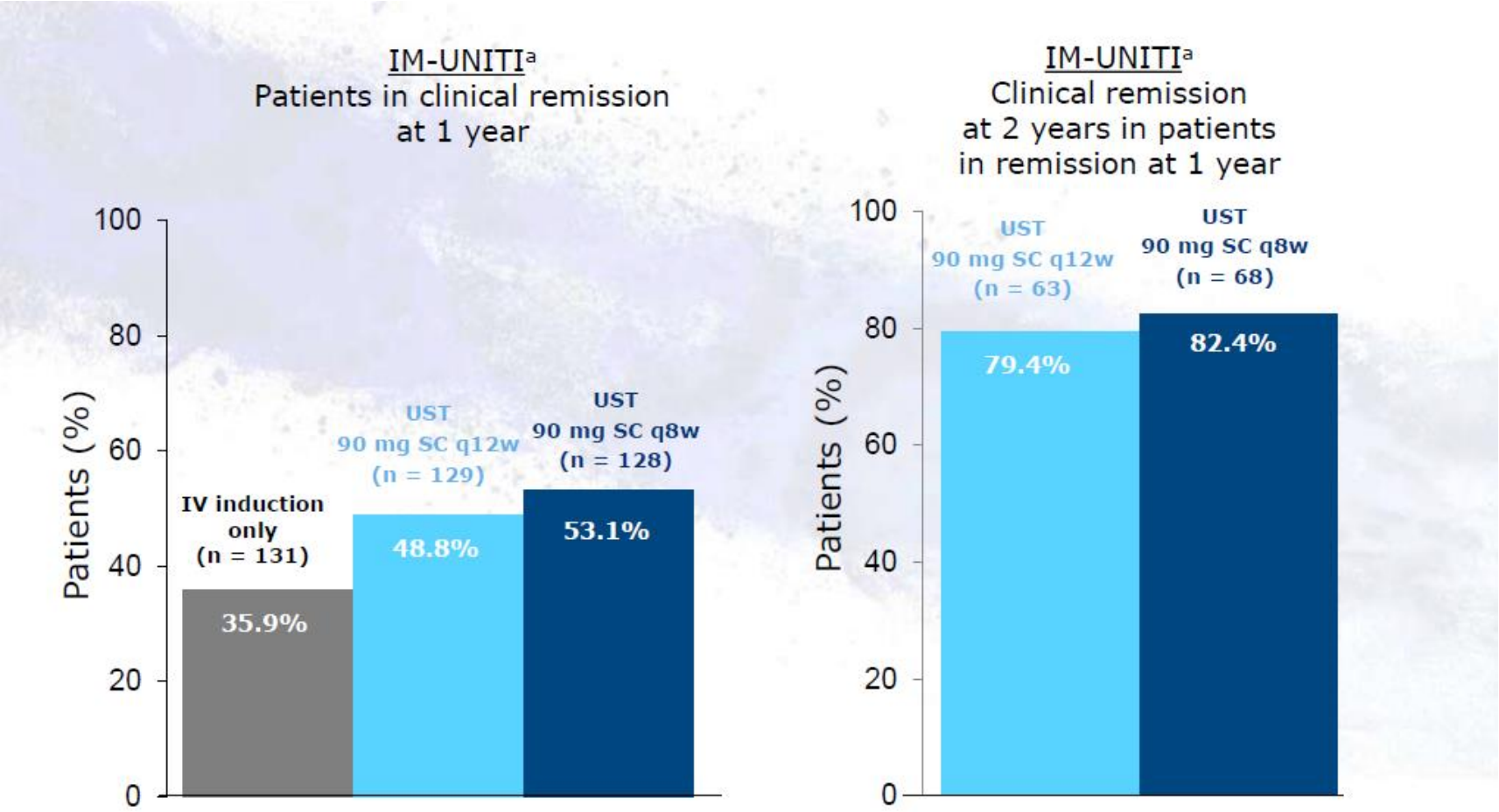


Η ενδοφλέβια χορήγηση του ustekinumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της συχνότητας των κενώσεων

Ταχεία δράση



Εφόσον η ύφεση επιτευχθεί με το ustekinumab, διατηρείται σε βάθος χρόνου



^a Mixed population, from UNITI-1 and UNITI-2 trials
IV, intravenous; q8w, every 8 weeks;
q12w, every 12 weeks; SC, subcutaneous.

Ποιον βιολογικό παράγοντα επιλέγουμε για την μέτρια
προς βαρειά νόσο Crohn;

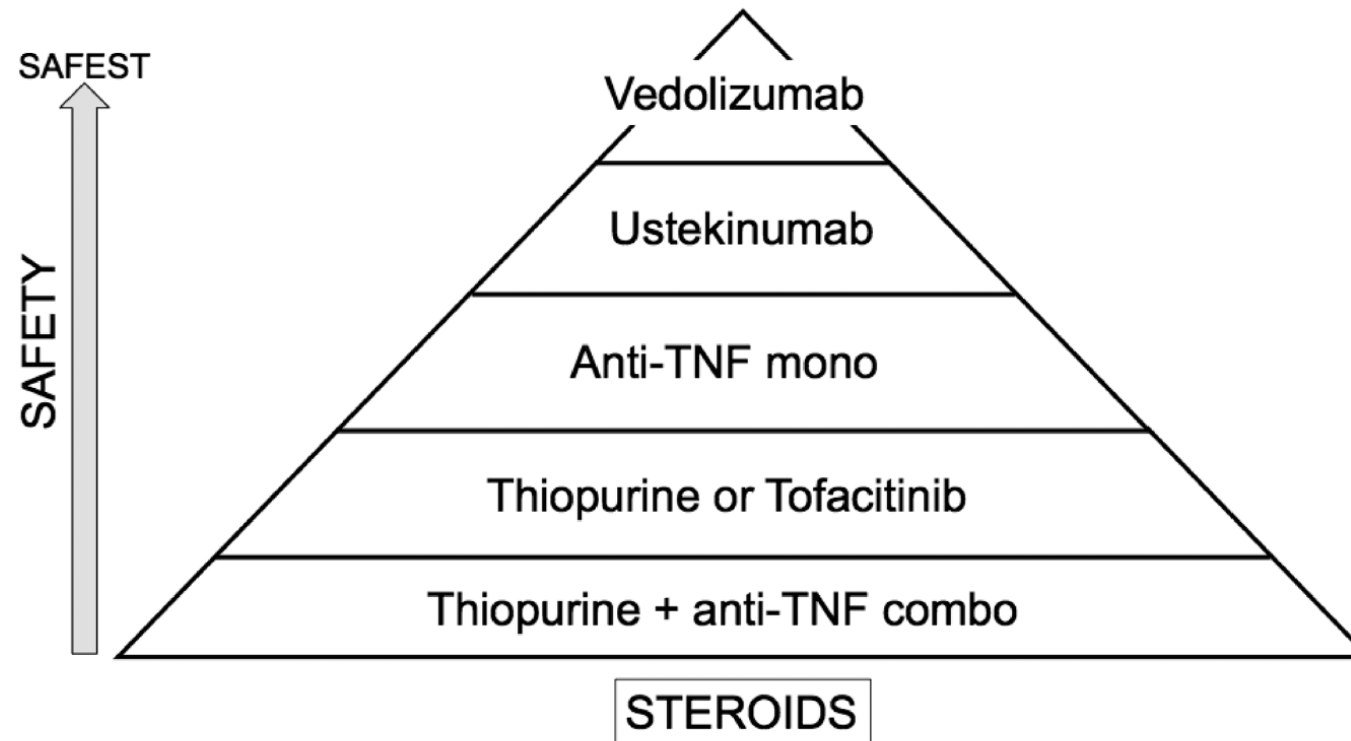
Ποιος παράγοντας για την μέτρια προς βαρεία νόσο Crohn; Ασφάλεια των θεραπειών στις ΙΦΝΕ

Table 1. Summary of adverse events associated with each class of biologic/small molecule

	Infections	Opportunistic infections	Malignancies	Immunologic issues	Thrombosis	Metabolic disorders
Thiopurine/Anti-TNF combo	++	++	+	+	–	+
Tofacitinib	+	+	N/A	–	+	+
Anti-TNF monotherapy	+	++	+	++	–	+
Vedolizumab	+/-	–	N/A	+	–	+/-
Ustekinumab	+/-	–	N/A	+	–	–

++: Strong association; +: association; +/-: possible association → adverse events reported in clinical trials, although incidence rates are comparable with placebo; –: no association; N/A: data not available. TNF, tumor necrosis factor; Include combo, combination therapy.

Ποιος παράγοντας για την μέτρια προς βαρεία νόσο Crohn; Ασφάλεια των θεραπειών στις ΙΦΝΕ



Ποιος παράγοντας για την μέτρια προς βαρεία νόσο Crohn;

Recommendation 1.10. ECCO CD Treatment GL [2019]

We equally suggest the use of either ustekinumab or vedolizumab for the treatment of moderate-to-severe active luminal Crohn's disease in patients who have previously failed anti-TNF therapy [weak recommendation, very low-quality evidence].

Ποιος παράγοντας για την μέτρια προς βαρεία νόσο Crohn; Ustekinumab > Vedolizumab σε *anti-TNF* ανθεκτικούς ασθενείς

TABLE 2 Effectiveness of vedolizumab and ustekinumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-TNF: qualitative criteria in the weighted cohort

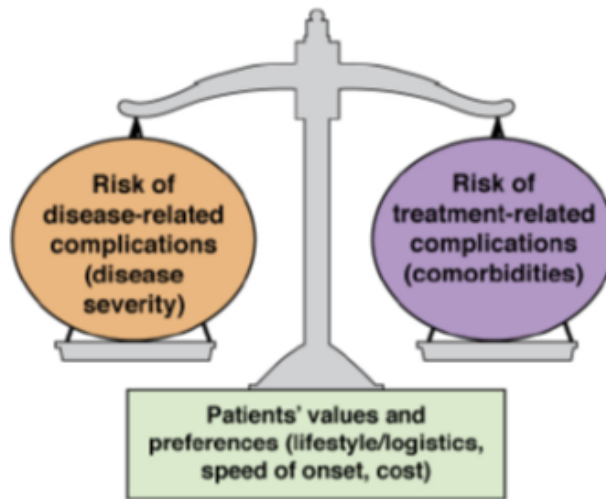
	Weighted cohort							
	Intention-to-treat				Per-protocol			
	Vedolizumab	Ustekinumab	Model ^a		Vedolizumab	Ustekinumab	Model ^a	
	N (%)	N (%)	OR (95% CI) ^b	P	N (%)	N (%)	OR (95% CI) ^b	P
Clinical remission								
W14	61 (46.1)	45 (42.3)	0.86 (0.49-1.50)	0.59	61 (47.8)	45 (47.1)	0.97 (0.54-1.75)	0.92
W48	51 (38.3)	58 (54.4)	1.92 (1.09-3.39)	0.03	51 (38.3)	58 (54.8)	1.95 (1.10-3.45)	0.02
Steroid-free clinical remission								
W14	45 (34.4)	41 (38.2)	1.18 (0.67-2.09)	0.57	45 (35.7)	41 (42.6)	1.34 (0.74-2.42)	0.34
W48	45 (34.0)	48 (44.7)	1.57 (0.88-2.79)	0.13	45 (34.0)	48 (45.1)	1.59 (0.89-2.83)	0.12
Persistence of treatment W48	66 (49.7)	76 (71.5)	2.54 (1.40-4.62)	<0.01	66 (49.7)	76 (71.5)	2.54 (1.40-4.62)	<0.01
CRP <5								
W14	39 (29.6)	25 (23.7)	0.74 (0.39-1.41)	0.36	38 (31.5)	25 (36.4)	1.25 (0.62-2.50)	0.54
W48	29 (22.0)	31 (28.9)	1.44 (0.77-2.70)	0.25	30 (23.1)	31 (36.2)	1.89 (0.99-3.59)	0.05
Sustained steroid-free clinical remission	23 (17.2)	29 (27.4)	1.81 (0.92-3.57)	0.09	23 (17.6)	30 (29.8)	1.98 (1.00-3.93)	0.05
CD-related surgery W48	14 (10.6)	10 (9.5)	0.89 (0.34-2.34)	0.81	14 (10.6)	10 (9.5)	0.89 (0.34-2.34)	0.81
Hospitalisation W48	42 (32.1)	26 (24.1)	0.67 (0.36-1.25)	0.21	42 (32.1)	26 (24.1)	0.67 (0.36-1.25)	0.21
Dose optimisation W48	71 (53.5)	32 (30.1)	0.37 (0.21-0.67)	<0.01	71 (53.5)	32 (30.1)	0.37 (0.21-0.67)	<0.01

Κίνδυνος επιπλοκών από την νόσο;

Severe disease (Table 1)
High structural damage
High inflammatory burden
Significant impact on quality of life

First-line therapy:
Infliximab or Adalimumab (for most patients), in combination with thiopurines or methotrexate
• Higher inflammatory burden, higher disease severity, perianal disease, severe extra-intestinal manifestations, obese: Infliximab > Adalimumab Combination therapy >> monotherapy
• Significant comorbidities or contraindications to TNF α antagonists: Ustekinumab monotherapy

Second-line therapy (in patients with prior exposure to infliximab or adalimumab):
Ustekinumab (for most patients), in combination with thiopurines or methotrexate
• 2 nd TNF α antagonist (may consider for patients with loss of response due to immunogenicity to first TNF α antagonist, or intolerance)



Κίνδυνος επιπλοκών από την θεραπεία;

Risk averse
Prior serious infections
Prior malignancy
Advanced age, multiple comorbidities

Moderate disease severity
First-line therapy: Vedolizumab monotherapy
Second-line therapy: Ustekinumab monotherapy

Higher disease severity
First-line therapy: Ustekinumab monotherapy
Second-line therapy: Infliximab or adalimumab monotherapy (or) Vedolizumab in combination with thiopurines or methotrexate

