

16<sup>ο</sup> <http://www.ifne2017.gr>  
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

Μέτριας βαρύτητας ελκώδης κολίτιδα  
(~~Επιμένω με 5-ASA, δίνω κλασσικά ανοσοκατασταλτικά ή~~  
*χορηγώ πρώιμα βιολογικό παράγοντα*)

Ε. Ζαμπέλη  
Γαστρεντερολόγος

Ποιες είναι οι ενδείξεις χορήγησης βιολογικού παράγοντα στην  
ελκώδη κολίτιδα σύμφωνα με τις συστάσεις της ECCO

- Κορτικοεξαρτώμενη
  - Κορτικοανθεκτική
  - Ανθεκτική στις θειοπουρίνες
- 
- Σοβαρή, ανθεκτική στα ενδοφλεβίως χορηγούμενα κορτικοειδή

## **ECCO statement 11I**

Patients with steroid-dependent disease should be treated with a thiopurine [EL2], anti-TNF [EL1] [preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2]], vedolizumab [EL2], or methotrexate [EL2]. In case of treatment failure, second-line medical therapy with an alternative anti-TNF [EL4], vedolizumab [EL2], or colectomy [EL5] should be considered

## **ECCO statement 11J**

Moderate disease **refractory to oral steroids** should be treated either with intravenous steroids [EL4] or anti-TNF [EL1] preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2], vedolizumab [EL2], or tacrolimus [EL2]. Second-line medical therapy with a different anti TNF [EL4] or vedolizumab [EL2] may be an option; colectomy should also be considered

## **ECCO statement 11K**

Patients with moderate colitis **refractory to thiopurines** should be treated with anti-TNF [EL1], preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2], or vedolizumab [EL2]. In case of treatment failure, a different anti-TNF [EL4] or vedolizumab [EL2] should be considered, and colectomy recommended if further medical therapy does not achieve a clear clinical benefit [EL5]

Η αποτελεσματικότητα των βιολογικών  
παραγόντων στην μέτρια ΕΚ

# Infliximab

## Μελέτες ACT

Ασθενείς με ενεργό νόσο παρά την κλασσική θεραπεία

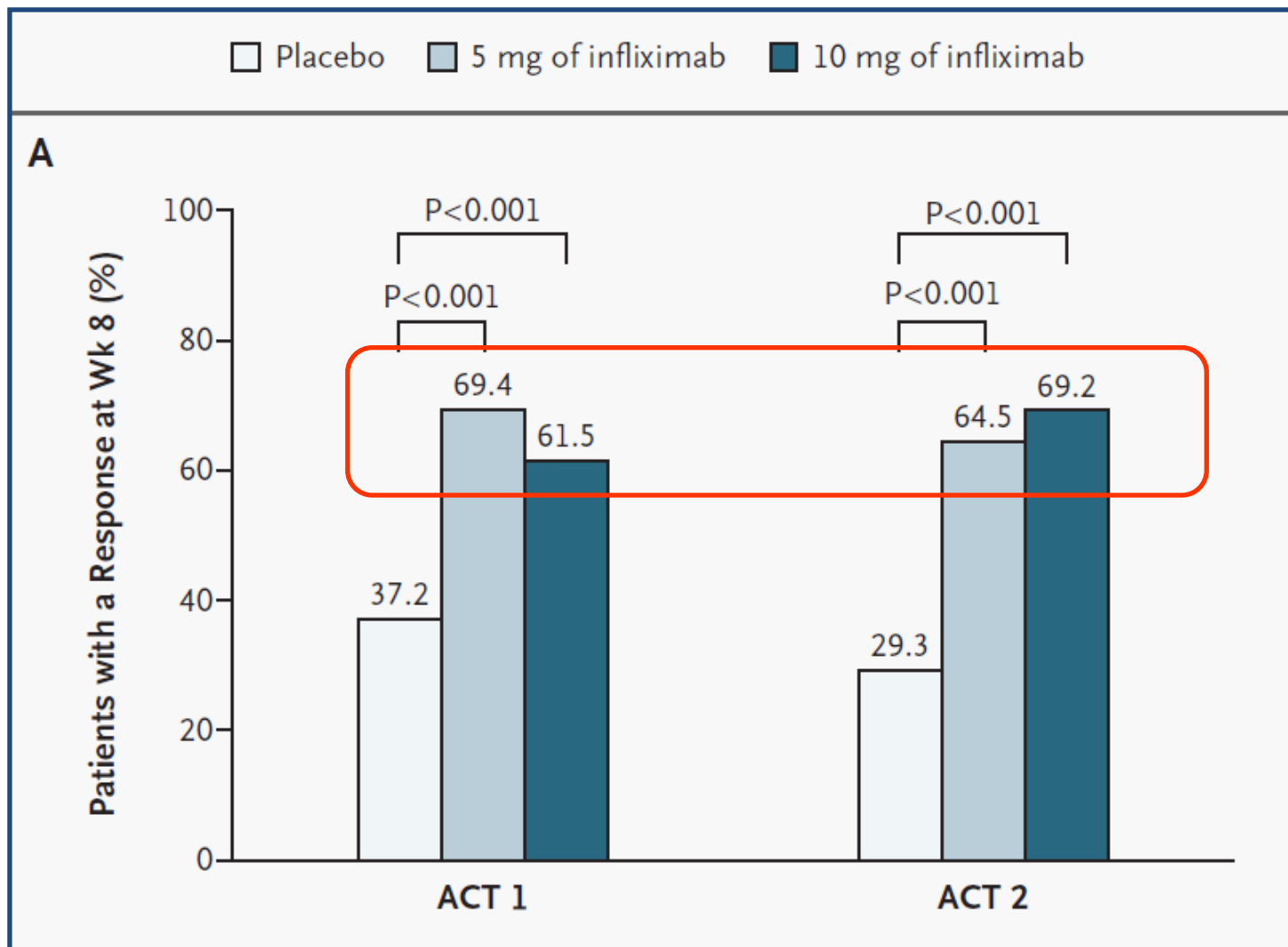
**Table 2. Baseline Characteristics of the Patients in ACT 1 and ACT 2.\***

Characteristic	ACT 1				ACT 2			
	Placebo (N=121)	5 mg of Infliximab (N=121)	10 mg of Infliximab (N=122)	P Value†	Placebo (N=123)	5 mg of Infliximab (N=121)	10 mg of Infliximab (N=120)	P Value†
Male sex — no. (%)	72 (59.5)	78 (64.5)	72 (59.0)	0.63	71 (57.7)	76 (62.8)	68 (56.7)	0.58
White race — no. (%)	111 (91.7)	116 (95.9)	113 (92.6)	0.62	117 (95.1)	116 (95.9)	111 (92.5)	0.03
Age — yr	41.4±13.7	42.4±14.3	41.8±14.9	0.86	39.3±13.5	40.5±13.1	40.3±13.3	0.68
Weight — kg	76.8±16.2	80.0±17.8	76.9±17.1	0.25	76.1±17.4	78.4±17.8	79.6±20.6	0.34
Duration of disease — yr	6.2±5.9	5.9±5.4	8.4±8.1	0.03	6.5±6.7	6.7±5.3	6.5±5.8	0.18
Colonic area involved								
Total no. of patients	120	119	121		120	118	120	
Left side — no. (%)	66 (55.0)	63 (52.9)	67 (55.4)	0.92	70 (58.3)	70 (59.3)	75 (62.5)	0.79
Extensive — no. (%)	54 (45.0)	56 (47.1)	54 (44.6)		50 (41.7)	48 (40.7)	45 (37.5)	
Mayo score‡	8.4±1.8	8.5±1.7	8.4±1.4	0.86	8.5±1.5	8.3±1.5	8.3±1.6	0.58
C-reactive protein§								
Total no. of patients	119	120	121		121	120	119	
Mean — mg/dl	1.7±2.7	1.4±1.9	1.6±2.3	0.82	1.6±2.9	1.3±2.3	1.4±2.2	0.86
Median — mg/dl	0.8	0.9	1.0		0.6	0.8	0.6	
Elevated — no. (%)	74 (62.2)	78 (65.0)	81 (66.9)	0.74	72 (59.5)	76 (63.3)	64 (53.8)	0.32
Concomitant medication — no. (%)								
Corticosteroids	79 (65.3)	70 (57.9)	73 (59.8)	0.47	60 (48.8)	60 (49.6)	66 (55.0)	0.58
≥20 mg/day	54 (44.6)	45 (37.2)	46 (37.7)		43 (35.0)	40 (33.1)	47 (39.2)	
5-Aminosalicylates	85 (70.2)	82 (67.8)	86 (70.5)	0.88	89 (72.4)	92 (76.0)	91 (75.8)	0.76
Immunosuppressants	53 (43.8)	66 (54.5)	59 (48.4)	0.25	54 (43.9)	52 (43.0)	50 (41.7)	0.94
Azathioprine	36 (29.8)	45 (37.2)	44 (36.1)		35 (28.5)	41 (33.9)	37 (30.8)	
Methotrexate	17 (14.0)	21 (17.4)	15 (12.3)		19 (15.4)	11 (9.1)	13 (10.8)	
Sulfasalazine	38 (31.4)	36 (29.8)	38 (31.1)	0.96	36 (29.3)	35 (28.9)	34 (28.3)	0.99
Other				0.50				0.95
None	7 (5.8)	2 (1.7)	3 (2.5)		6 (4.9)	8 (6.6)	6 (5.0)	
Unknown	60 (49.6)	65 (53.7)	66 (54.1)		63 (51.2)	65 (53.7)	63 (52.5)	
Other	54 (44.6)	54 (44.6)	53 (43.4)		54 (43.9)	48 (39.7)	51 (42.5)	

Περίπου οι μισοί ασθενείς υπό κορτικοειδή/AZA στην ένταξη

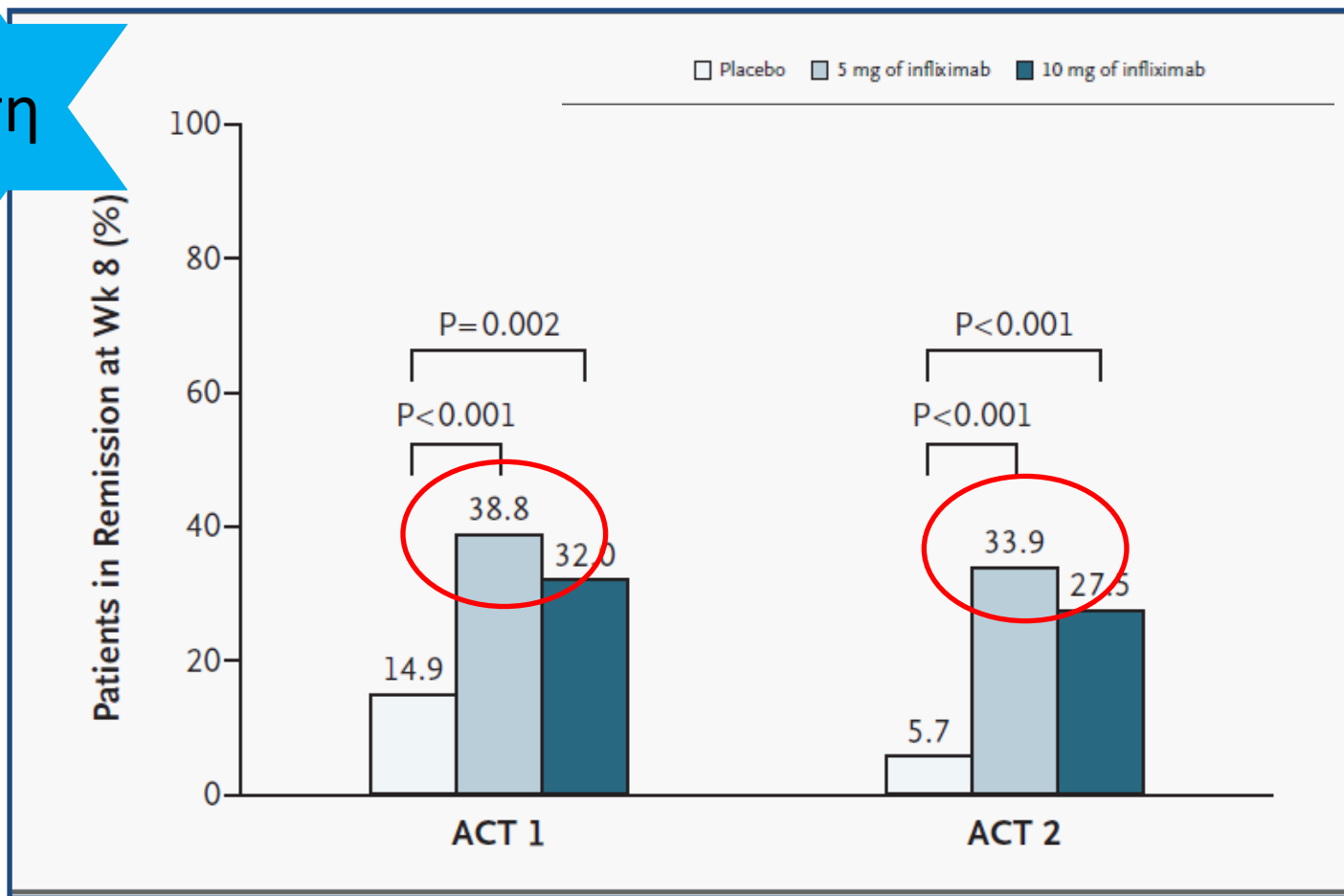


## Περί τα 2/3 των ασθενών ανταποκρίθηκαν στο infliximab την εβδομάδα 8

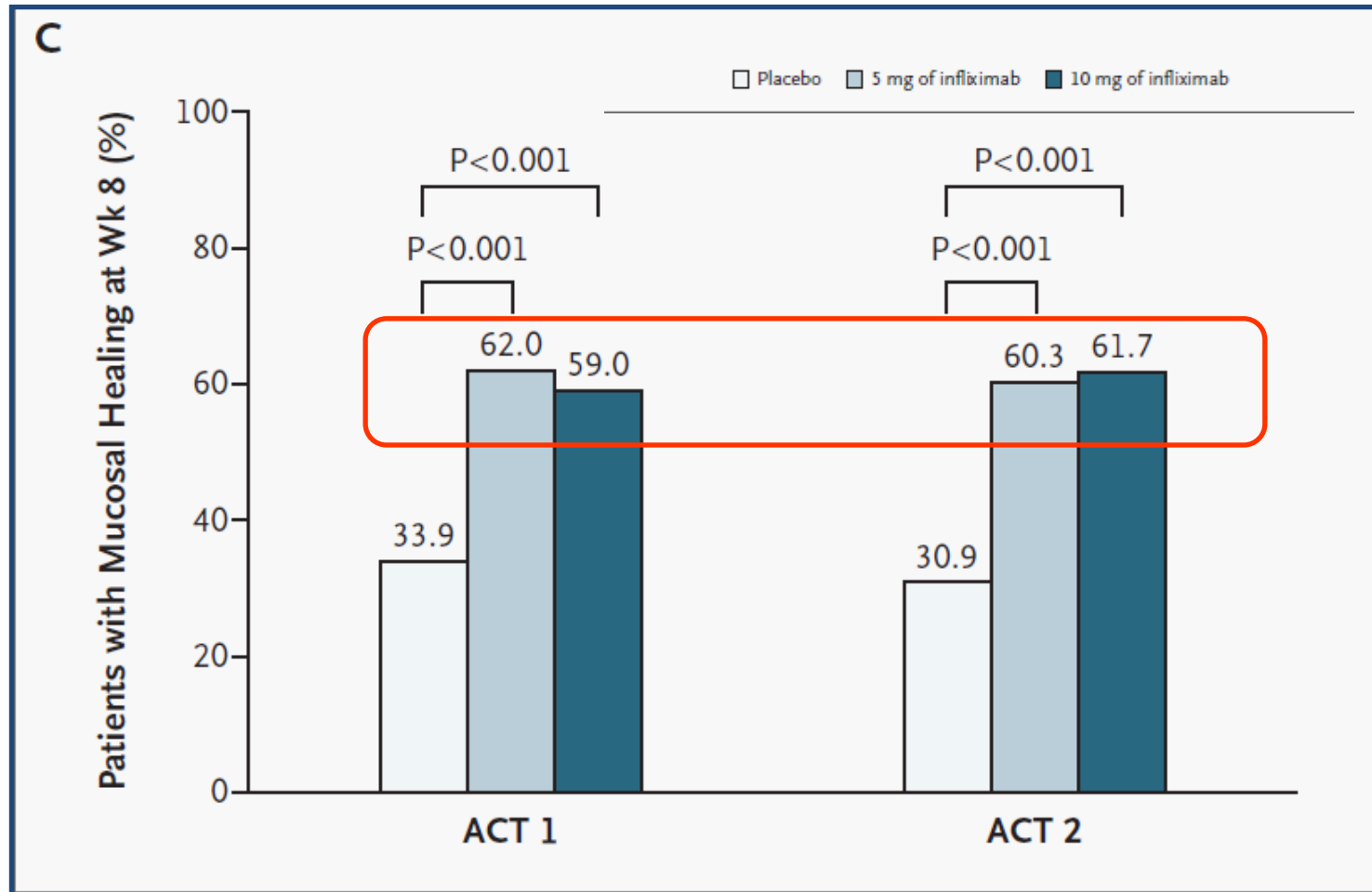


Με το infliximab επιτεύχθηκε ύφεση την εβδομάδα 8 σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Ύφεση

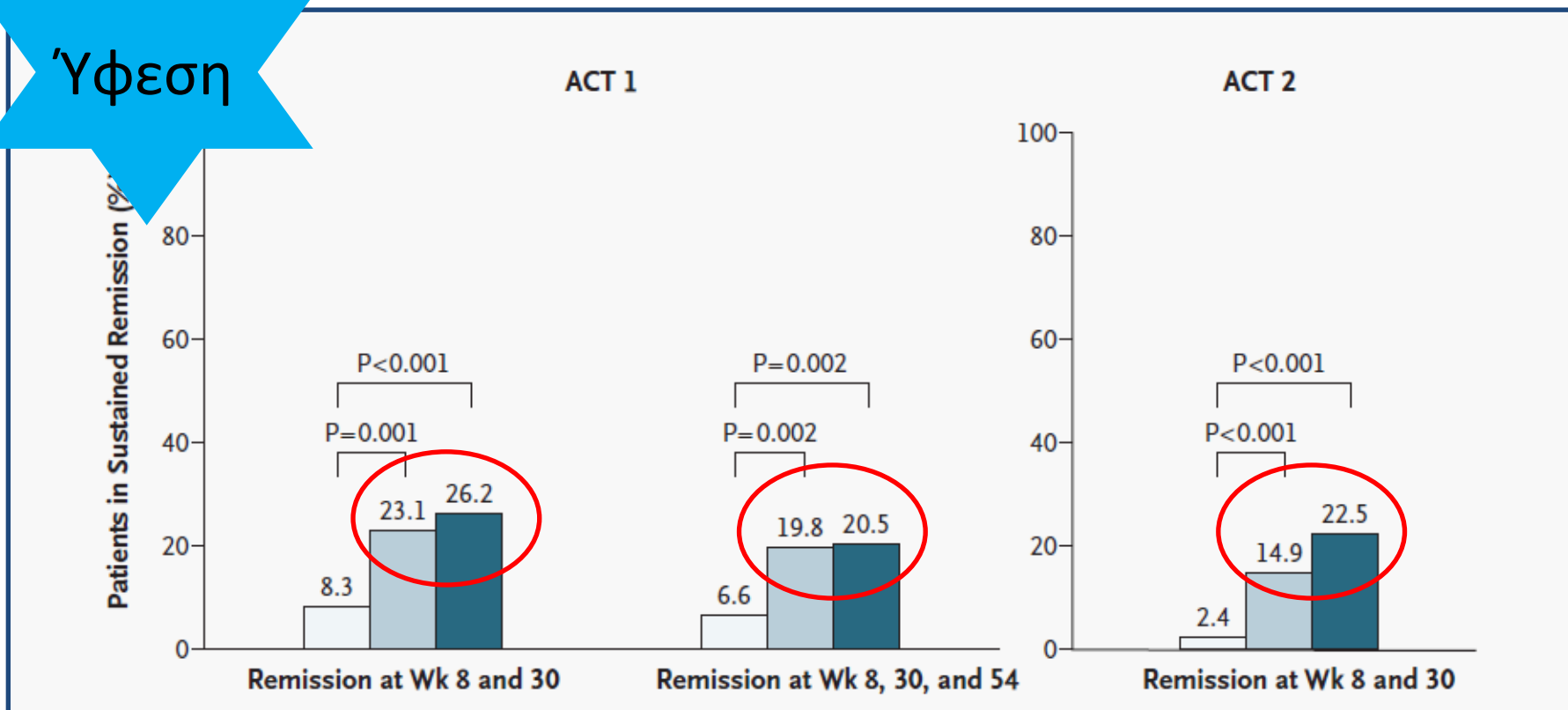


Η βλεννογονική επιούλωση επιτεύχθηκε σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς σε όλες τις ομάδες που έλαβαν infliximab (και σε όλα τα χρονικά σημεία)



Τα ποσοστά των ασθενών που διατήρησαν την ύφεση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν σημαντικά υψηλότερα με το infliximab

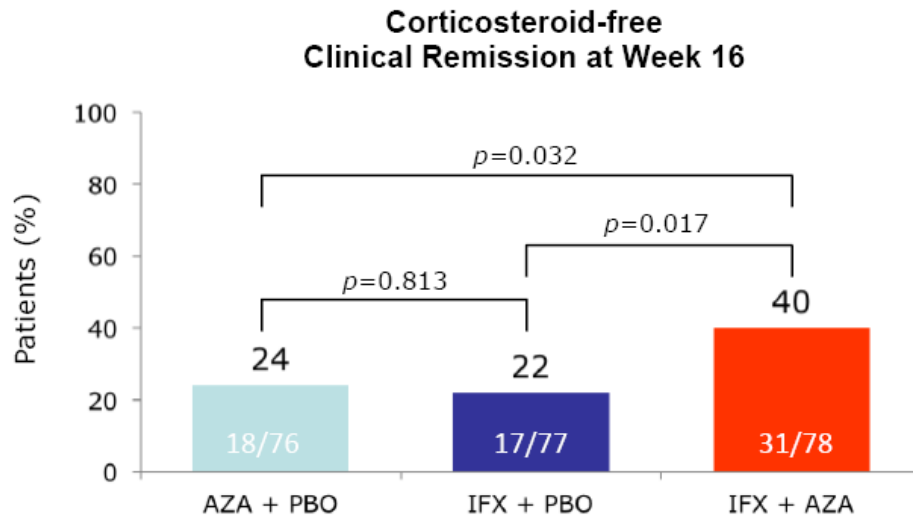
Ύφεση



Ύφεση χωρίς κορτικοειδή για 22% των ασθενών κατά το πέρας των μελετών

# Συνδυασμός με ανοσοκατασταλτικά (μελέτη UC-SUCCESS)

- **Η συγχρόνηση AZA+infliximab για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με ΕΚ (χωρίς εμπειρία AZA ή αντί-TNF) οδήγησε περισσότερους σε ύφεση χωρίς κορτικοειδή σε σχέση με τις ομάδες της μονοθεραπείας**
- Δεν υπάρχουν δεδομένα (όπως στην Crohn) για ασθενείς ανθεκτικούς σε AZA
- Διακοπή μετά από 6 μήνες;
- Δεν υπάρχουν ανάλογα στοιχεία για adalimumab και golimumab



Panaccione, JCC 2011

Panaccione, Gastro 2014

Armuzzi, Inflamm Bowel Dis 2014

## Biosimilar

Gecse et al. **Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort.**

J Crohns Colitis 2016 Feb;10(2):133-40.

Komaki et al. **Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases.**

Aliment Pharmacol Ther 2017 Apr;45(8):1043-1057.

Razanskaite et al. **Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme.**

J Crohns Colitis 2017 Jun 1;11(6):690-696.