Anti-TNF

VEDO

UST

UST

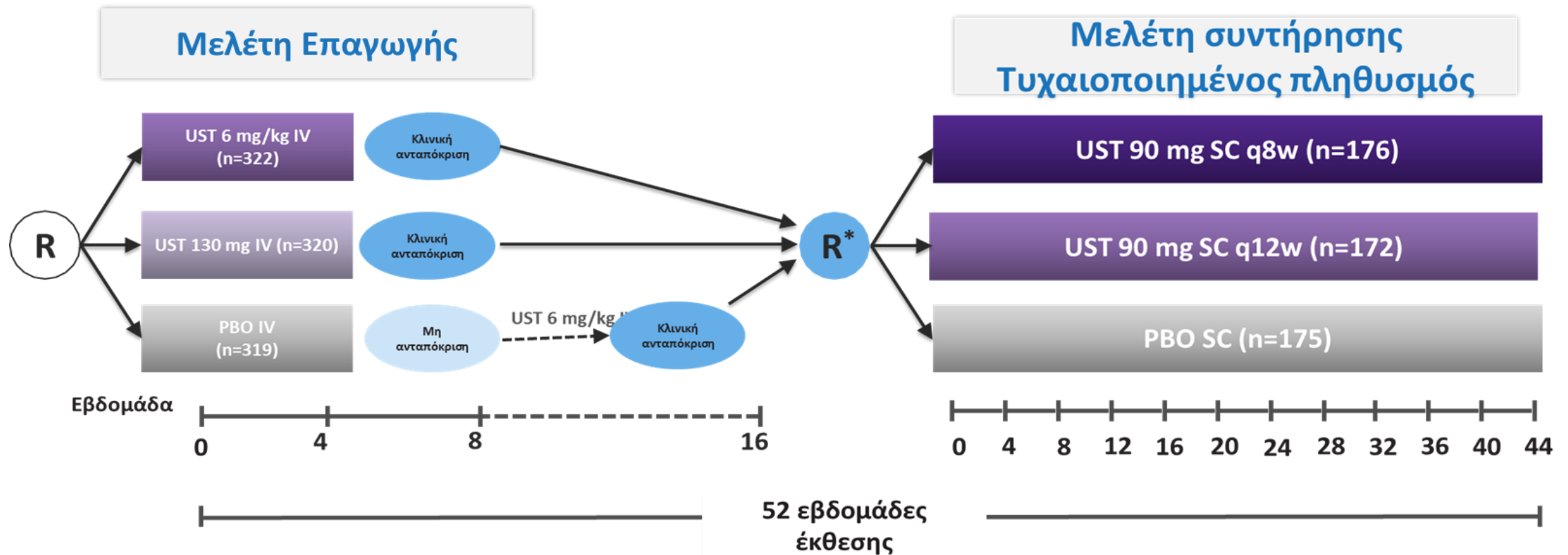
Anti-TNF

UST

UST

Ustekinumab στην ελκώδη κολίτιδα

Το κλινικό πρόγραμμα UNIFI για την αποτελεσματικότητα του ustekinumab στην ελκώδη κολίτιδα

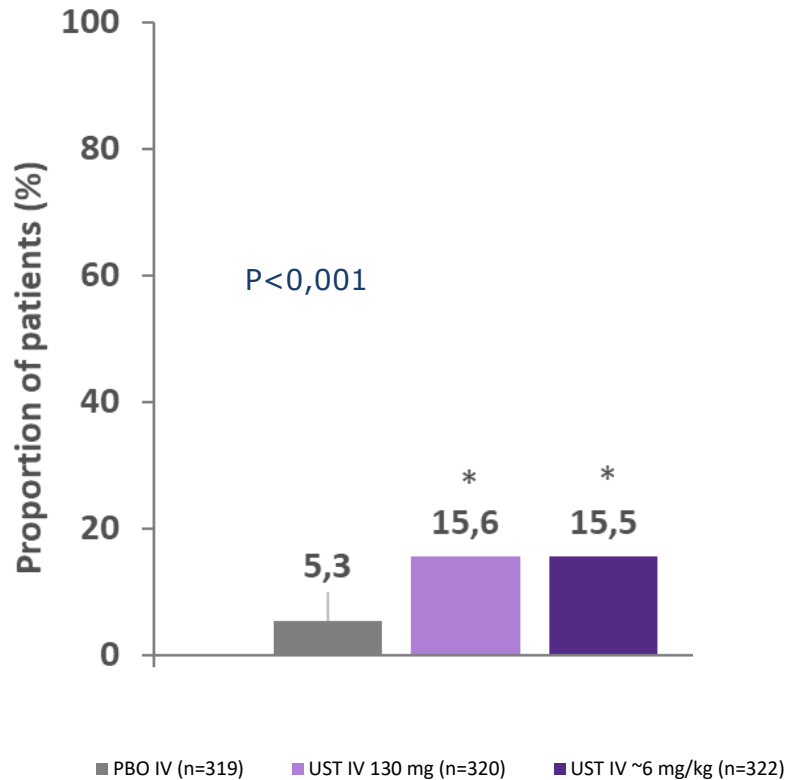


Ανταπόκριση εβδ. 16 : 135/233

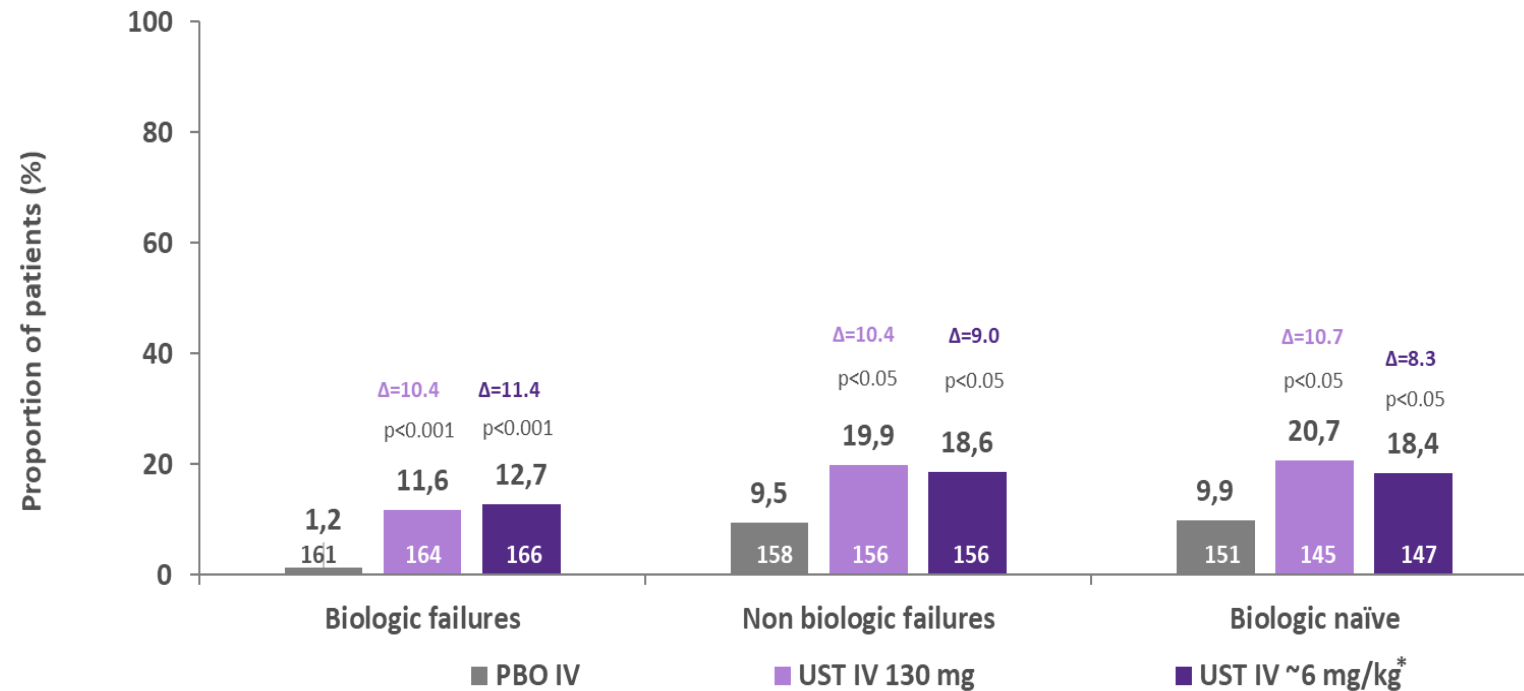
Μέση τιμή calpro ~ 1500
Προηγούμενη θεραπεία με αντί-TNF/VEDO: ~ 50%

Η κλινική ύφεση την εβδομάδα 8 επιτεύχθηκε σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab

Σύνολο των ασθενών



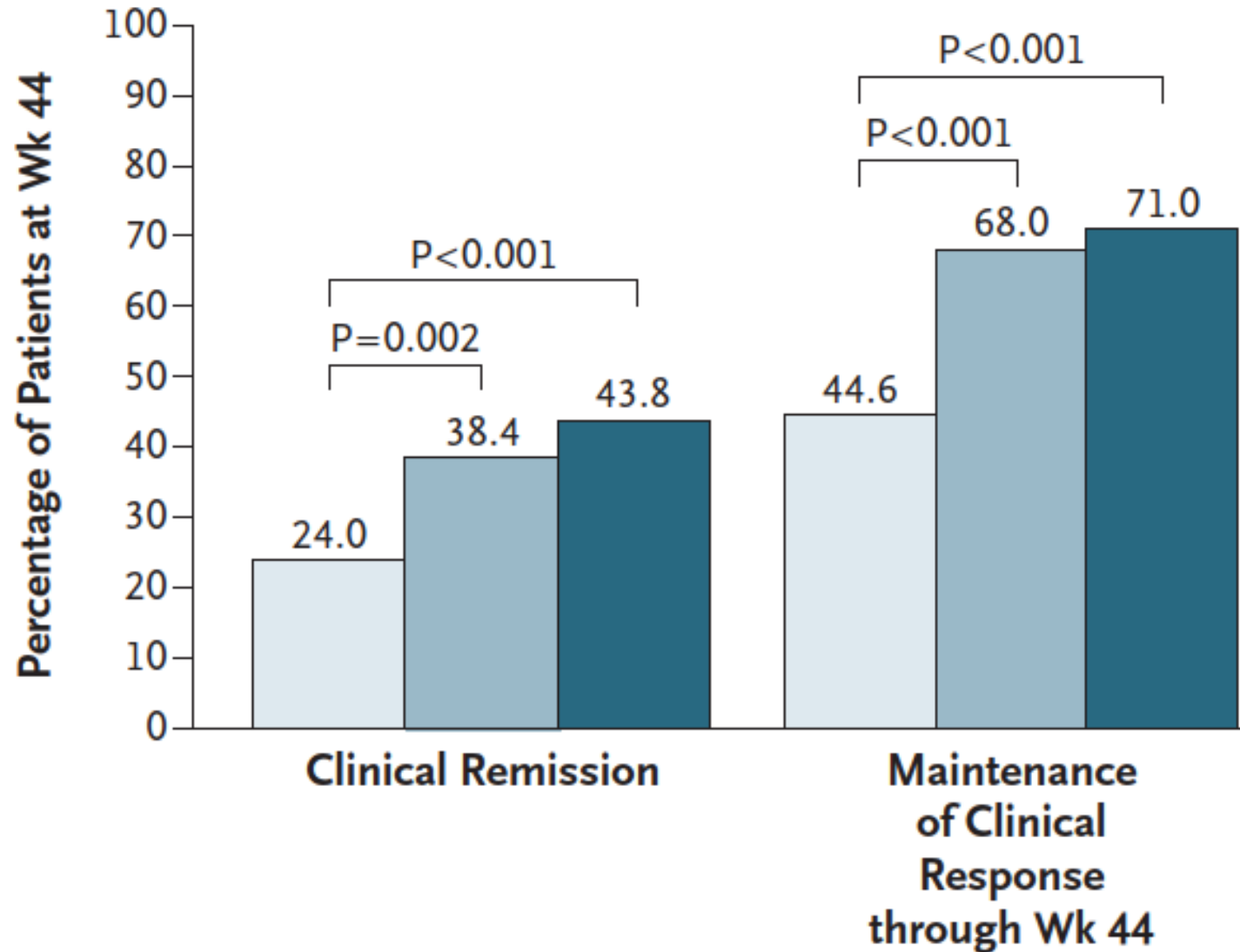
Με βάση προηγούμενη αποτυχία βιολογικών



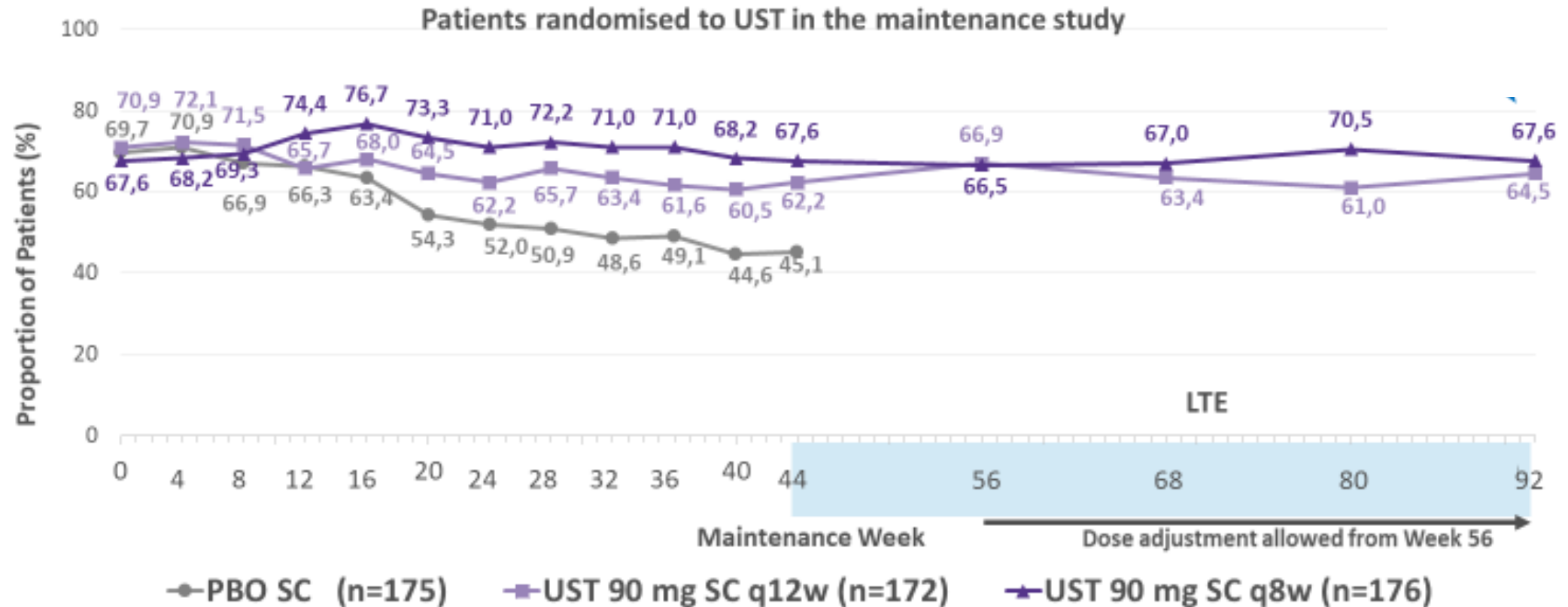
Κλινική Ύφεση:

Μαγο βαθμολογία ≤ 2 βαθμών,
καμία υποβαθμολογία > 1

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς διατηρούν την ανταπόκριση στο ustekinumab την εβδομάδα 44

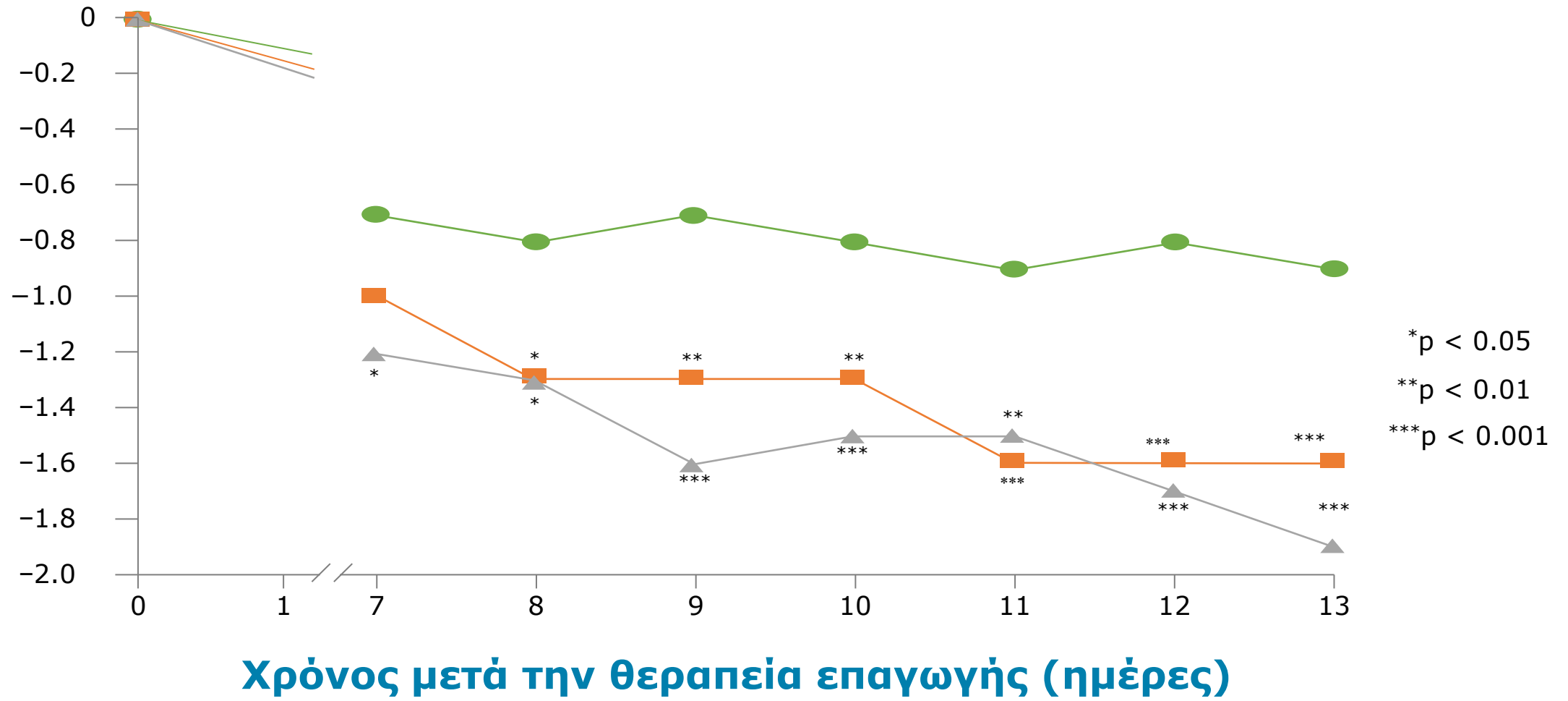


Τα 2/3 περίπου των ασθενών διατηρούν την κλινική ύφεση που επιτεύχθηκε με το ustekinumab στην 2ετία



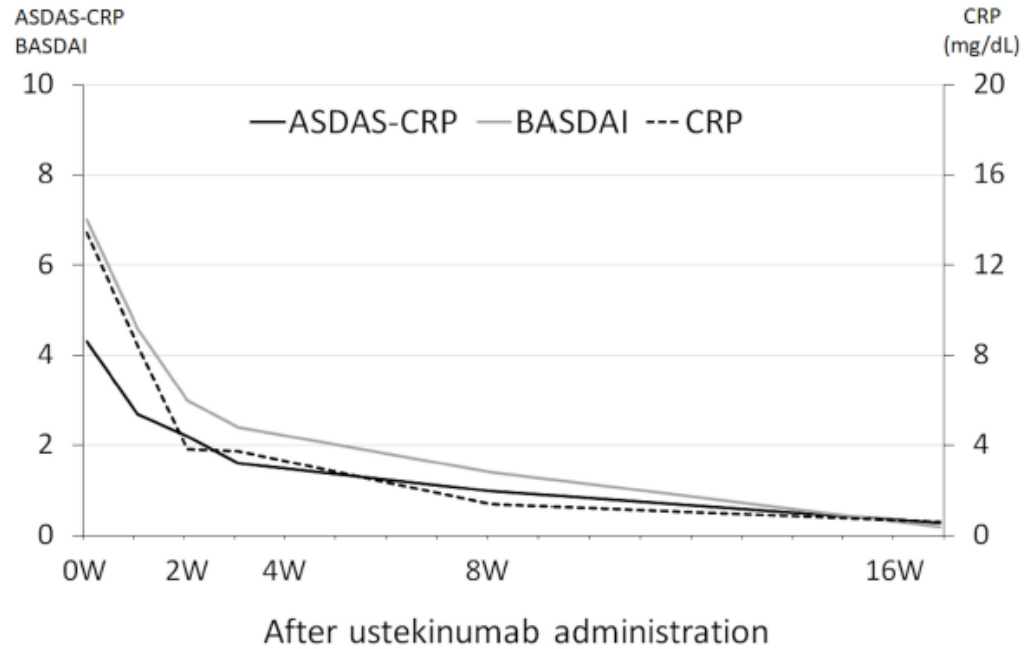
Η συχνότητα των κενώσεων βελτιώνεται άμεσα μετά την έναρξη θεραπείας με ustekinumab

Ταχεία δράση



Το Ustekinumab και οι αρθρώσεις

Το Ustekinumab και οι αρθρώσεις



Matsumoto, Biologics 2018
Matsumoto, Open access rheumatology 2020
Lieverinckx, JCC 2019

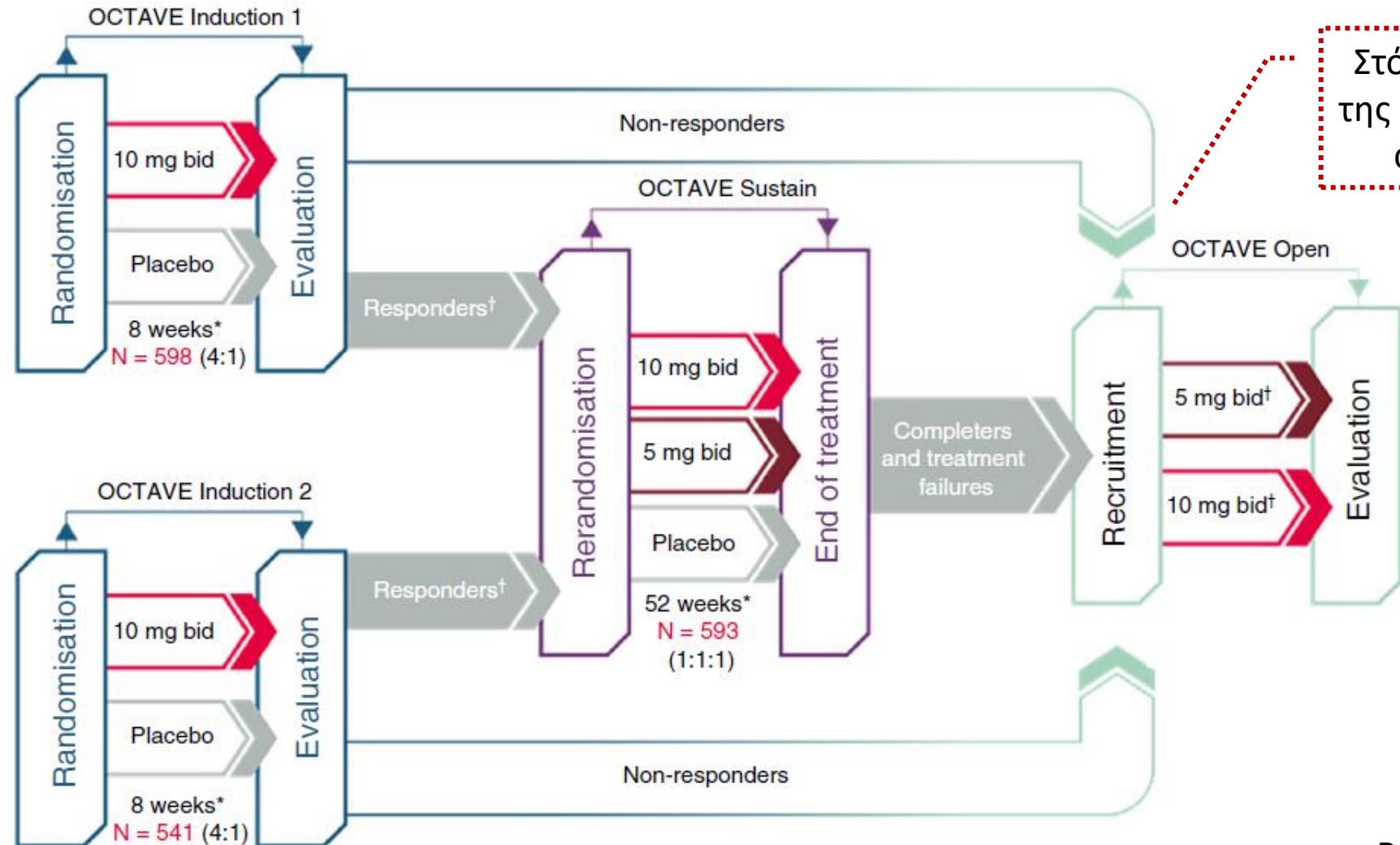
Ο ρόλος των εξωεντερικών εκδηλώσεων στην απόφαση για τον κατάλληλο παράγοντα για την θεραπεία της νόσου Crohn

	Anti-TNF	Anti-integrin	Ustekinumab
Luminal CD	✓	✓	✓
Patient profile	▪ EIM ▪ ≥ 2 IMIDs ▪ Children	▪ Serious infection ▪ Elderly	▪ EIM ▪ ≥ 2 IMIDs ▪ Anti-TNF-induced psoriaform lesions ▪ Children †
Perianal fistulizing CD	Infliximab		
Postoperative prophylaxis ‡	✓		

Tofacitinib

Ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών για την αποτελεσματικότητα της τοφασιτίνιμπης στην ελκώδη κολίτιδα

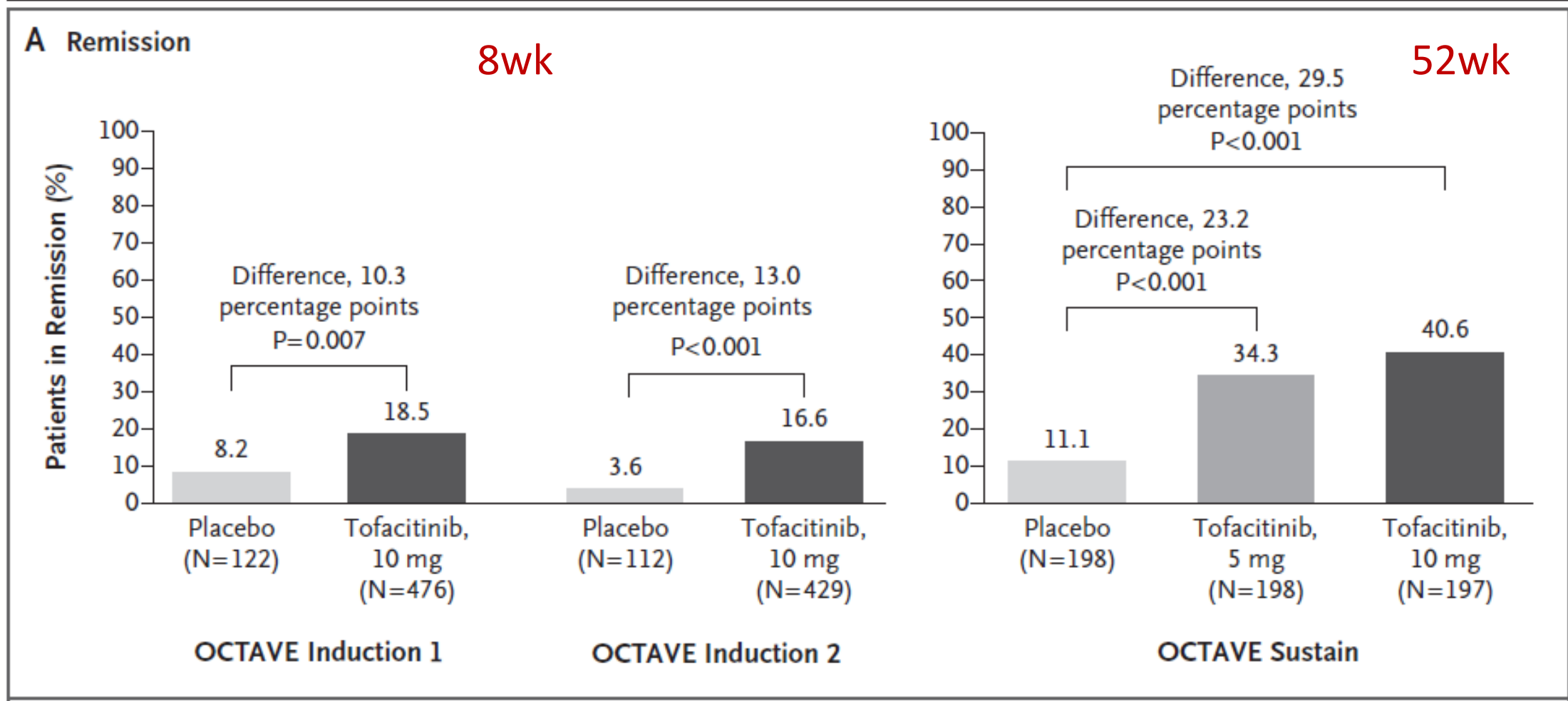
- Μέση διάρκεια νόσου 8 έτη
- 51% εκτεταμένη
- Μέσο Mayo score 9
- 46% υπό κορτικοειδή
- 52% αποτυχία αντί-TNF