# Adalimumab

## Μελέτες ULTRA

**Ασθενείς με μέτρια προς  
σοβαρή νόσο που δεν  
ανταποκρίθηκαν σε  
κλασσική θεραπεία ή σε  
αντί- TNF (40%)**

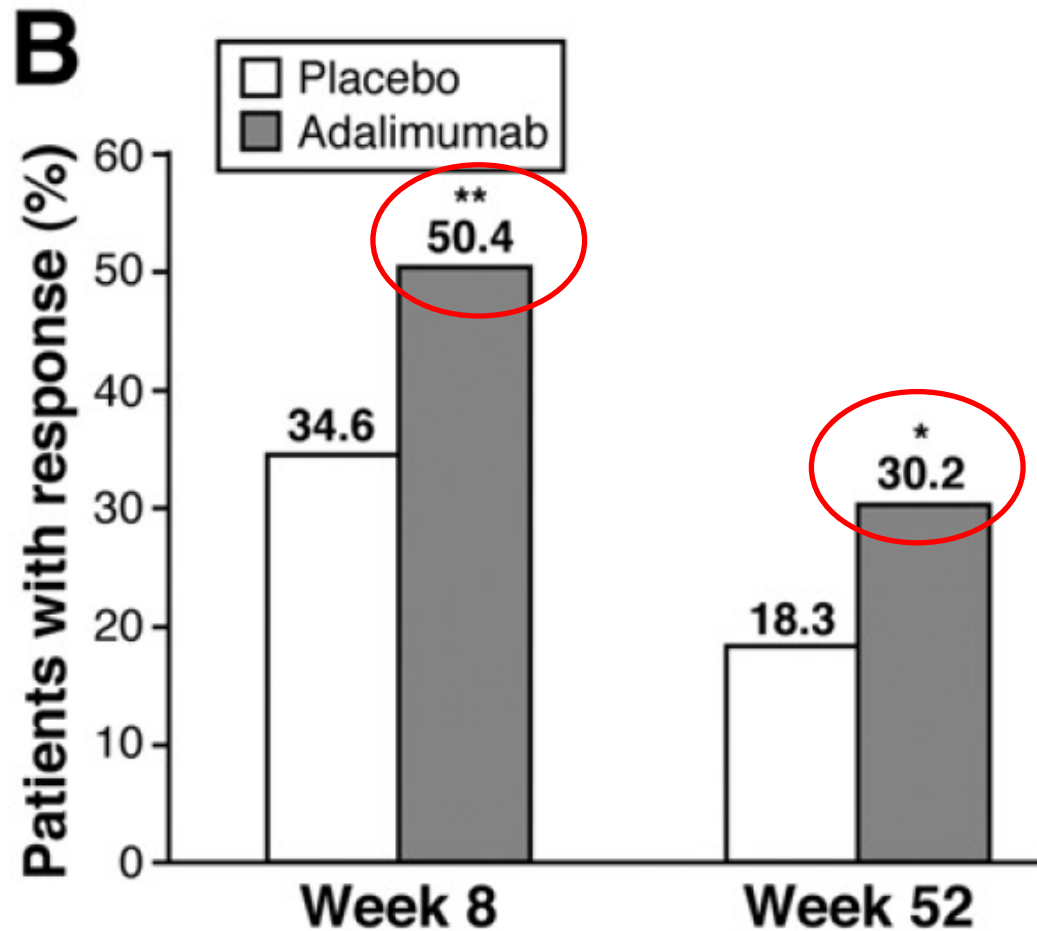
# Το Mayo σκορ ήταν 6-12 και το ενδοσκοπικό σκορ $\geq 2$

**Table 1.** Baseline Demographics and Clinical Characteristics<sup>a</sup>

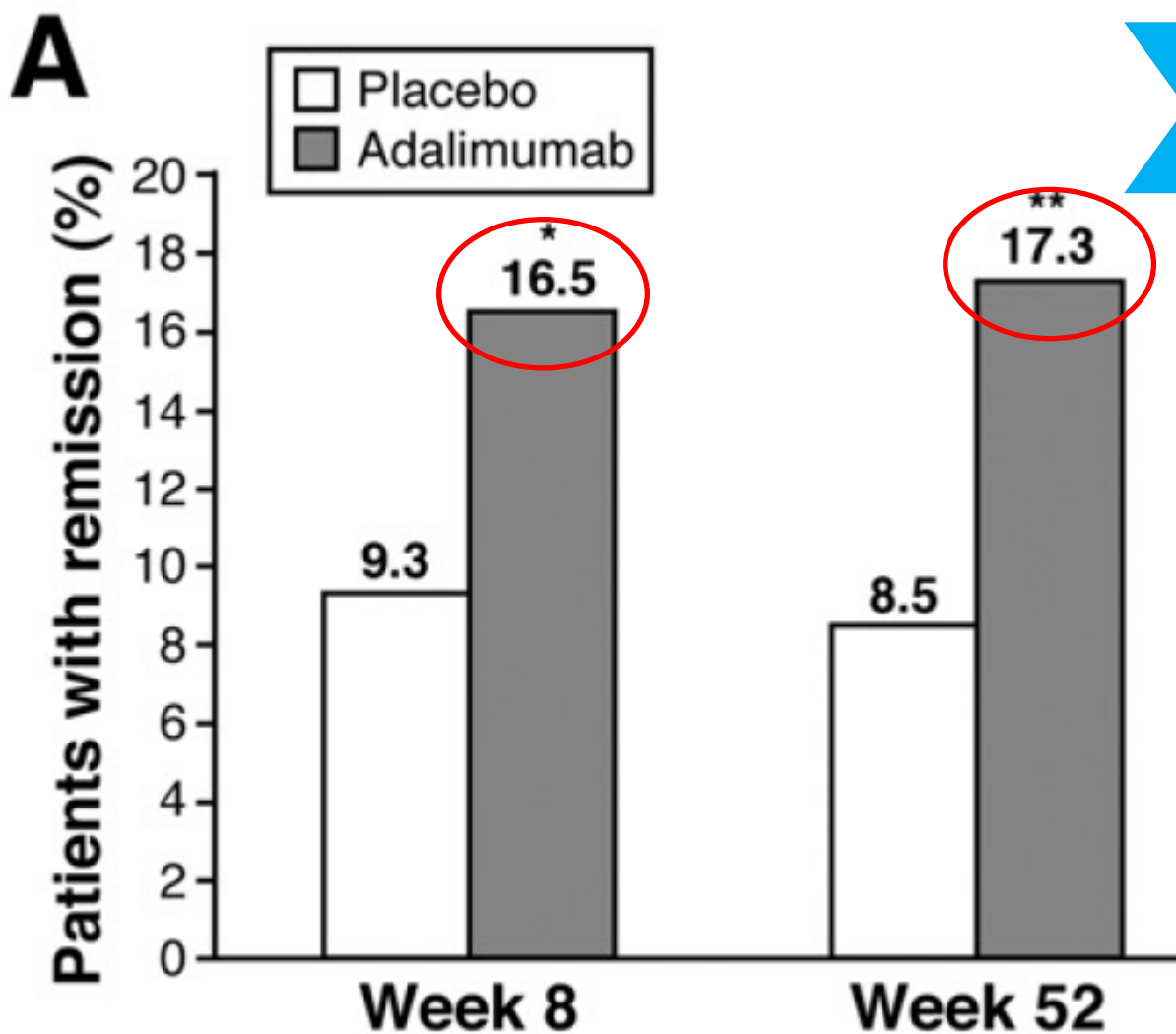
Characteristic	Placebo (n = 246)	Adalimumab (n = 248)	Total (n = 494)
Male, n (%)	152 (61.8)	142 (57.3)	294 (59.5)
Age, y, mean $\pm$ SD	41.3 $\pm$ 13.22	39.6 $\pm$ 12.47	40.4 $\pm$ 12.86
Weight, kg, mean $\pm$ SD	77.1 $\pm$ 17.31	75.3 $\pm$ 17.71	76.2 $\pm$ 17.52
Disease location, n (%)			
Pancolitis	120 (48.8)	120 (48.4)	240 (48.6)
Descending colon	96 (39.0)	96 (38.7)	192 (38.9)
Other	30 (12.2)	32 (12.9)	62 (12.6)
Disease duration, y, mean $\pm$ SD	8.5 $\pm$ 7.37	8.1 $\pm$ 7.09	8.3 $\pm$ 7.23
High-sensitivity CRP, mg/L			
Mean $\pm$ SD	13.1 $\pm$ 36.78	14.5 $\pm$ 32.07	13.8 $\pm$ 34.48
Median	4.2	4.1	4.1
>ULN = 4.94 mg/L, <sup>b</sup> n (%)	116 (47.2)	113 (45.7)	229 (46.5)
Mayo score, mean $\pm$ SD	8.9 $\pm$ 1.75	8.9 $\pm$ 1.50	8.9 $\pm$ 1.63
Partial Mayo score <sup>c</sup>	6.5 $\pm$ 1.55	6.5 $\pm$ 1.39	6.5 $\pm$ 1.47
Endoscopy subscore <sup>d</sup>	2.5 $\pm$ 0.50	2.5 $\pm$ 0.50	2.5 $\pm$ 0.50
Rectal bleeding subscore <sup>c</sup>	1.7 $\pm$ 0.94	1.7 $\pm$ 0.85	1.7 $\pm$ 0.89
PGA subscore <sup>c</sup>	2.2 $\pm$ 0.57	2.2 $\pm$ 0.55	2.2 $\pm$ 0.56
Stool frequency subscore	2.6 $\pm$ 0.66	2.5 $\pm$ 0.71	2.5 $\pm$ 0.69
Concomitant medication, n (%)			
Corticosteroids	140 (56.9)	150 (60.5)	290 (58.7)
Azathioprine/6-MP	80 (32.5)	93 (37.5)	173 (35.0)
Aminosalicylates <sup>e</sup>	155 (63.0)	146 (58.9)	301 (60.9)
Azathioprine/6-MP and/or steroids	175 (71.1)	193 (77.8)	368 (74.5)
Azathioprine/6-MP + steroids	45 (18.3)	50 (20.2)	95 (19.2)
Prior anti-TNF therapy	101 (41.1)	98 (39.1)	199 (40.3)



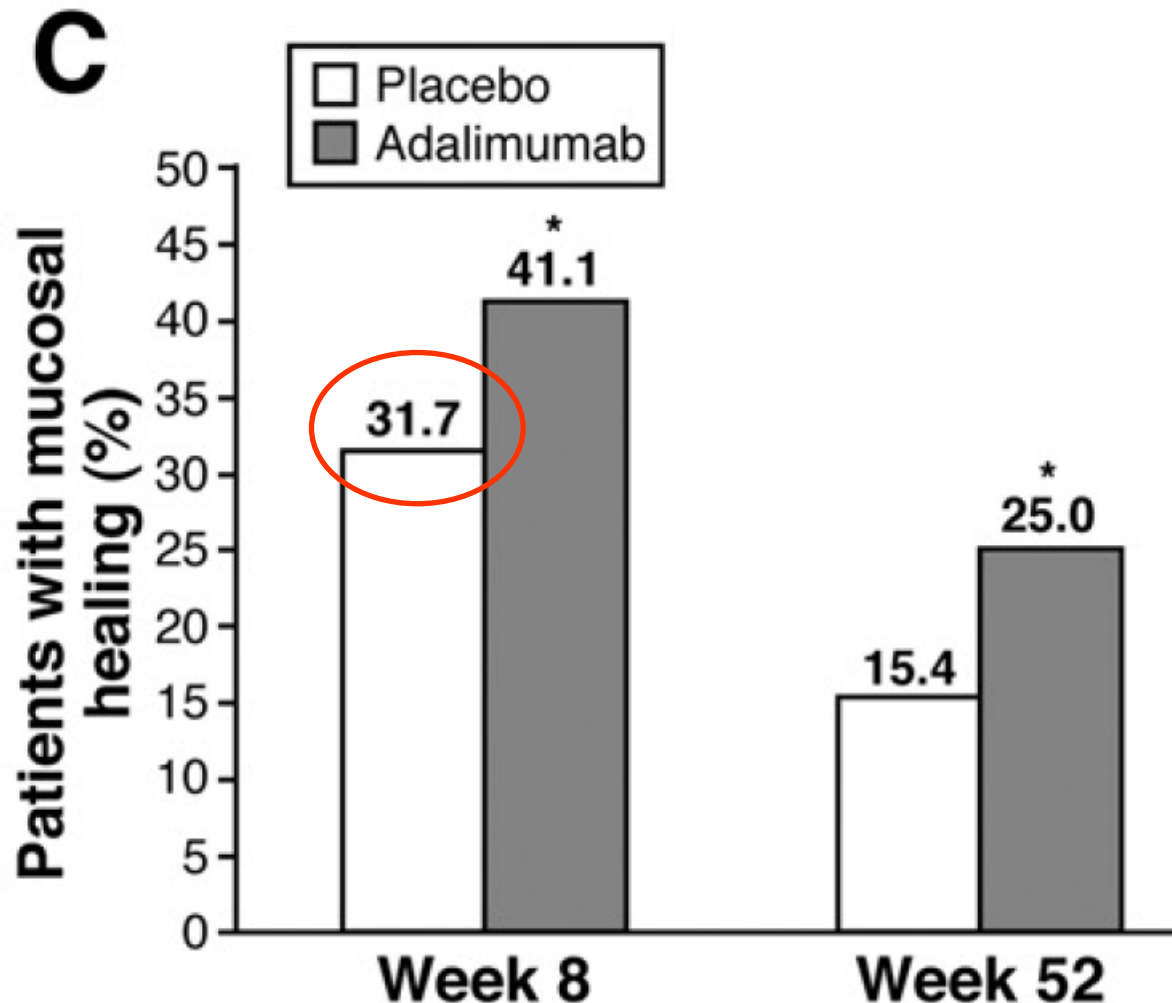
Οι μισοί περίπου ασθενείς ανταποκρίθηκαν στο adalimumab την εβδομάδα 8 και το 1/3 την εβδομάδα 52



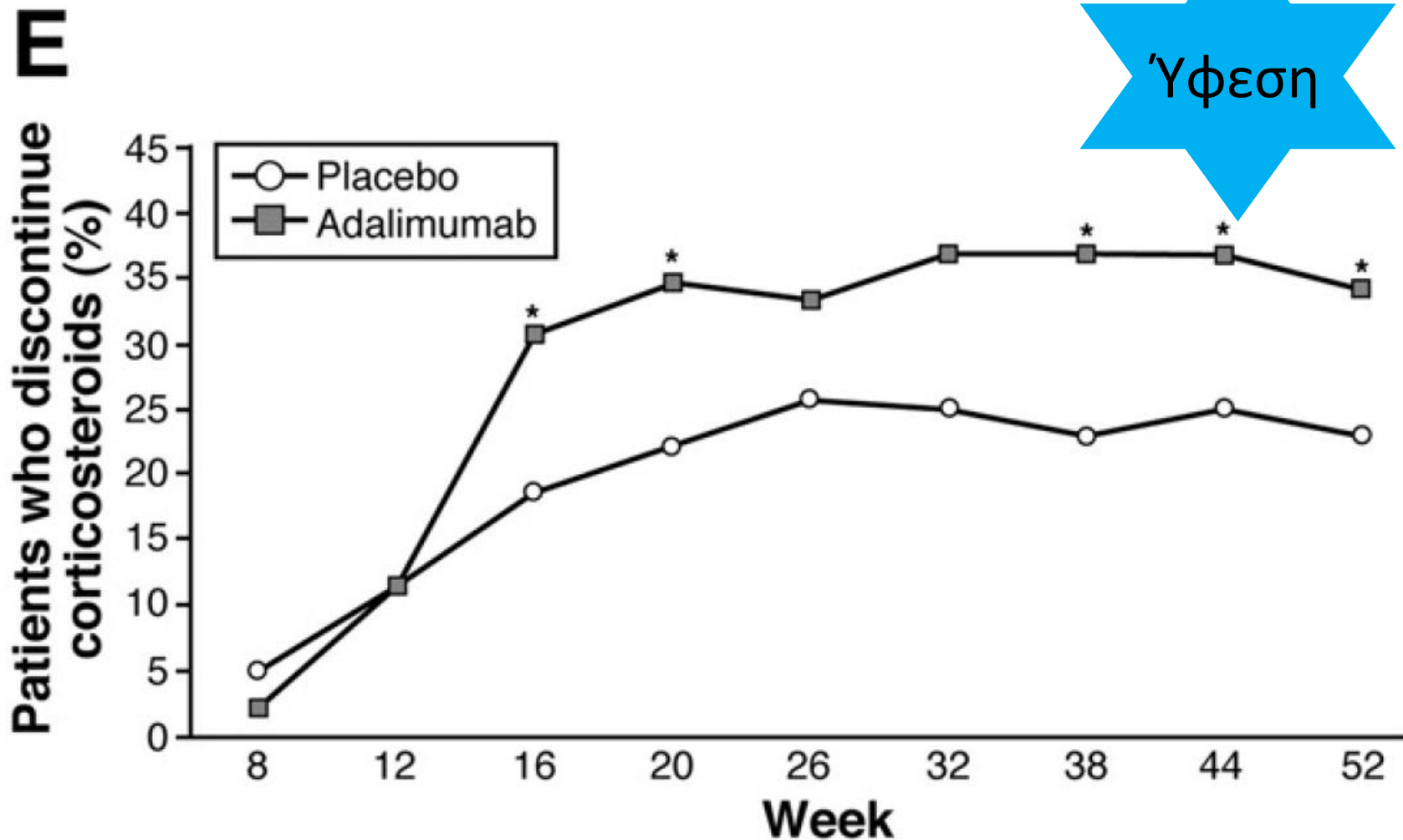
Το adalimumab υπερείχε του εικονικού φαρμάκου ως προς την επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης



Το adalimumab οδήγησε σε επούλωση σημαντικά περισσότερους ασθενείς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο



Την εβδομάδα 52, 13% των ασθενών που έπαιρναν κορτικοειδή στην ένταξη ήταν σε ύφεση χωρίς αυτά

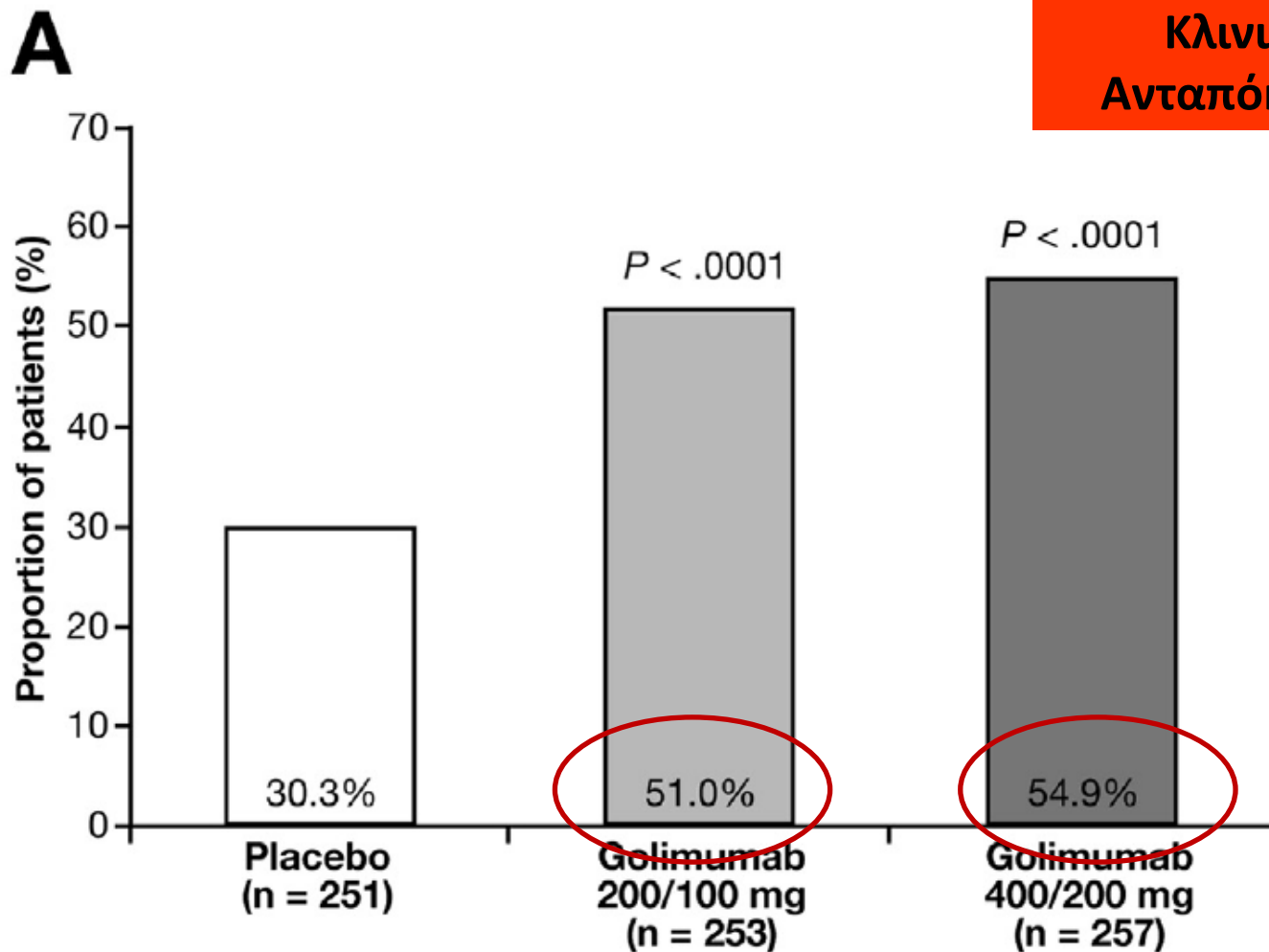


**Ασθενείς χωρίς  
εμπειρία  
αντί -TNF**

## **Golimumab Μελέτες PURSUIT**

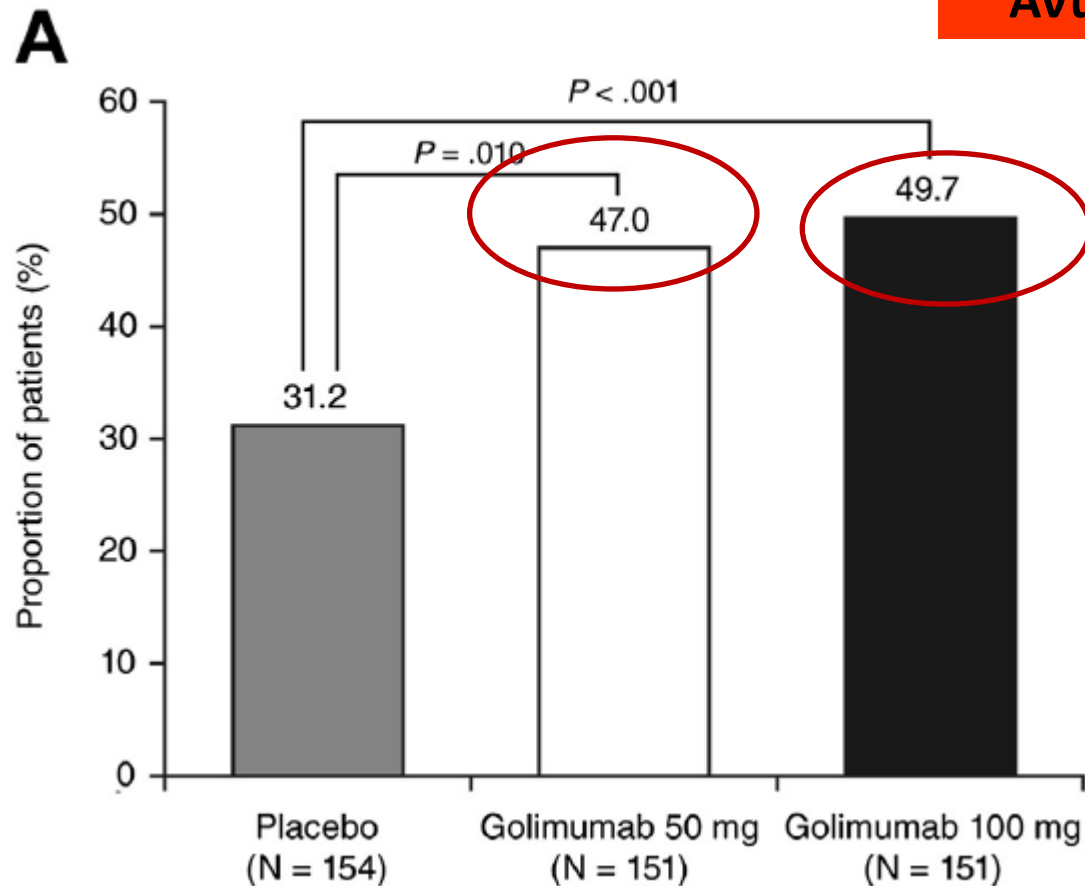
**Ασθενείς ανθεκτικοί  
σε κορτικοειδή και  
ανοσοκατασταλτικά  
(31%)**