Στόχος η μελέτη της μακροχρόνιας ασφάλειας

Η τοφασιτινίμπη ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

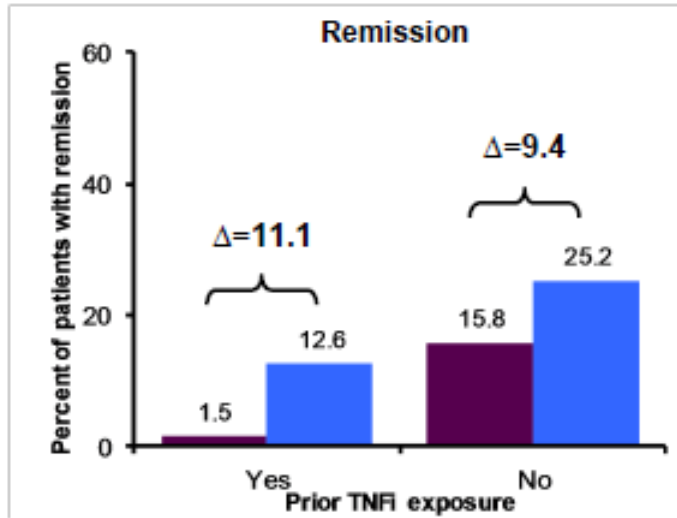
Ύφεση: total Mayo ≤ 2 και κανένα sub score >1 , *sub score για το αίμα=0*



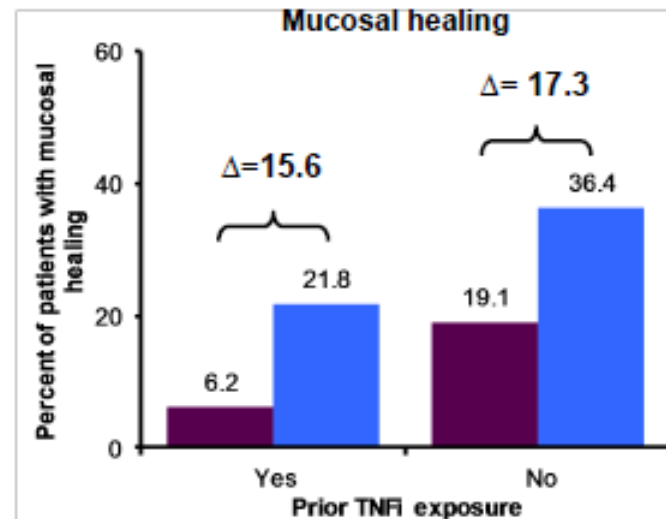
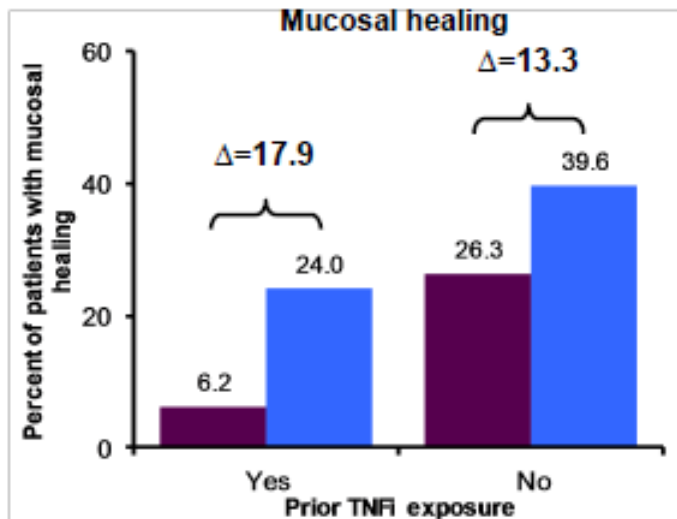
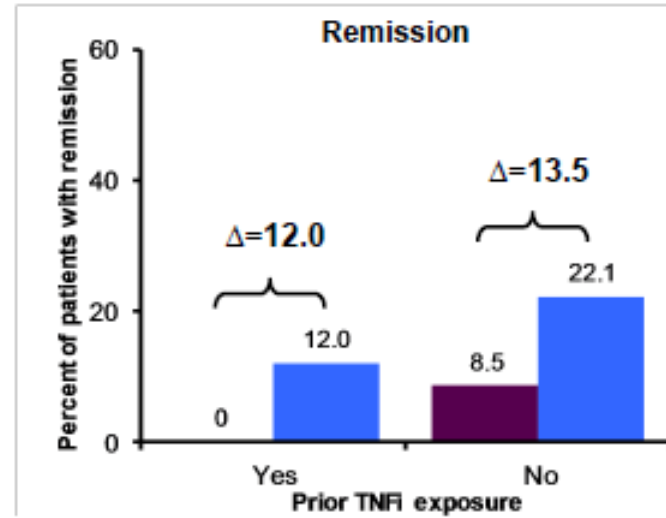
Η επαγωγή ύφεσης με την τοφαστινίμπη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ασθενών με ή χωρίς αποτυχία σε αντί-TNF παράγοντες

52%
αποτυχία
αντί-TNF

OCTAVE Induction 1



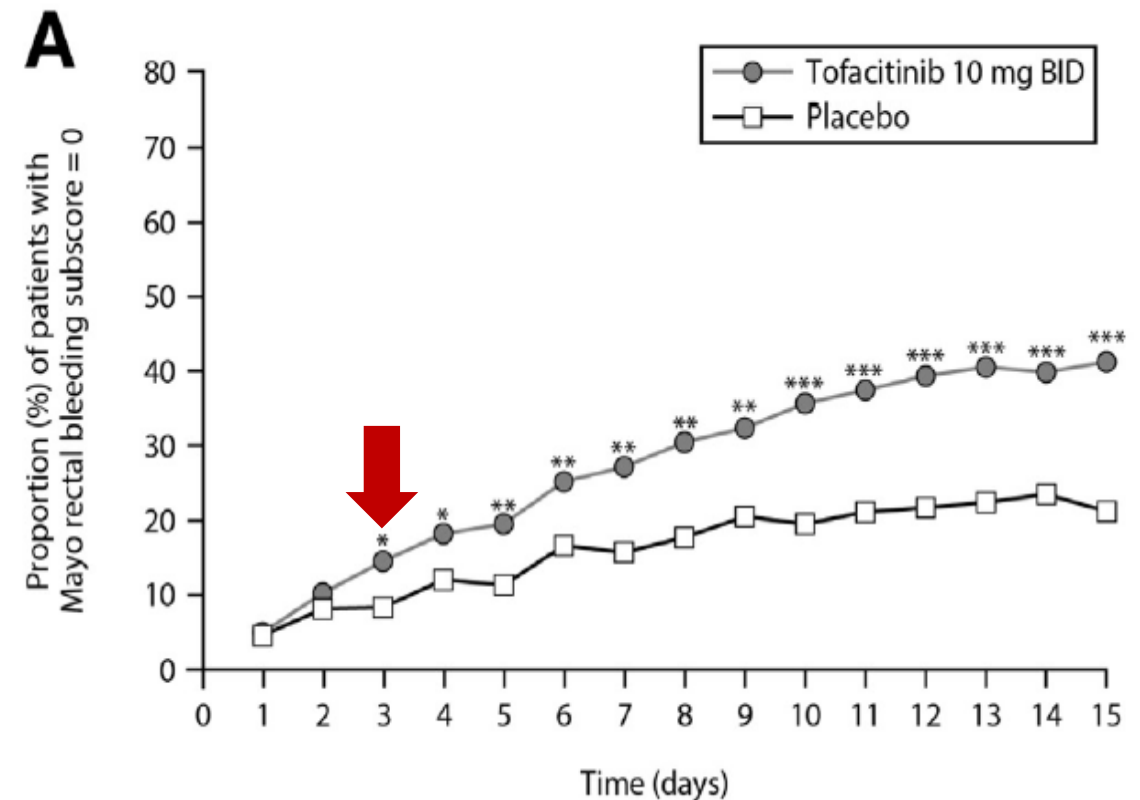
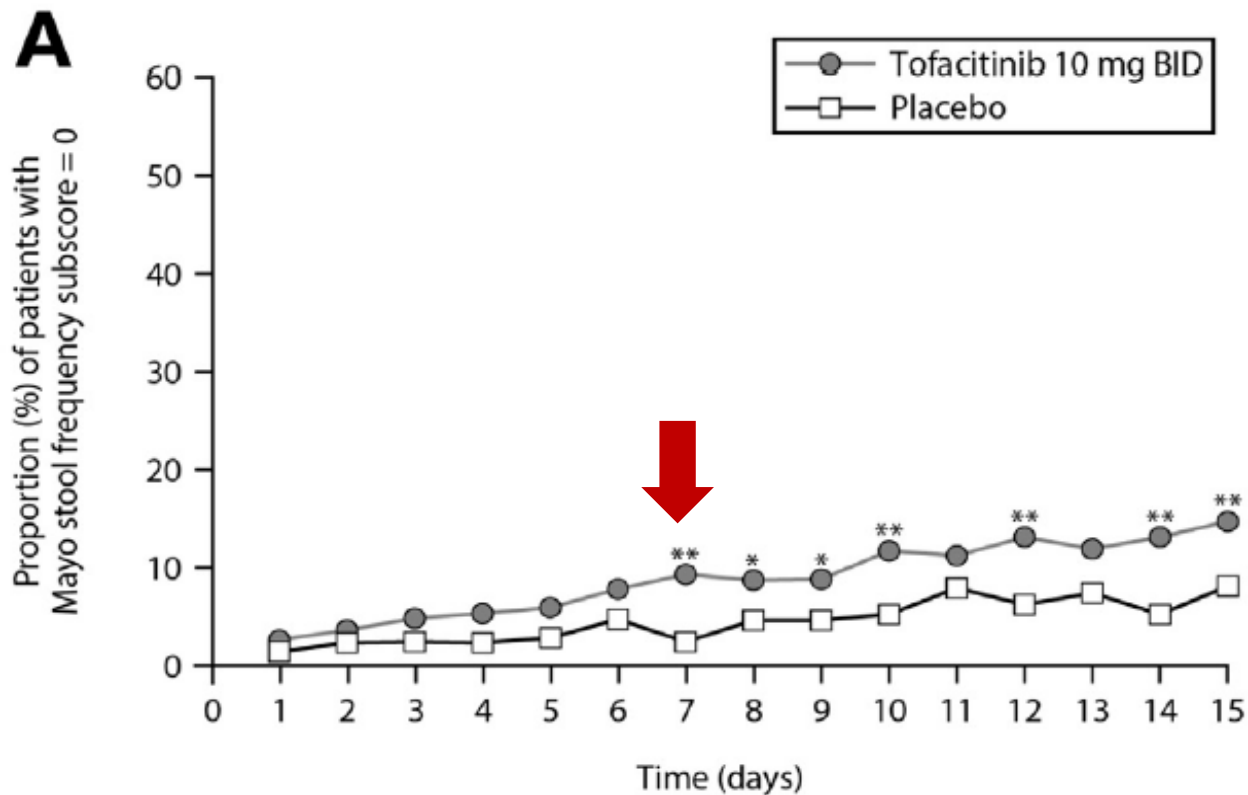
OCTAVE Induction 2