# Την εβδομάδα 6 οι μισοί περίπου ασθενείς ανταποκρίθηκαν στο Golimumab



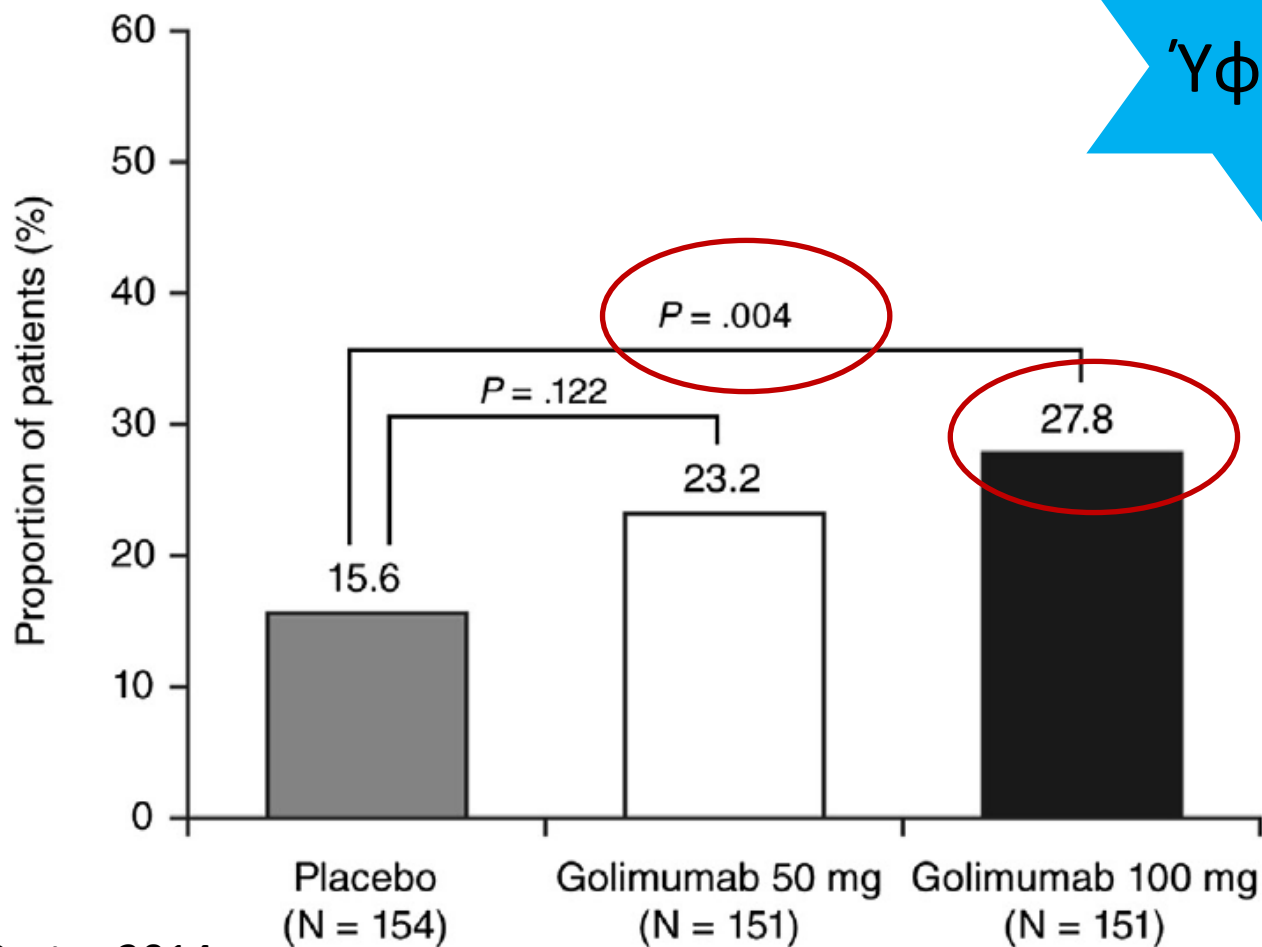
Από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην φάση επαγωγής περίπου οι μισοί διατήρησαν την κλινική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 54

**Κλινική  
Ανταπόκριση**



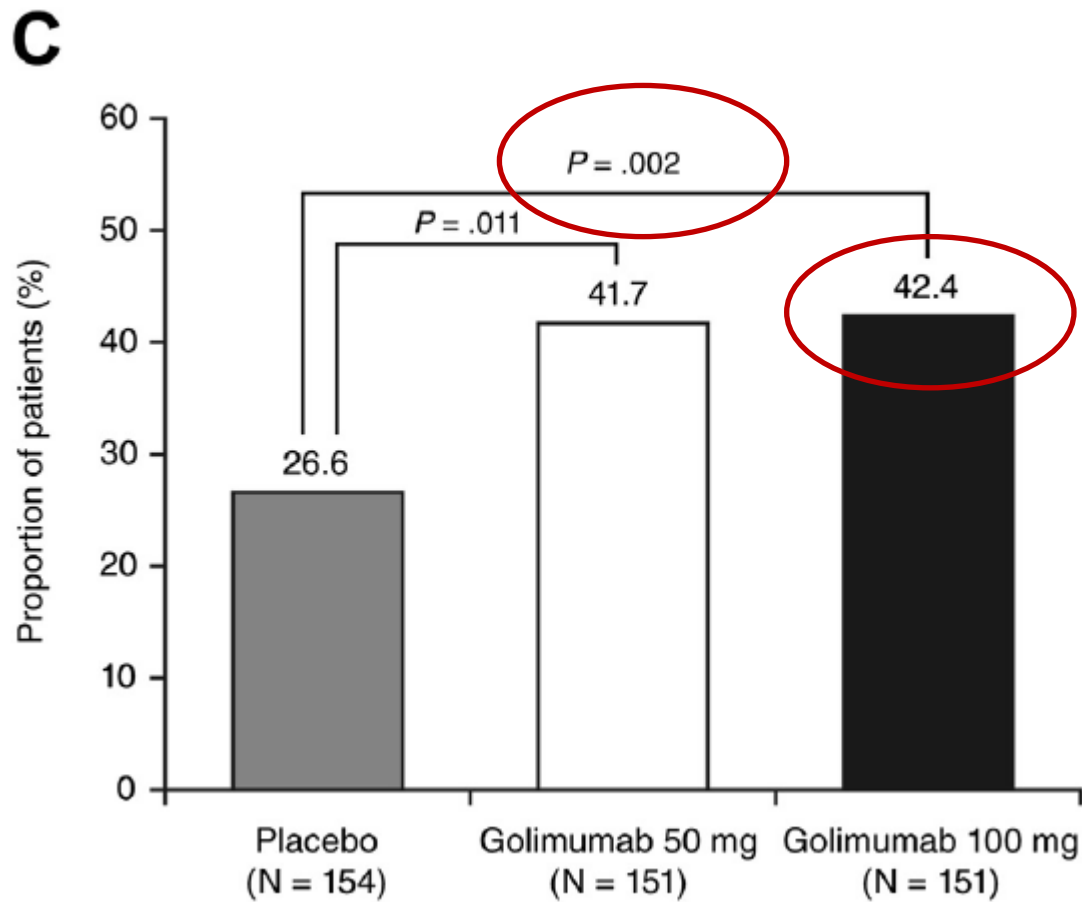
Τις εβδομάδες 30 και 54 οι ασθενείς σε ύφεση ήταν σημαντικά περισσότεροι για την ομάδα της υψηλής δόσης

**B**





Η βλεννογονική επούλωση (εβδομάδες 30 και 54) ήταν σημαντικά συχνότερη σε σύγκριση με το εικονικό για την υψηλή δόση



Οι μισοί ασθενείς έπαιρναν κορτικοειδή στην ένταξη στην φάση συντήρησης. Από αυτούς 1/3 ήταν σε ύφεση χωρίς κορτικοειδή (εβδ 54)

**Table 2.** Secondary Efficacy End Points

Variable	Placebo (N = 154)	Golimumab	
		50 mg (N = 151)	100 mg (N = 151)
Clinical remission, <sup>ab</sup> n (%)			
Week 30	35 (22.7)	54 (35.8)	60 (39.7)
P value		.013	<.001
Week 54	34 (22.1)	50 (33.1)	51 (33.8)
P value		.068	.011
Corticosteroid use <sup>abc</sup>			
Receiving corticosteroids at PURSUIT-M baseline, n	87	78	82
Maintained clinical response through week 54 and corticosteroid-free at week 54	18 (20.7)	30 (38.5)	25 (30.5)
P value		.026	.138