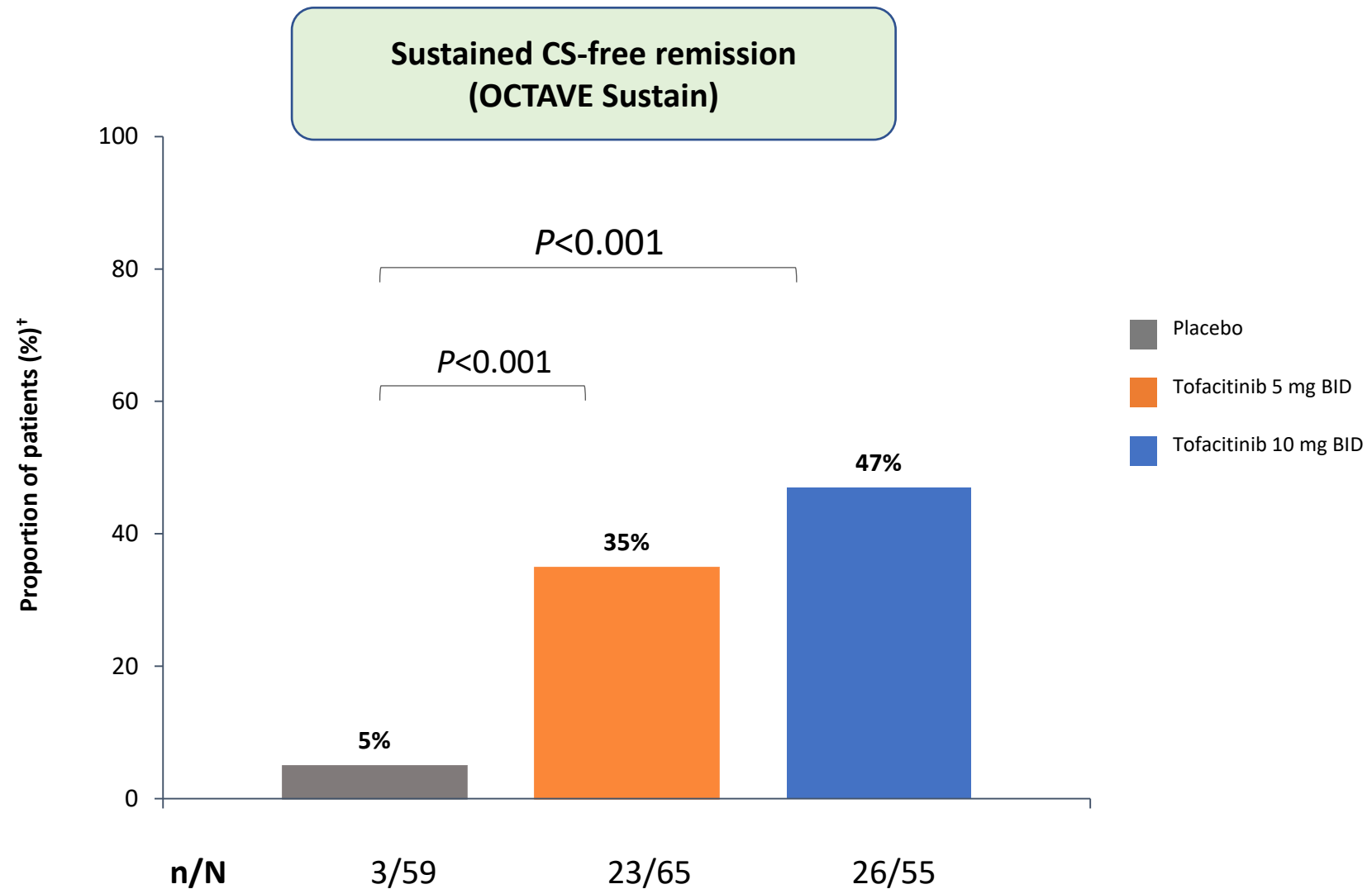
■ Placebo ■ Tofacitinib 10 mg BID

Η βελτίωση στην συχνότητα των κενώσεων και την απώλεια αίματος με την τοφασιτινίμπη είναι ταχεία και σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

Ταχεία δράση



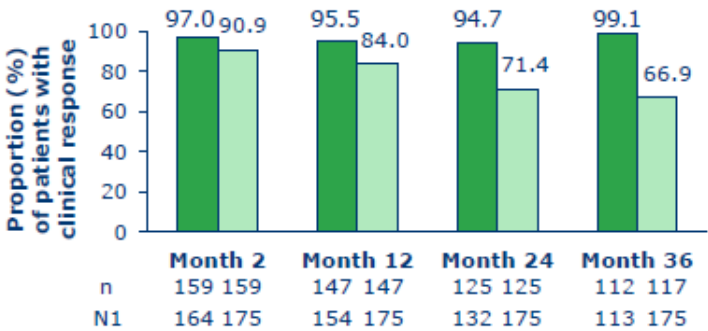
OCTAVE Sustain : Η διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοειδή την εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά πιθανότερη για όσους ασθενείς έλαβαν τοφασιτινίμπη



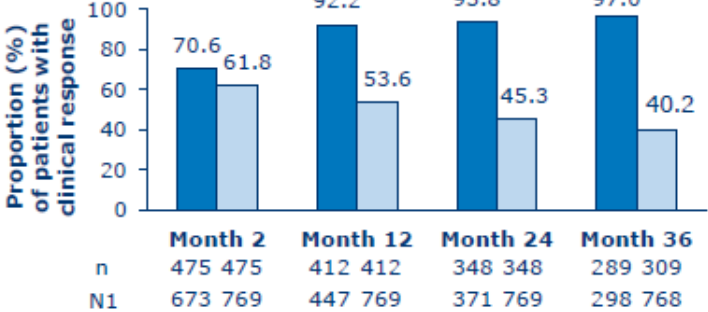
Σε βάθος χρόνου η τοφασιτινίμπη διατηρεί το καλό της αποτέλεσμα (OLE: 5,9 έτη)

Κλινική ανταπόκριση

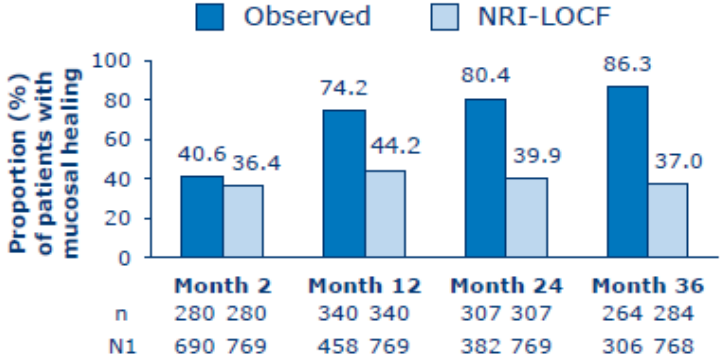
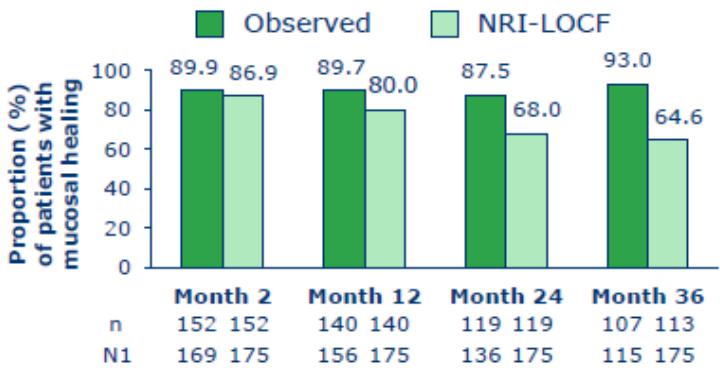
Tofacitinib 5 mg BID



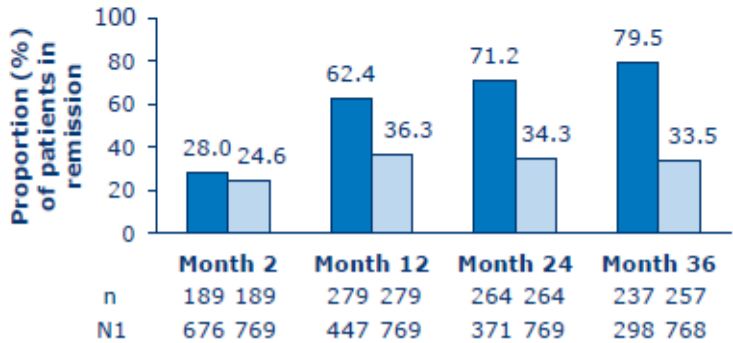
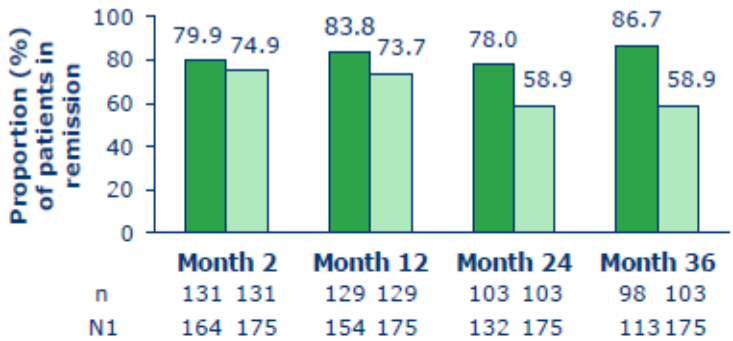
Tofacitinib 10 mg BID



Βλεννογονική επούλωση



Κλινική ύφεση



Tofacitinib και αρθρώσεις

Μη αντί-TNF παράγοντες και αρθροπάθεια στις ΙΦΝΕ

Υπάρχουν άλλες επιλογές, εκτός από τους αντί-TNF, στην αξονική αρθροπάθεια;

Are there other therapeutic options in AxSpA and IBD? (gastro- and rheuma- perspective)

• Oral Kinase inhibitors

ΙΣΩΣ

- ✓ **Tofacitinib** (approved for UC and also psoriatic arthritis/rheumatoid arthritis)
 - A phase II, 12 week, RCT showed clinical and radiological improvement over placebo in radiographic AxSpA (AS)
 - Awaiting results of the phase III study/ **Safety concerns?**

*Van der Heijde D, et al, Ann Rheum Dis 2017
Maksymowych WP et al, Rheumatology 2018*

• Anti-IL12/23

ΜΑΛΛΟΝ
ΟΧΙ

- ✓ **Ustekinumab** (approved for CD and psoriatic arthritis)
 - In 3 recent phase III, RCTs of patients with AxSpA (anti-TNF naïve and –IR)
no difference over placebo was noted

Deodhar A et al, Arthritis Rheumatol. 2019

• Anti-Integrins

ΟΧΙ

- ✓ **Vedolizumab** (approved for UC/CD)
 - Case-series showing either **no benefit** or **worsening** or *de novo* AxSpA in IBD patients

*Paccou J et al, Joint Bone Spine 2019 (n=14)
Dubash S et al. Rheumatology (Oxford). 2019 (n=11)
Varkas G et al. Ann Rheum Dis 2017 (n=5)
Wendling D et al. Joint Bone Spine 2017 (n=4)*

September 13-14, 2019, Brussels

Υπάρχουν άλλες επιλογές, εκτός από τους αντί-TNF, στην αξονική αρθροπάθεια;

Available therapies in AxSpA and IBD
(gastro- and rheuma- perspective)



~~NSAIDs~~

Non-Biologic agents

Biologic agents

~~Conventional synthetic~~

Sulfasalazine
Mesalazine
Methotrexate
Azathioprine

Targeted synthetic

Tofacitinib*

Anti-TNFs

~~Anti-IL17~~

Secukinumab
Ixekizumab***

~~Anti-IL12/23~~

Ustekinumab* **

~~Anti-integrin~~

Vedolizumab

±
Corticosteroids
(systemic/local)



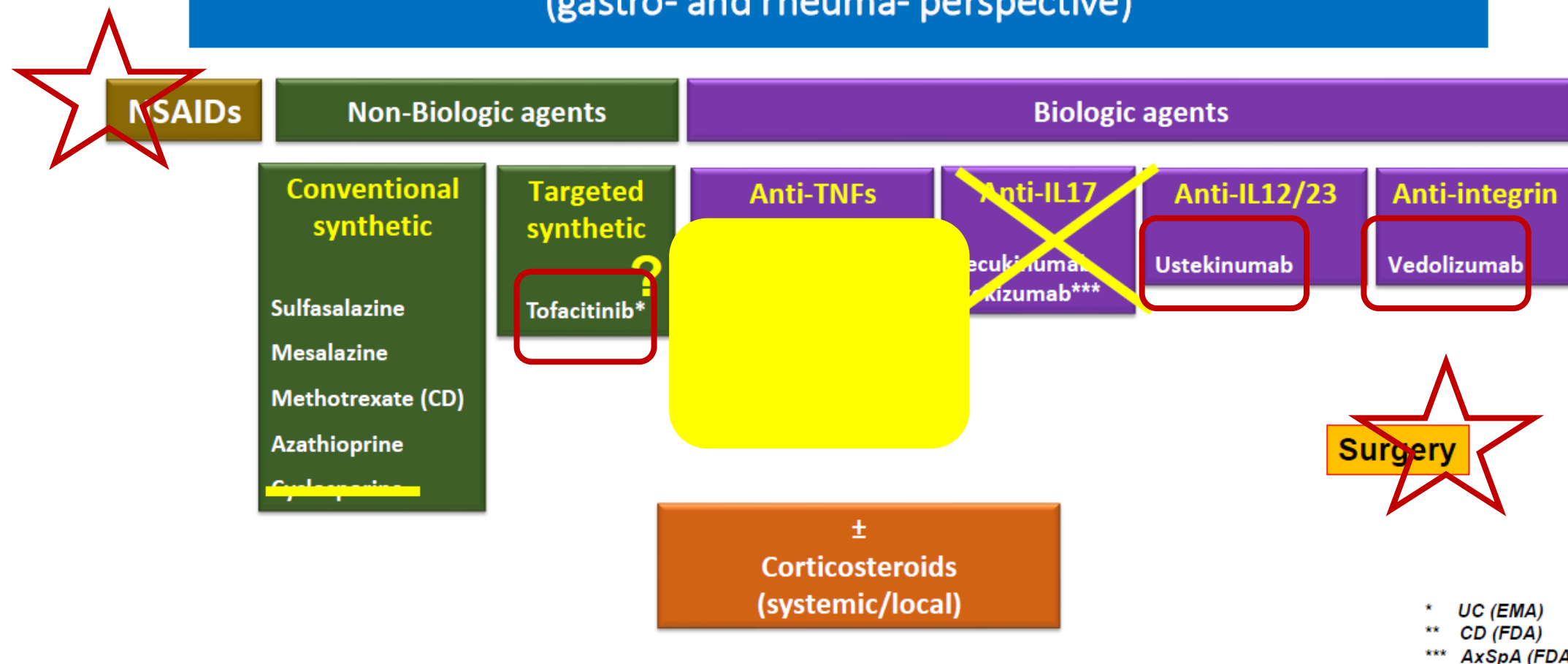
~~Surgery~~

* UC (EMA)
** CD (FDA)
*** AxSpA (FDA)
**** CD (EMA)

Υπάρχουν άλλες επιλογές, εκτός από τους αντί-TNF, στην περιφερική αρθροπάθεια;

Αν η ΙΦΝΕ είναι ενεργός, ο βασικός στόχος είναι η ύφεση της εντερικής νόσου

Available therapies in peripheral SpA and IBD (gastro- and rheuma- perspective)



De novo arthralgias in IBD patients on biologics

- During **anti-TNF** therapy
 - Shortly after IFX infusion (ADA-related?)
 - Before the next IFX infusion (IBD-related?)
 - Persistent (paradoxical inflammation?)
- During **vedolizumab** therapy
 - characteristic: the incidence is higher
 - in Crohn's disease vs Ulcerative colitis
 - in prior anti-TNF failures
 - If used as 1st course biologic vs 1st course anti-TNF
 - ? in pre-existing AxSpA
- During **ustekinumab** therapy
 - Similar to anti-TNFs and VDZ

Dubinsky M, et al, IBD 2018

Chateau T, et al, JCC 2019

Feagan BG, et al JCC 2019

Paccou J et al, Joint Bone Spine 2019

Dubash S et al. Rheumatology (Oxford). 2019

Tadbiri S et al Aliment Pharmacol Ther. 2018

Varkas G et al. Ann Rheum Dis 2017

Wendling D et al. Joint Bone Spine 2017

Orlando A, et al. Ann Rheum Dis 2017

Ο συνδυασμός των βιολογικών με μικρά μόρια (αζαθειοπρίνη, τοφασιτινίμπη) αλλά και βιολογικών με βιολογικά: έχουμε λόγους να φοβόμαστε;

Table 1. Published reports on combination biologic therapy in inflammatory bowel disease patients.