**Μαγο σκορ 6-12  
Ενδοσκοπικό  
σκορ  $\geq 2$**

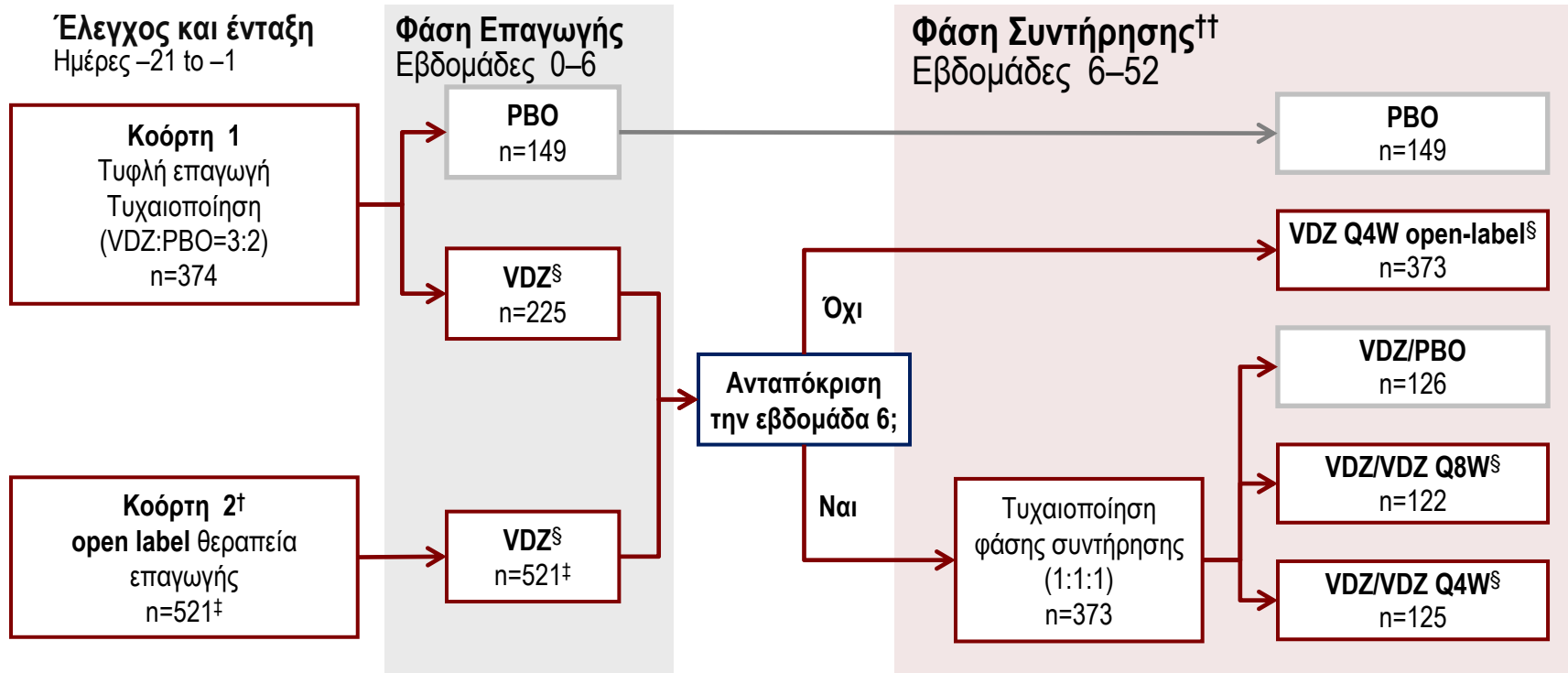
## **Vedolizumab Μελέτες GEMINI**

**Ασθενείς  
αποτυχόντες σε  
κορτικοειδή,  
ανοσοκατασταλτικά  
και αντί-TNF (48%)**

# Σχεδιασμός μελέτης GEMINI I (vedolizumab στην ΕΚ)

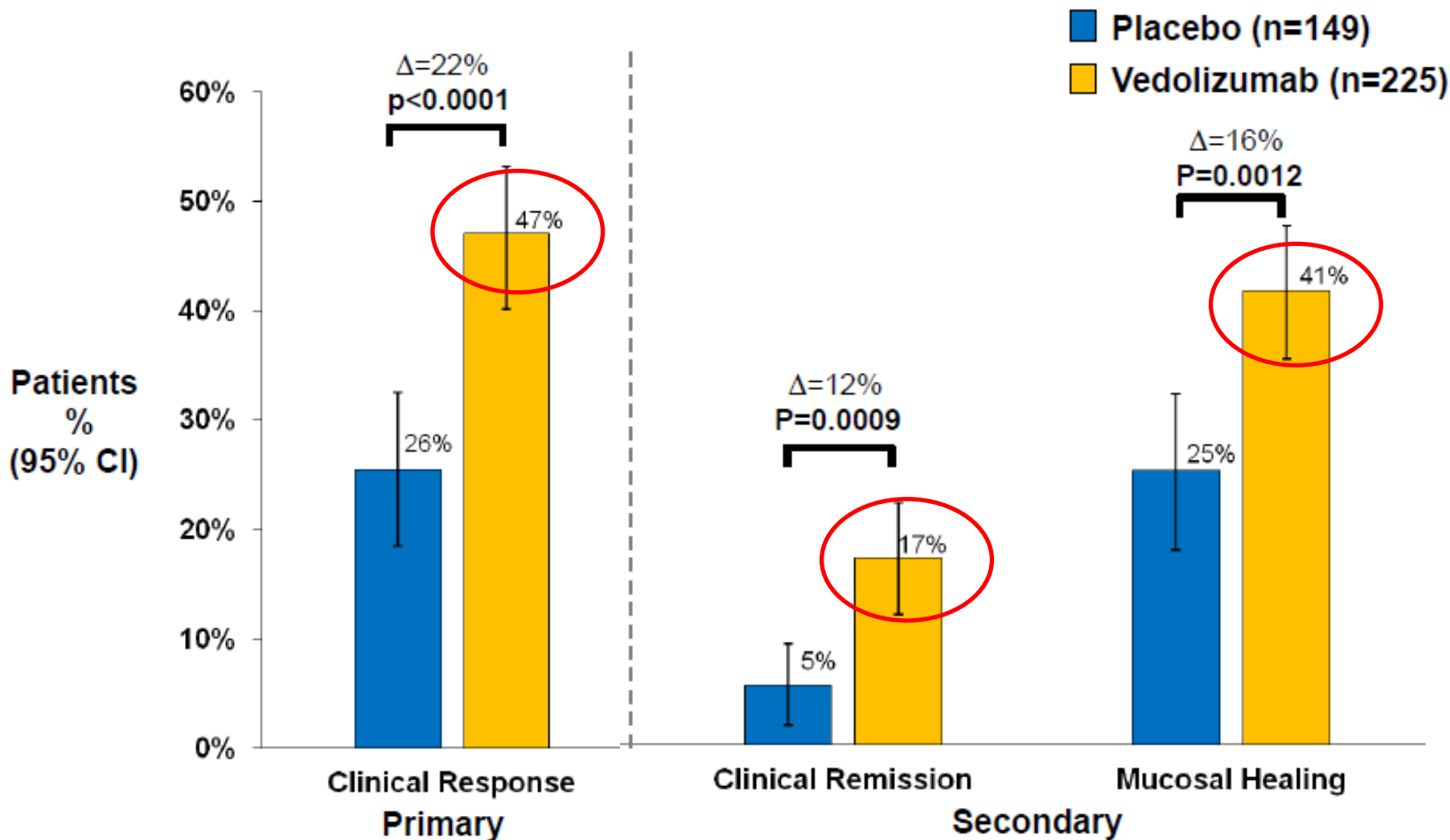
## Επαγωγή και επανα- τυχαιοποίηση

## Συντήρηση



# Το vedolizumab επάγει την ύφεση στην ελκώδη κολίτιδα την εβδομάδα 6

## ITT πληθυσμός επαγωγής

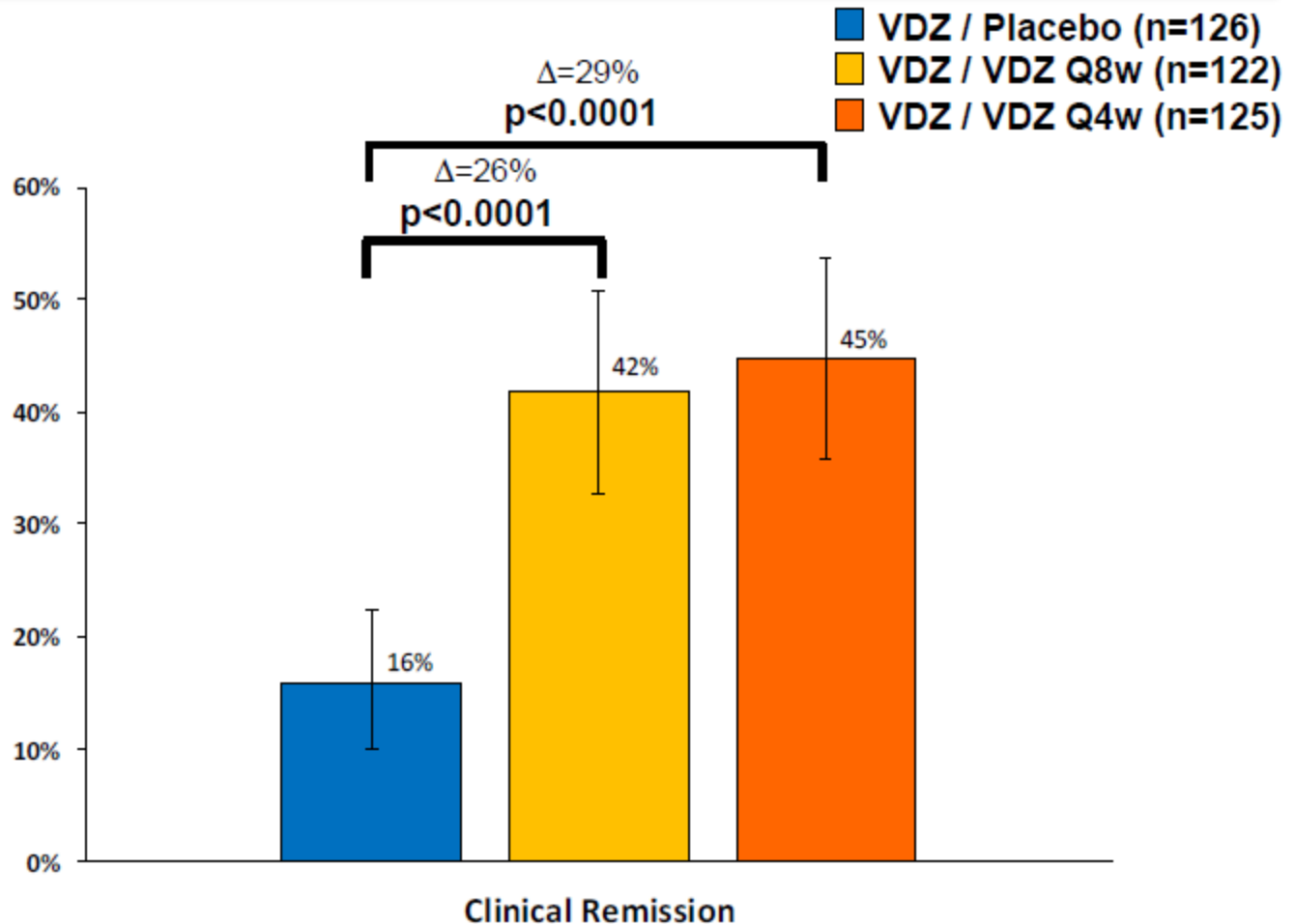


Οι μισοί περίπου ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην φάση επαγωγής, διατηρούν την ύφεση την εβδομάδα 52

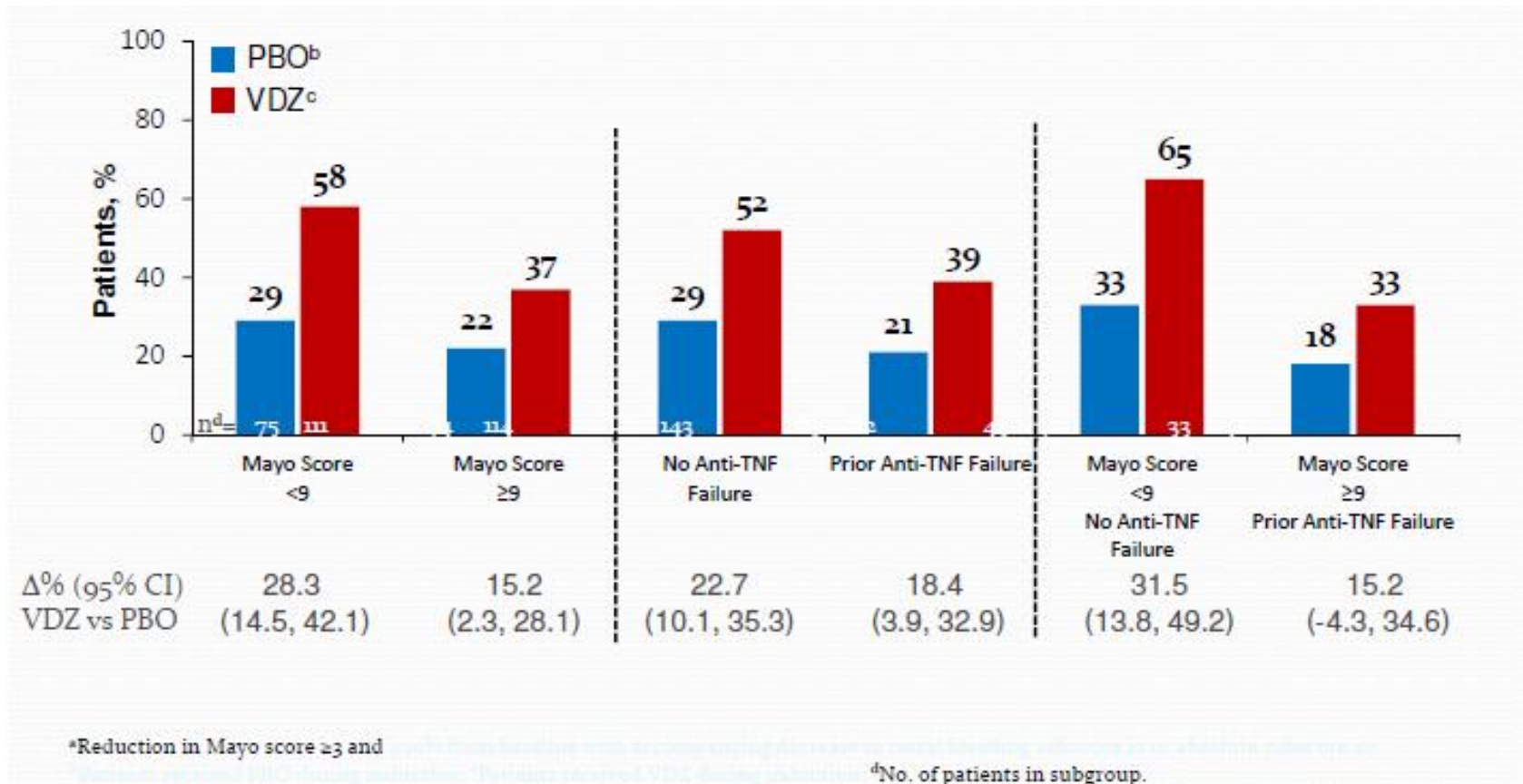


Ύφεση

Patients  
%  
(95% CI)

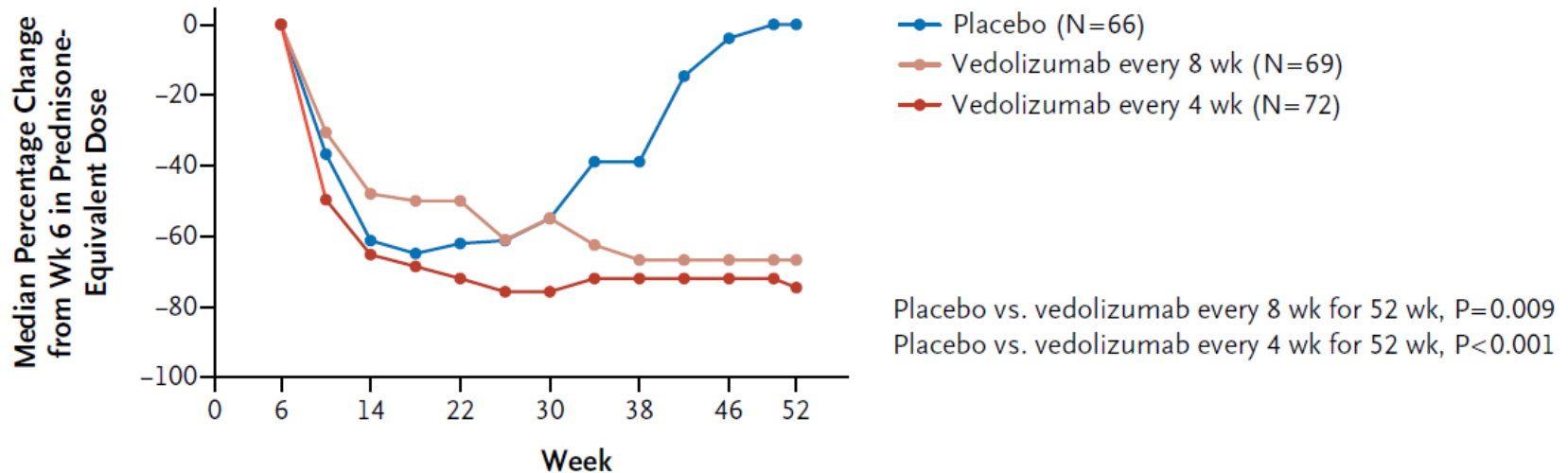


Η κλινική ανταπόκριση ήταν καλύτερη σε ασθενείς με χαμηλότερο Mayo σκορ και απουσία προηγούμενης αποτυχίας σε αντί-TNF