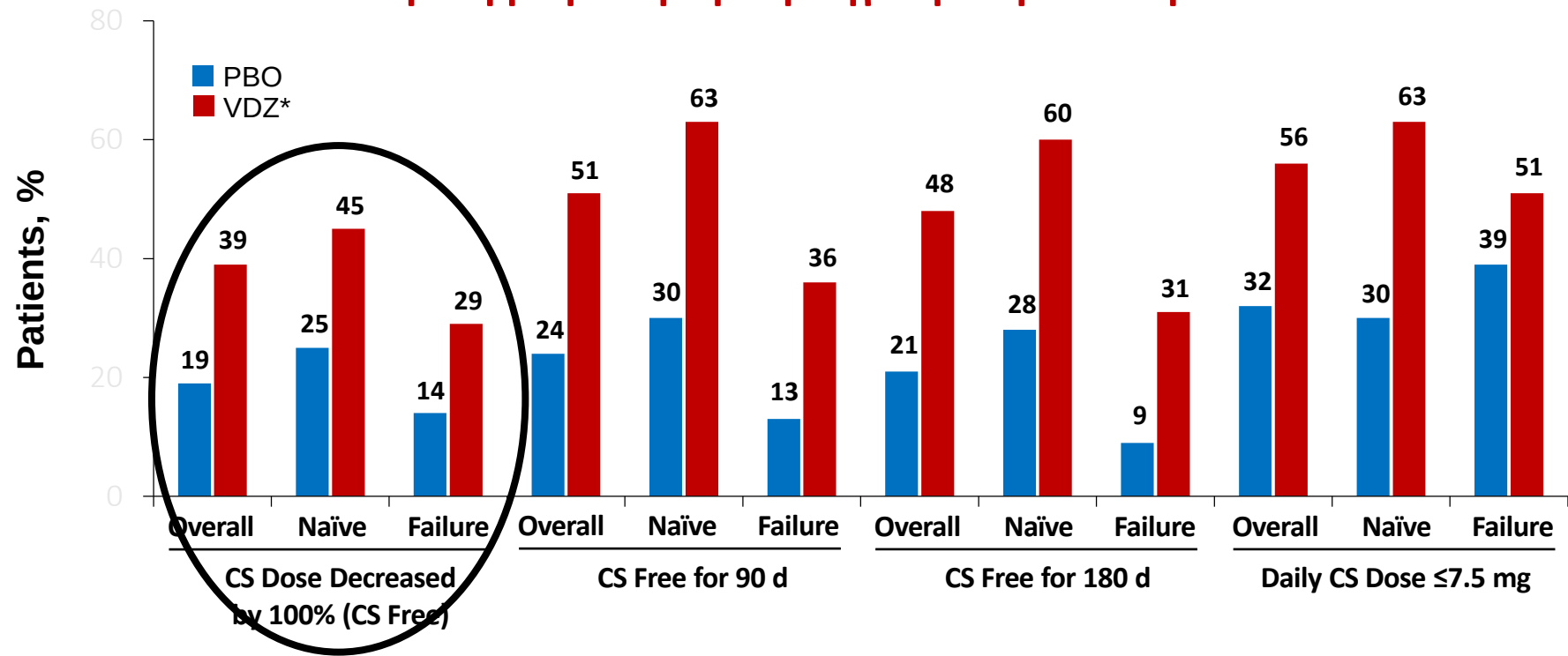
Reference	Year of publication	Study design	Disease type (n subjects)	Number of subjects	Biologics	Concomitant medications	Efficacy	Adverse Events (AE)	Follow-up period
Sands ³	2007	RCT	CD	79	IFX + Natalizumab or placebo	Permitted: oral 5-ASA, CS and ATB; IS (AZA, 6-MP, MTX)	Trend toward clinical improvement with combination (p=0.08)	No serious AE related to the drug, similar infectious rate between the 2 groups	10 weeks
Hirten ⁴	2015	Case report	CD	1	IFX + Vedolizumab (alternatively discontinued)	None	Improved luminal CD with Vedolizumab; improved erythema nodosum with IFX	None or 5-ASA	About 2 months
Yzet ⁵	2016	Case series	CD (2) or UC (1) + Paradoxical psoriasis under anti-TNF	3	IFX (2) or ADA (1) + Ustekinumab	None	None on cutaneous lesions; maintained intestinal remission	None	21 months (median)
Bethge ⁶	2017	Case report	Chronic refractory pouchitis + seronegative spondylarthritis	1	Etanercept + Vedolizumab	None	Improved pouchitis with Vedolizumab; Improved SpA with Etanercept	None	40 weeks
Roblin ⁷	2018	Case report	UC + HLA B27+ ankylosing spondylitis (AS)	1	Golimumab + Vedolizumab	None	Improved UC with Vedolizumab; Improved AS with Golimumab	None	1 year
Buer ⁸	2018	Case series	UC (6) or CD (4)	10	IFX (9) or ADA (1) + Vedolizumab	CS, IS (AZA, 6-MP, MTX)	8 patients stopped anti-TNF (all in clinical remission, respectively 6 and 5 in biochemical and endoscopic remission); 2 of the CD patients required combination to obtain remission	No more AEs than expected with anti-TNF-α alone; no serious AE	17 months (median), range 12-20 months

Back up

Περισσότεροι ασθενείς υπό vedolizumab διέκοψαν τα κορτικοειδή την εβδομάδα 52, σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο

GEMINI 1 (UC)

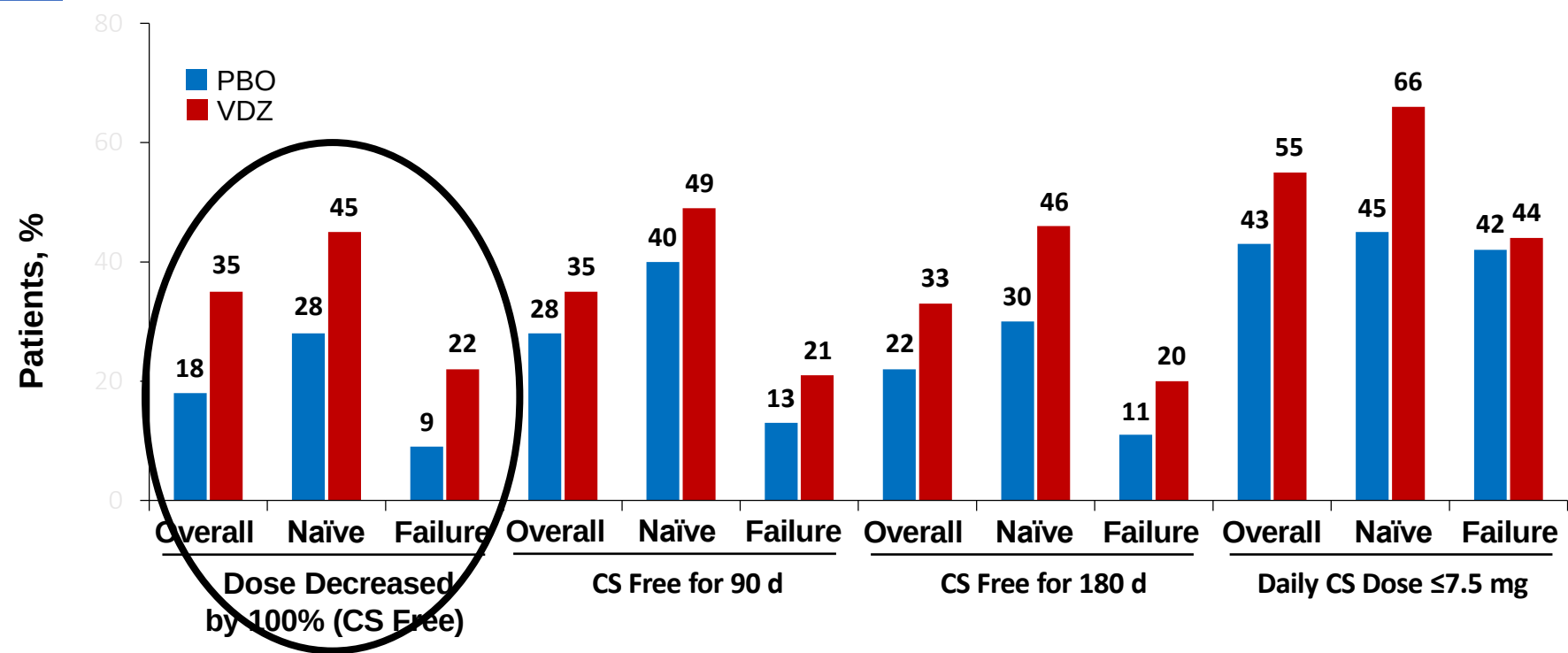
Διάκριση με βάση την προηγούμενη έκθεση σε αντί-TNF



- Median CS dose:
2.5 mg/day for VDZ-treated patients; 10.0 mg/day for PBO-treated patients

Περισσότεροι ασθενείς υπό vedolizumab διέκοψαν τα κορτικοειδή την εβδομάδα 52, σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο

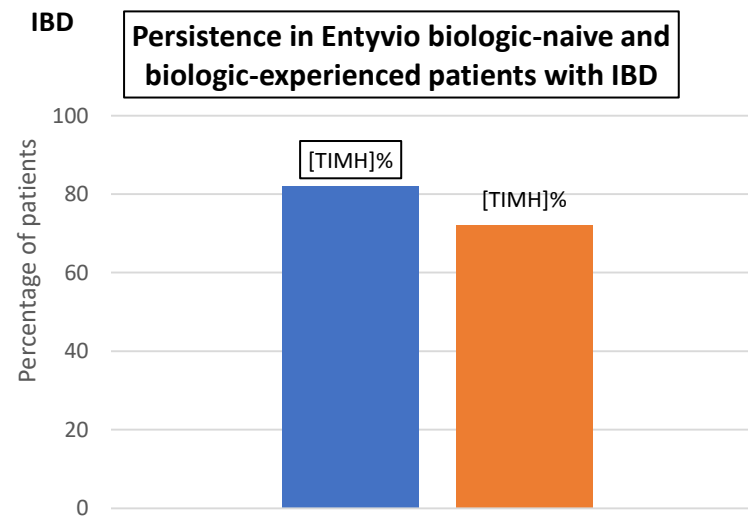
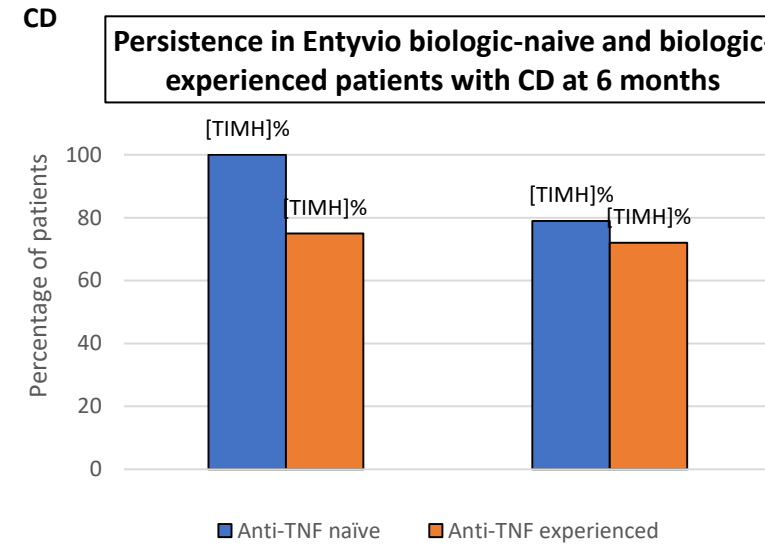
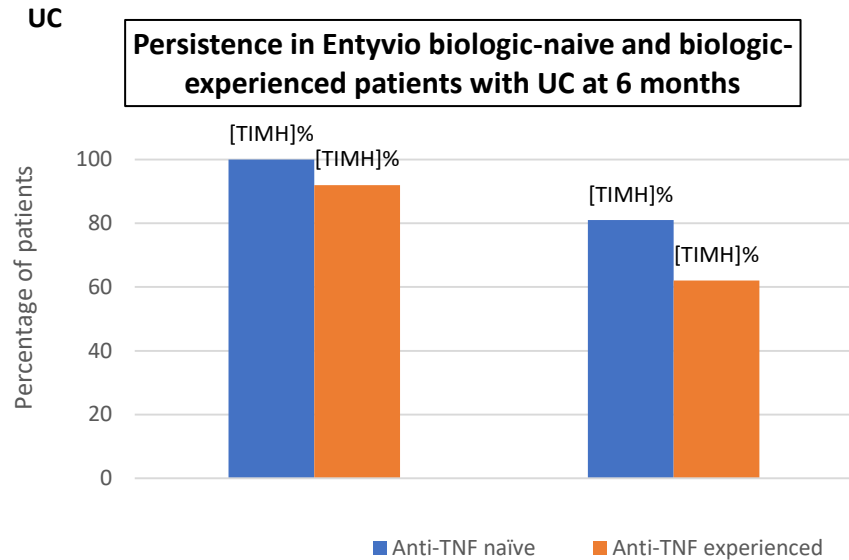
GEMINI 2 (CD)



- Median CS dose at week 52 in overall population:
5.0 mg/day for either group (VDZ or PBO);
in anti-TNF-naïve patients: 2.7 mg/day with VDZ vs 5.0 mg/day with PBO

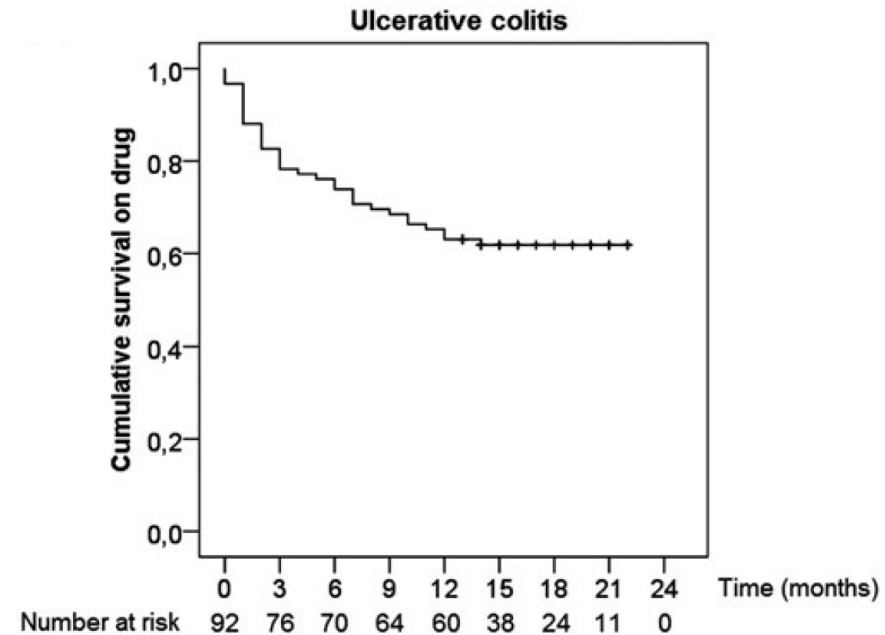
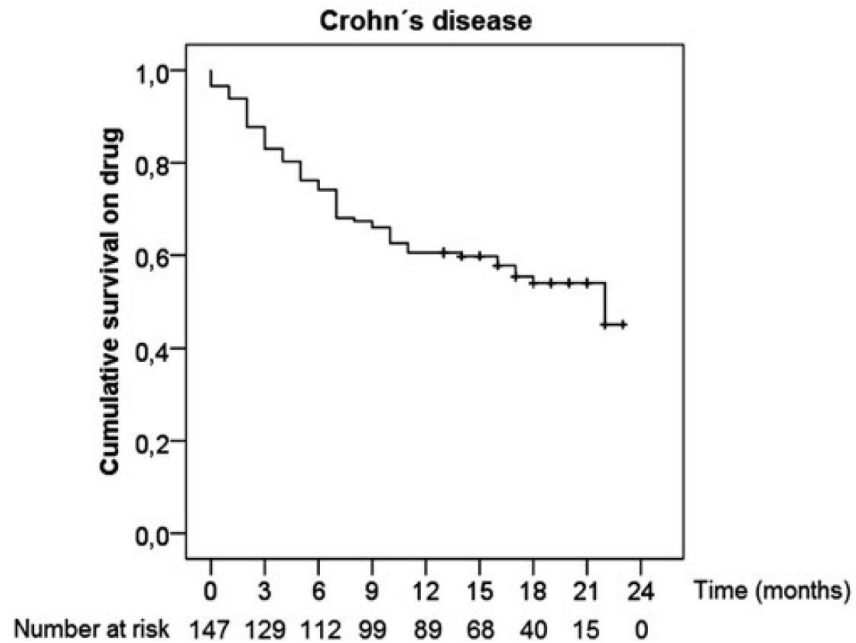
Η πιθανότητα παραμονής στην θεραπεία με vedolizumab αυξάνεται όταν δεν υπάρχει προηγούμενη έκθεση σε αντί-TNF παράγοντες

6 μήνες

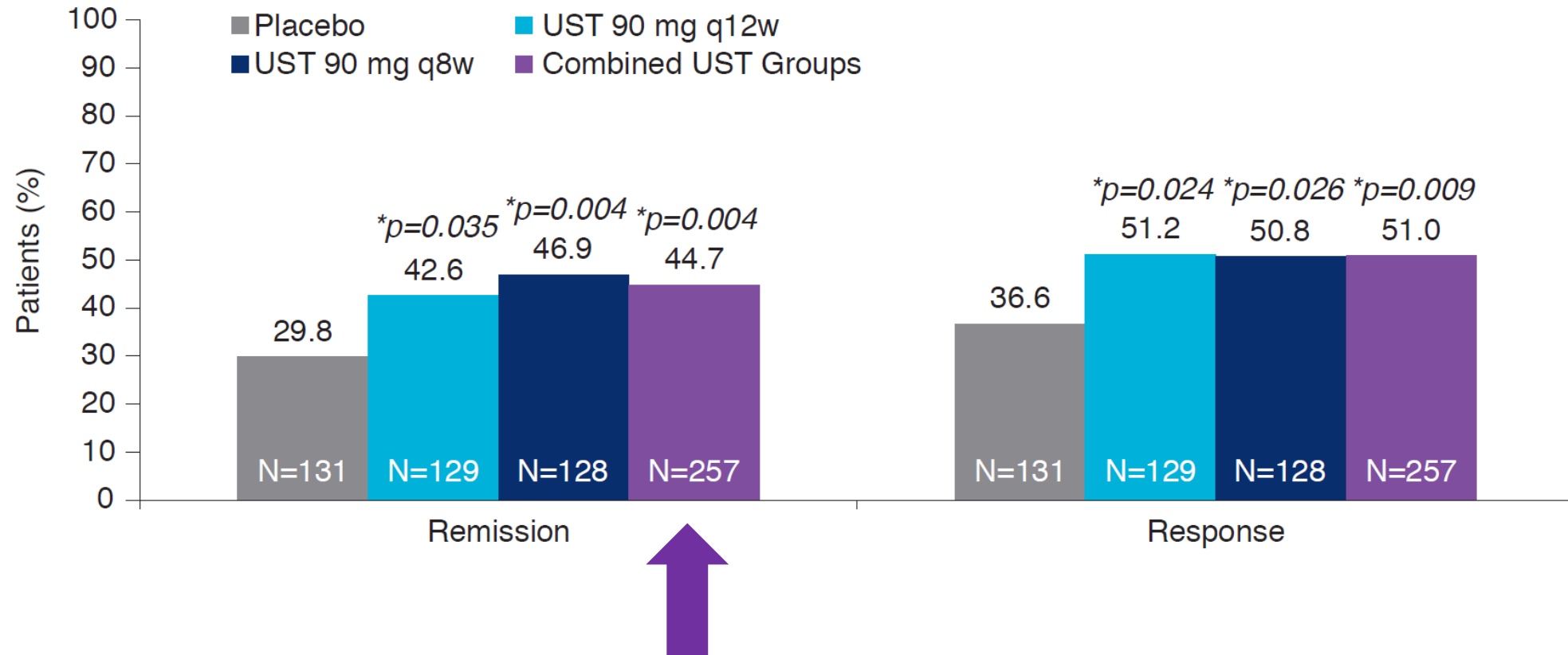


Περισσότεροι από 50% των ασθενών με νόσο Crohn και 60% με ελκώδη κολίτιδα παραμένουν σε θεραπεία με vedolizumab μετά από 18 μήνες

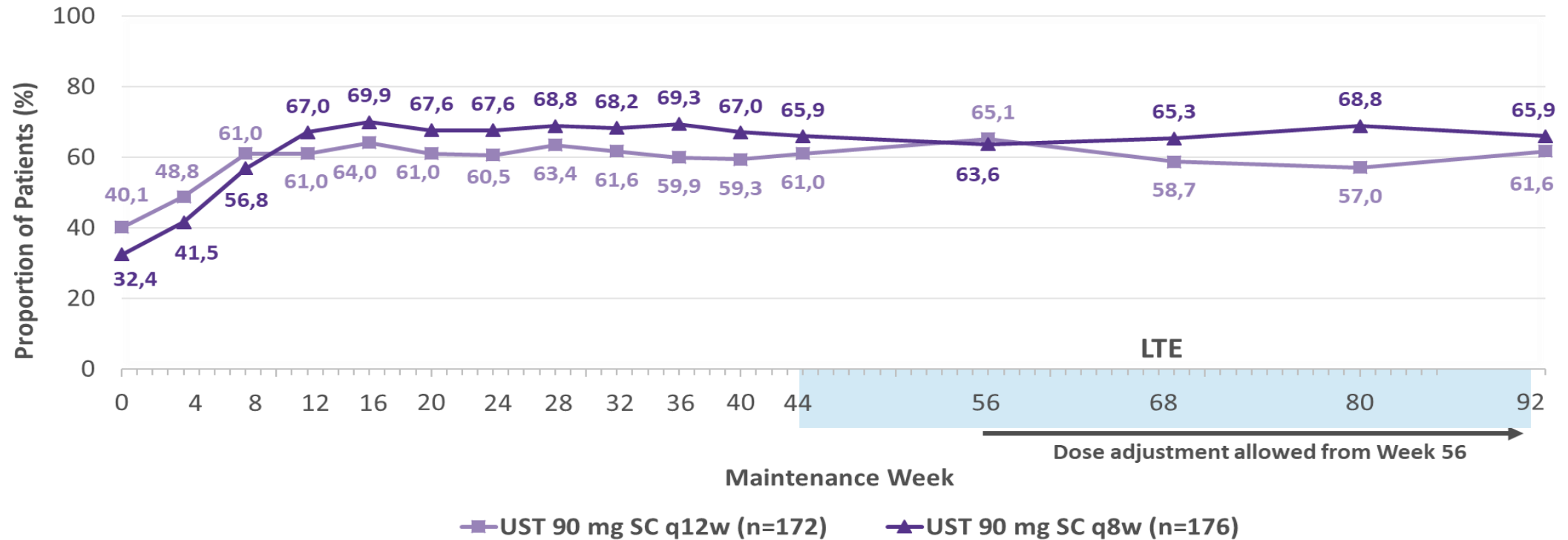
18 μήνες



Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο ήταν σε ύφεση χωρίς κορτικοειδή την εβδομάδα 44



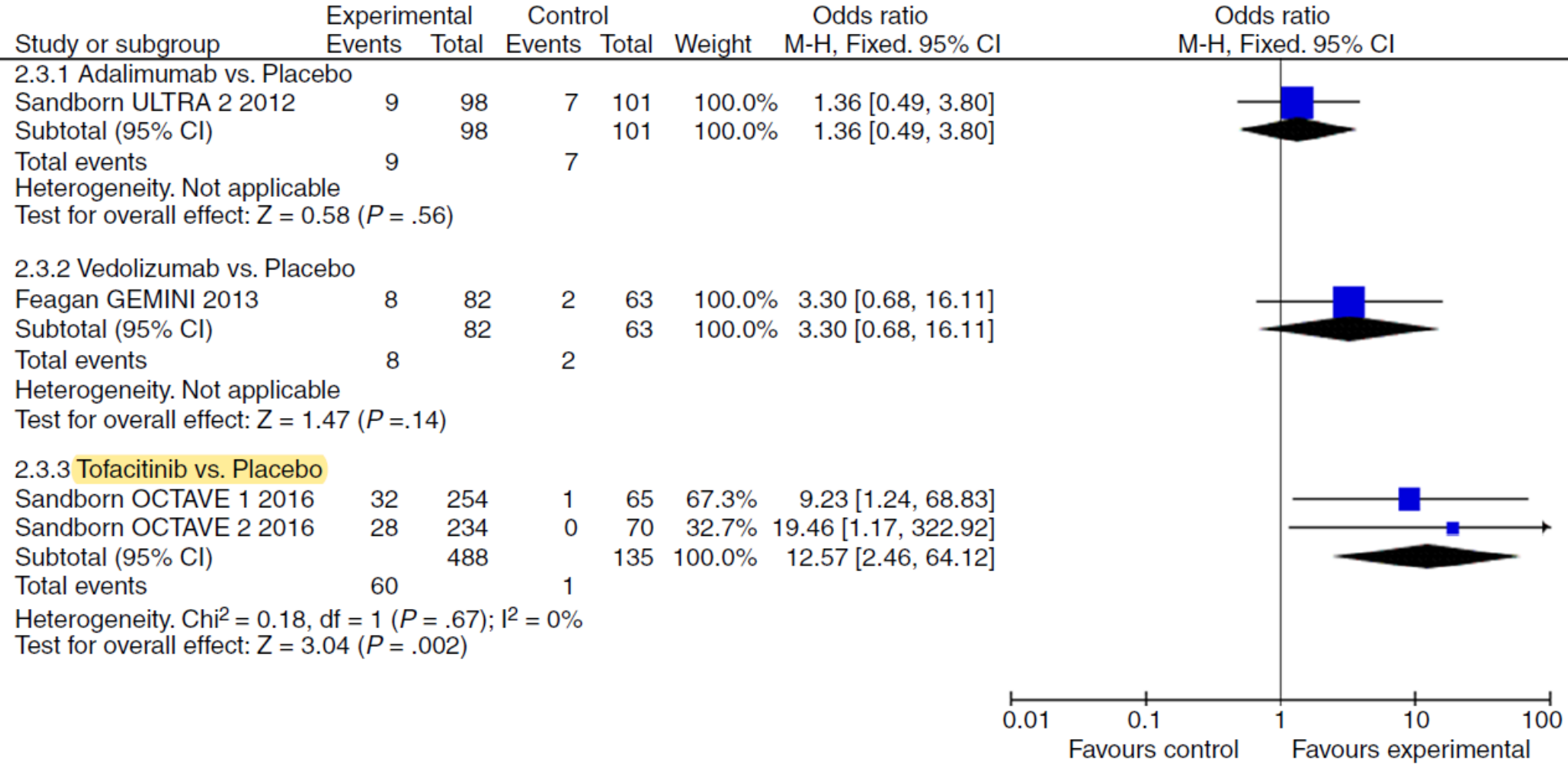
Τα 2/3 περίπου των ασθενών διατηρούν την κλινική ύφεση χωρίς κορτικοειδή, που επιτεύχθηκε με το ustekinumab στην 2ετία