Την εβδομάδα 52, 31% και 45% των ασθενών ήταν σε ύφεση χωρίς κορτικοειδή για διάστημα χορήγησης 8 και 4 εβδομάδων

Ύφεση χωρίς κορτιζόνη





Τι σημαίνει πρώιμη χορήγηση βιολογικού παράγοντα;

Σε ποιον ασθενή σκεφτόμαστε την πρώιμη χορήγηση βιολογικού παράγοντα;

## 1<sup>η</sup> Περίπτωση

- Άνδρας, 48 ετών
- AP ελκώδης κολίτιδα, διάγνωση από Ζετίας
- Λαμβάνει μεσαλαζίνη 2 gr PEROS
- Δεν έλαβε ποτέ κορτικοειδή
- Δεν έχει εξωεντερικές εκδηλώσεις
- Δεν καπνίζει
- ΑΑ: ελεύθερο
- Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ (-)

## 2<sup>η</sup> Περίπτωση

- Γυναίκα, 25 ετών
- ~~Εκτεταμένη~~ ελκώδης κολίτιδα, ~~διάγνωση~~ από Ζετίας, (νοσηλεία)
- Λαμβάνει μεσαλαζίνη 3gr PEROS
- Έλαβε κορτικοειδή κατά τη διάγνωση και σε έξαρση της νόσου πριν 1 χρόνο
- ~~Εξωεντερικές~~ εκδηλώσεις: Οζώδες ερύθημα
- Δεν καπνίζει
- ΑΑ: ελεύθερο
- Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ (-)

# ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Δυσμενείς Προγνωστικοί παράγοντες



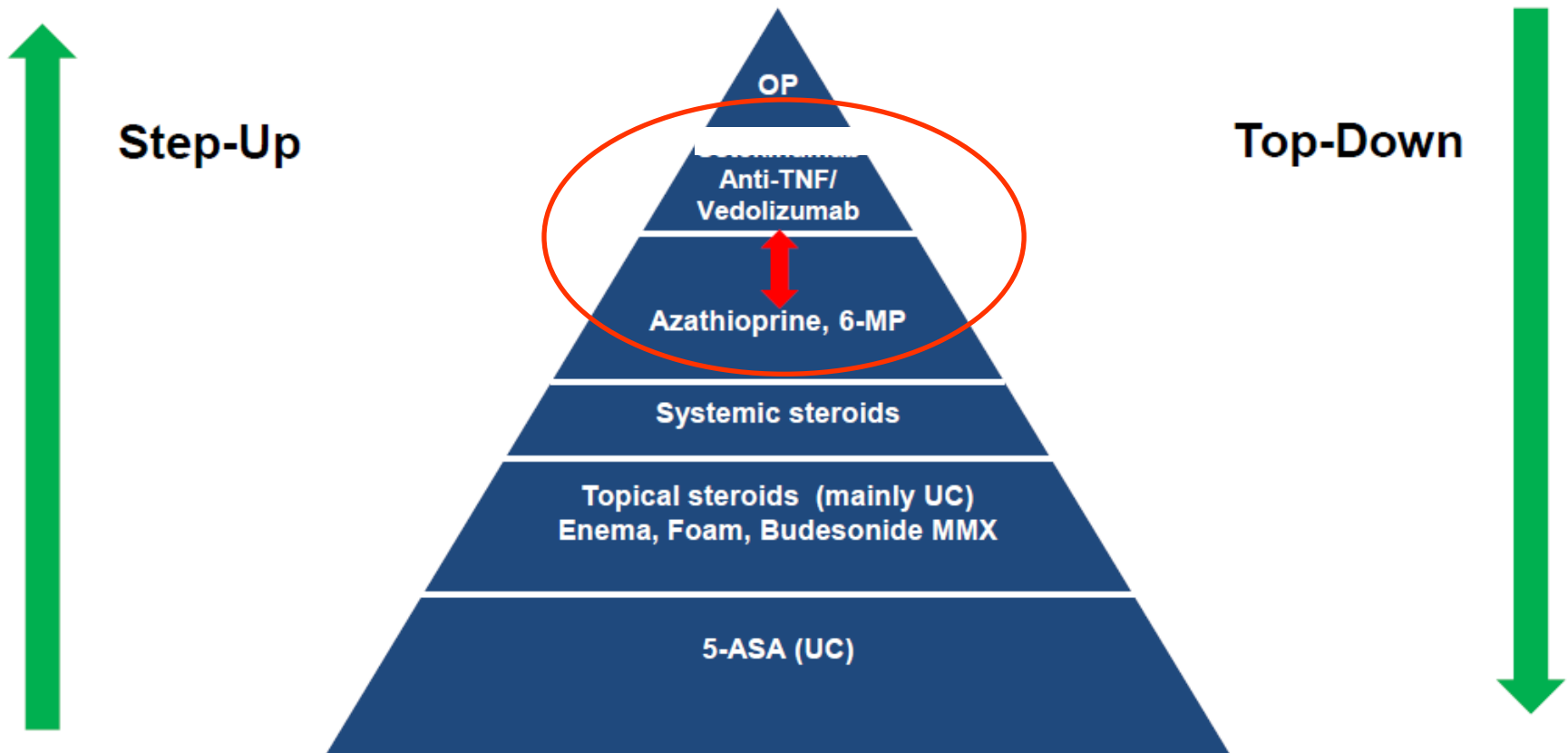
Μέτρια ΠΡΟΣ βαριά  
Εκτεταμένη νόσος  
Συχνές υποτροπές  
Βαριά ενδοσκοπική εικόνα

3<sup>η</sup> επιλογή

Ύφεση με 5ΑΣΑ/ΚΣ  
Διατήρηση  
με Αζαθειοπρίνη  
(+/- ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ)

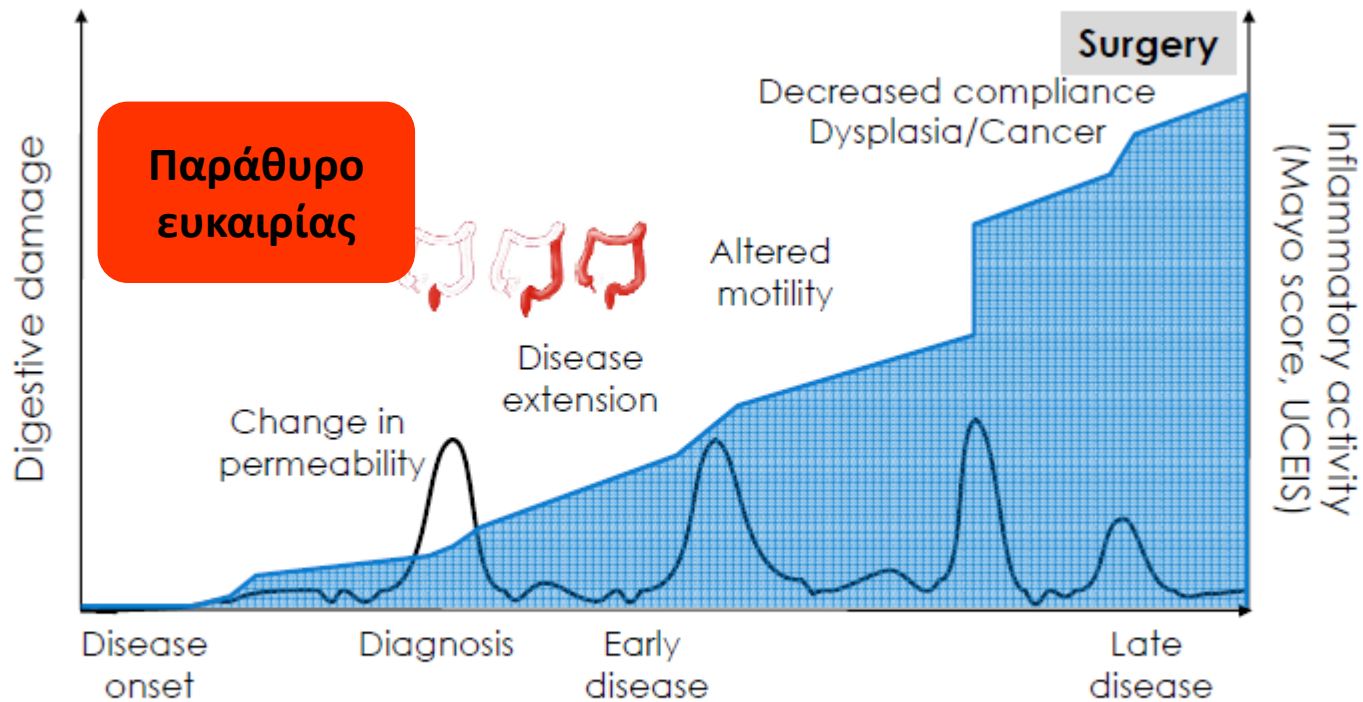
Γιατί να χορηγήσουμε πρώιμα βιολογικό παράγοντα;

# Κλασική και νεότερη θεραπευτική προσέγγιση



# Πρόοδος της νόσου και επιπλοκές

## Στόχοι πέραν του συμπτωματικού ελέγχου της νόσου



Είναι τεκμηριωμένο πως το να στοχεύουμε πέραν του ελέγχου των συμπτωμάτων (δηλαδή στην βλεννογονική επούλωση ή και στην ιστολογική επούλωση) τροποποιεί την πορεία της νόσου;

Και κατ' επέκταση είναι τεκμηριωμένη η πρώιμη χορήγηση ανοσοκαταστολής σε ασθενή με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες;



## Υπάρχουν αδυναμίες στην εφαρμογή αυτής της θεωρίας στην πράξη...

- **Στόχος; Διάσταση κλινικής από ενδοσκοπική εικόνα...**
- **Προοπτική μελέτη θεραπευτικών επιλογών βάση ενδοσκόπησης (Crohn)**
- **Μελέτες πρώιμης παρέμβασης (Crohn): όχι αναμενόμενα αποτελέσματα ...**
- **‘Πρώιμη’ παρέμβαση; Διάρκεια νόσου...**
- **Προγνωστικοί παράγοντες βάση αναδρομικών μελετών**

## Το infliximab μειώνει τον κίνδυνο κολεκτομής σε ασθενείς με μέτρια ΕΚ

- Ανάλυση μελετών ACT 1, 2
- 630/728 παρακολουθήθηκαν ως προς τον κίνδυνο κολεκτομής
- Κολεκτομή (54 εβδ): 10% vs 17% (p=0.02)
- Νοσηλείες και επεμβάσεις:  
40%(p=0.003), 34% (p=0.03) vs 20%, 21%