Η αποτελεσματικότητα της τοφαστινίμπης ήταν συγκρίσιμη με αυτή των βιολογικών παραγόντων *σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε βιολογικά* (έμμεση σύγκριση)

A. Indirect effect estimates for induction of clinical response in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
2.01 (1.36–2.98)	ADA			
1.67 (1.08–2.59)	0.83 (0.55–1.26)	GLM		
1.47 (0.89–2.43)	0.73 (0.45–1.19)	0.88 (0.53–1.48)	TFB	
1.12 (0.57–2.22)	0.56 (0.29–1.09)	0.67 (0.34–1.35)	0.76 (0.37–1.60)	VDZ
B. Indirect effect estimates for induction of clinical remission in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
2.10 (1.21–3.64)	ADA			
1.43 (0.76–2.71)	0.68 (0.36–1.31)	GLM		
1.63 (0.83–3.23)	0.78 (0.39–1.55)	1.14 (0.53–2.44)	TFB	
0.95 (0.33–2.74)	0.45 (0.16–1.31)	0.66 (0.22–2.02)	0.58 (0.19–1.82)	VDZ
C. Indirect effect estimates for induction of mucosal healing in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
1.87 (1.26–2.79)	ADA			
1.75 (1.13–2.73)	0.94 (0.61–1.43)	GLM		
1.48 (0.83–2.65)	0.79 (0.45–1.40)	0.85 (0.46–1.54)	TFB	
1.05 (0.53–2.09)	0.56 (0.29–1.10)	0.60 (0.30–1.21)	0.71 (0.32–1.57)	VDZ

Η τοφασιτινίμπη μπορεί να είναι καλύτερη από τα βιολογικά στην επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με εμπειρία αντί-TNF, ως 2^{ος} παράγοντας (8 εβδ)



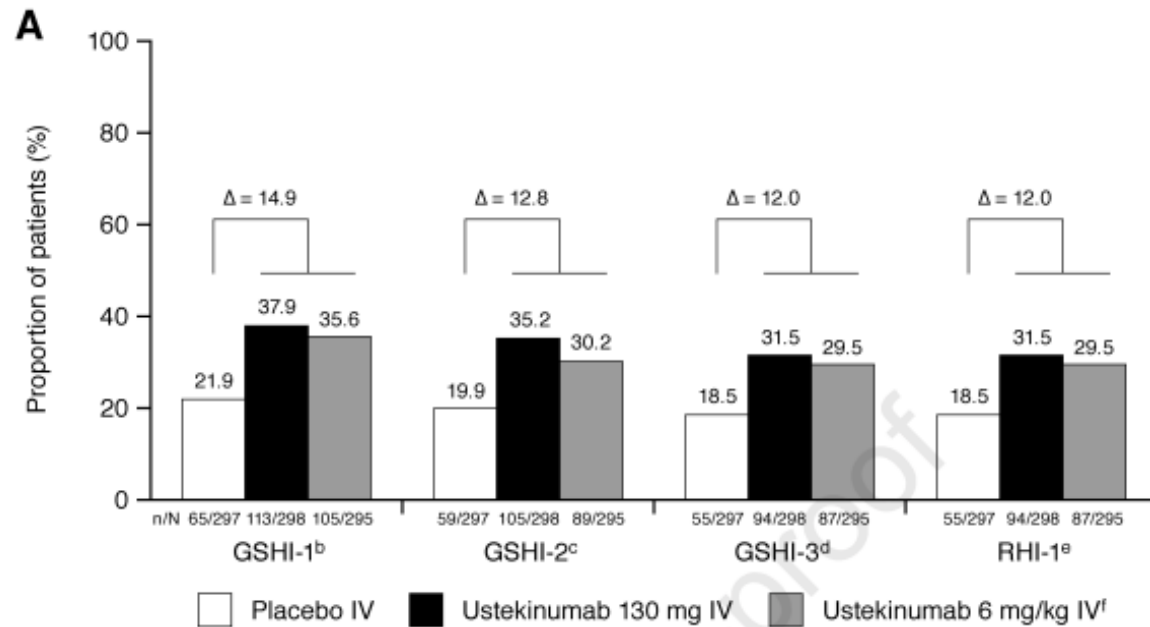
Το πρόγραμμα UNIFI εισήγαγε ένα νέο, δύσκολο καταληκτικό σημείο:
 Histo-endoscopic mucosal healing: a new treatment outcome

	Ustekinumab UNIFI	Infliximab ACT	Golimumab PURSUIT	Adalimumab ULTRA	Vedolizumab GEMINI	Tofacitinib OCTAVE
For internal training purposes only.	Randomized withdrawal design	Treat trough design	Randomized withdrawal design	Treat through design	Randomized withdrawal design	Randomized withdrawal design
	Bio naïve and experienced pop (including vedo)	Bio naïve pop	bio naïve pop	TNF naïve and exposed pop	IFX naïve and IFX experienced pop	aTNF naïve and aTNF experienced (IFX and ADA)
	Mayo score of 6-12 with screening endoscopy (central) sub-score ≥2	Mayo score of 6-12, with a sigmoidoscopy (local) sub-score ≥2	Mayo score of 6-12 with an endoscopy (local) sub-score ≥2	Mayo score of 6-12, with a sigmoidoscopy (local) sub-score ≥2	Mayo score of 6-12, with a sigmoidoscopy (local) sub-score ≥2	Mayo score of 6-12 with a rectal bleeding sub-score ≥1 and an endoscopic (central) sub-score ≥2
	Clinical remission (Global): Mayo score of ≤2 points with no individual sub-score >1; (US): absolute stool number ≤3, a rectal bleeding sub-score of 0, and a mayo endosc. sub-score of 0 or 1	Clinical remission: Mayo score of ≤2 points with no individual sub-score >1	Clinical remission: Mayo score of ≤2 points with no individual sub-score >1	Clinical remission: Mayo score of ≤2 points with no individual sub-score >1	Clinical remission: Mayo score of ≤2, no individual sub-score >1	Clinical remission: Mayo score of ≤2, no individual sub-score >1, and a rectal bleeding sub-score of 0
	Endoscopic healing (EH): a Mayo endoscopy sub-score of 0 or 1 Mucosal Healing: EH + Histologic healing*	Mucosal healing: a Mayo endoscopy sub-score of 0 or 1	Mucosal healing: a Mayo endoscopy sub-score of 0 or 1	Mucosal healing: a Mayo endoscopy sub-score of 0 or 1	Mucosal healing: a Mayo endoscopy sub-score of 0 or 1	Mucosal healing: a Mayo endoscopy sub-score of 0 or 1 (excludes any friability)

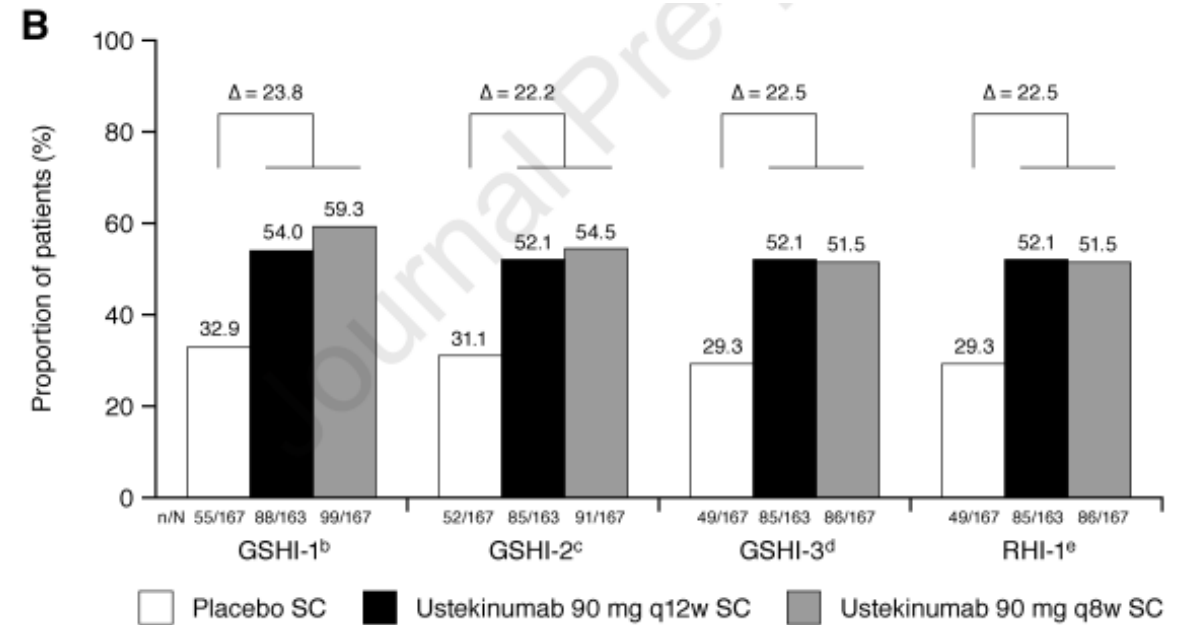
Sands, NEJM 2019
 Rutgeerts, NEJM 2005
 Sandborn,Gastroenterology 2014
 Sandborn, APT 2013
 Feagan, CGH 2017
 Sandborn NEJM 2017

Το ustekinumab επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά συνδυασμένης ιστολογικής-ενδοσκοπικής επούλωσης σε πρώιμα και όψιμα χρονικά σημεία

εβδ. 16

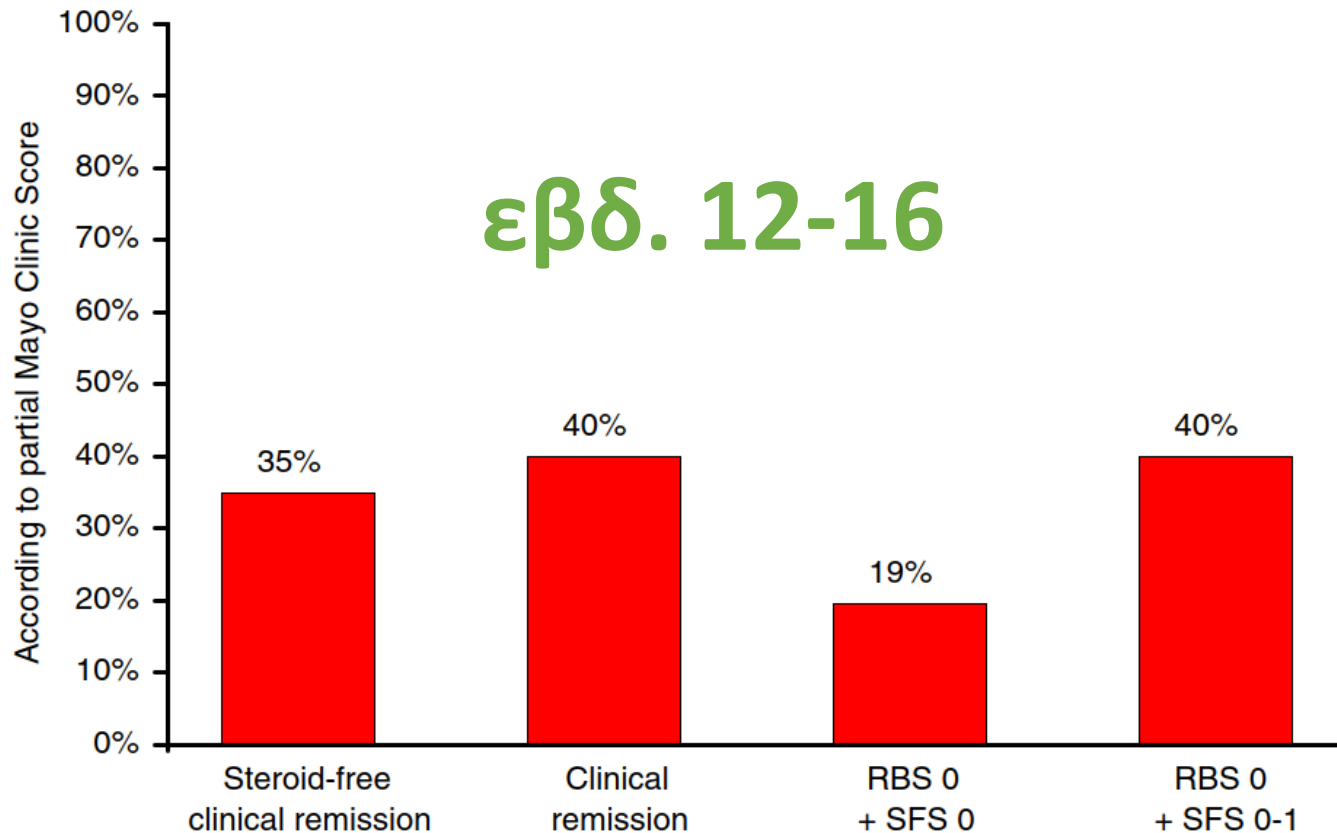


εβδ. 44



Το ustekinumab επάγει την ύφεση χωρίς στεροειδή σε περίπου 1/3 των ασθενών σε συνθήκες καθ' ημέρα κλινικής πράξης

RWD



Risk factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Partial Mayo Clinic score > 6	0.24 [0.10-0.61]	0.003	0.10 [0.01-0.90]	0.04
Total Mayo Clinic score > 8	0.26 [0.10-0.65]	0.004	—	NS
Serum albumin level < 37 g/L	0.19 [0.05-0.83]	0.03	—	NS
History of anti-TNF and vedolizumab	0.10 [0.03-0.38]	0.001	0.03 [0.01-0.42]	0.01

Η ανταπόκριση των ασθενών ήταν χαμηλότερη αν η νόσος ήταν πιο ενεργός (PMS>6) ή/και είχε προηγηθεί αποτυχία των anti-TNF και vedolizumab