Sandborn, Gastro 2009

- ✓ Σχετίζεται με την βλεννογονική επούλωση την εβδομάδα 8

Colombel, Gastro 2011

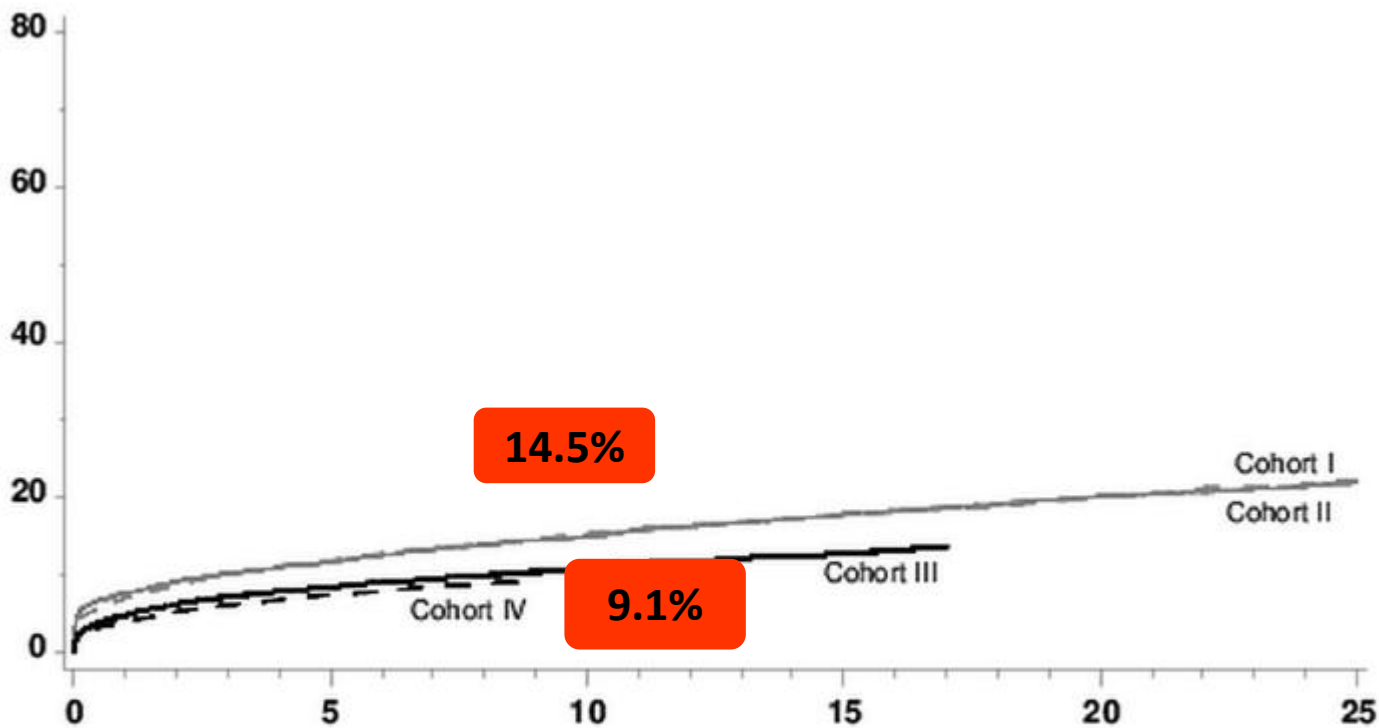
## Η προσθήκη adalimumab σχετίστηκε με μικρότερο αριθμό εισαγωγών

- ❑ Επεξεργασία δεδομένων μελετών ULTRA 1, 2
- ❑ Κατά 40% λιγότερες εισαγωγές οιασδήποτε αιτίας (σχετιζόμενη με την νόσο ή με τα φάρμακα) { $p < 0.05$ }

Feagan, Gastro 2014

Η μείωση της πιθανότητας κολεκτομής εντός 9 ετών σχετίστηκε με την αύξηση της χρήσης αντί-TNF και θειοπουρινών

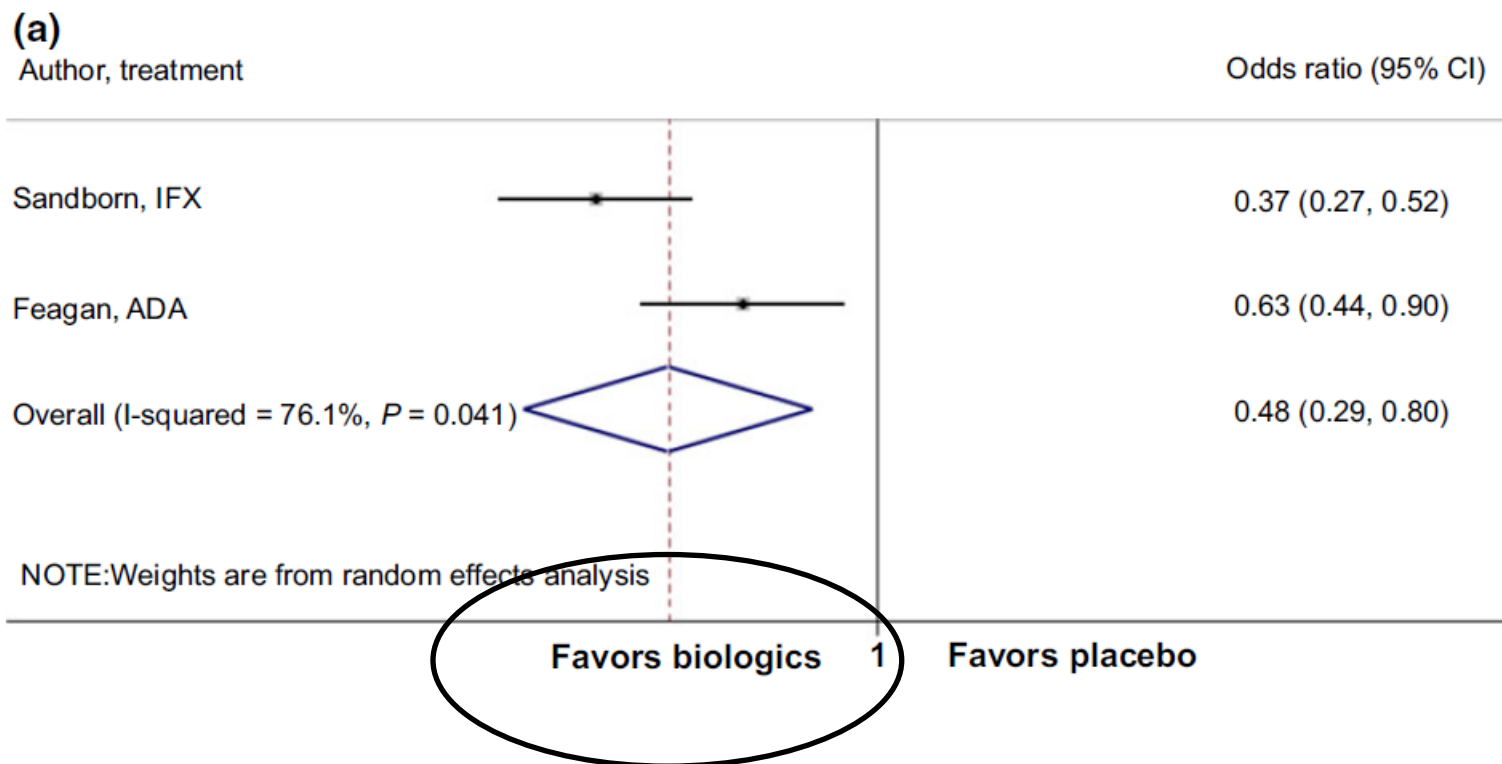
Cumulative probability of first major surgery in ulcerative colitis (%)



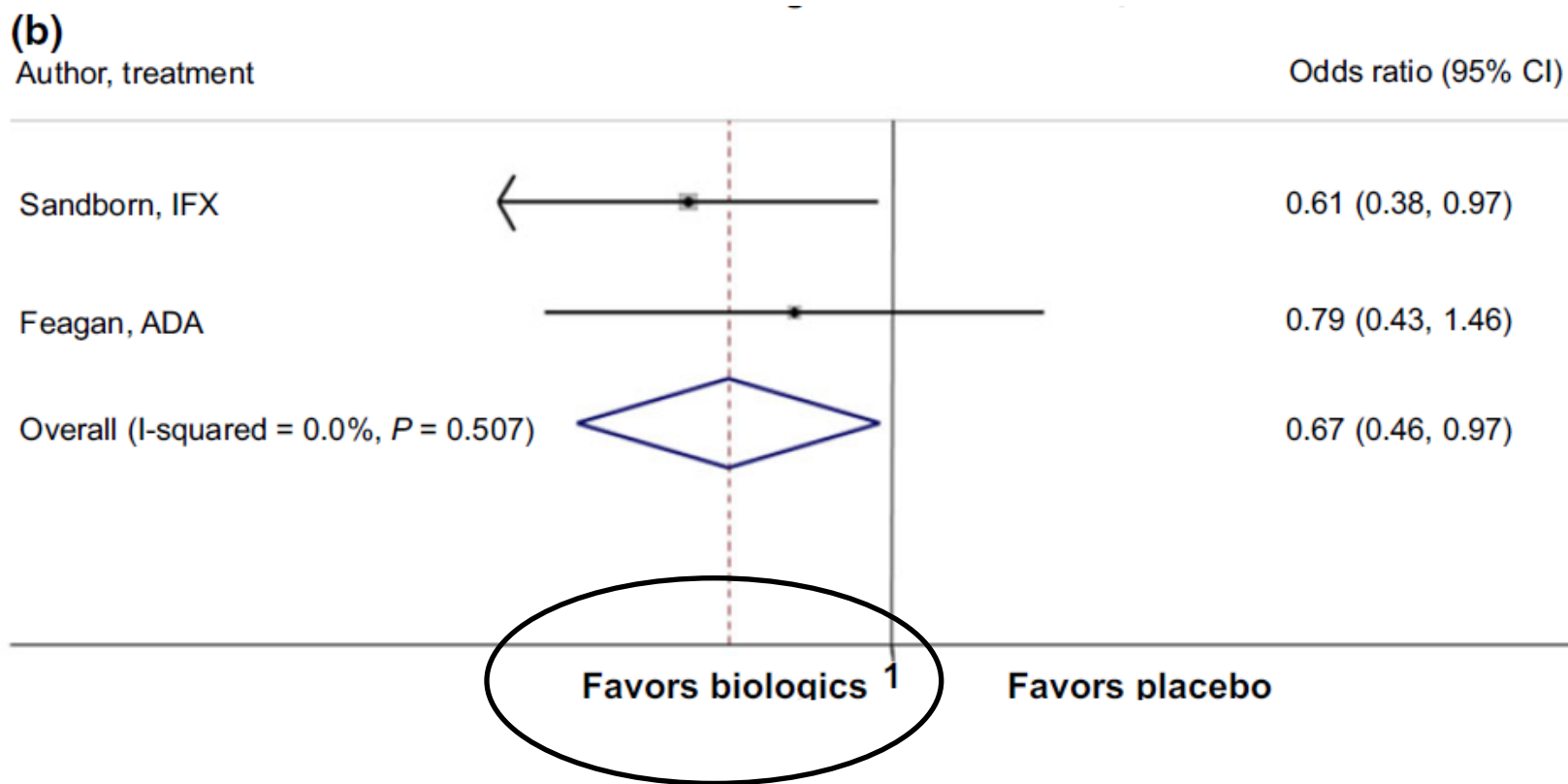
CP.	1 y.	5 yrs.	9 yrs.
Cohort I (1979-86)	7.7%	11.7%	14.5%
Cohort II (1987-94)	7.0%	11.8%	14.8%
Cohort III (1995-02)	4.7%	8.4%	10.4%
Cohort IV (2003-11)	4.0%	7.5%	9.1%
P-value	<.001	<.001	<.001

Time since diagnosis (years)

# Αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων ως προς την μείωση των εισαγωγών σε ασθενείς με ΕΚ



# Αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων ως προς την μείωση των χειρουργείων σε ασθενείς με ΕΚ



Ποιον βιολογικό παράγοντα; (ανασκοπήσεις)

# Σύγκριση ως προς την επαγωγή της ύφεσης

Όλοι οι παράγοντες ήταν συγκρίσιμοι ως προς την επαγωγή ύφεσης

Biologic studied	Trial	Population	Response	Remission	Discontinuation due to adverse event	Mucosal healing
<b>Induction</b>						
VDZ	GEMINI 1 [28, 30, 31, 32, 33, 34, 50]	Naïve subpopulation	VDZ: 69/130 (53%) <sup>a</sup> ; PBO: 20/76 (26%) <sup>a</sup>	VDZ: 30/130 (23%); PBO: 5/76 (7%)	VDZ: 0/130 (0%); PBO: 3/76 (4%)	VDZ: 64/130 (49%); PBO: 19/76 (25%)
		Failure subpopulation	VDZ: 32/82 (39%) <sup>a</sup> ; PBO: 13/63 (21%) <sup>a</sup>	VDZ: 8/82 (10%); PBO: 2/63 (3%)	VDZ: 0/82 (0%); PBO: 2/63 (3%)	VDZ: 25/82 (30%); PBO: 13/63 (21%)
ADA	ULTRA 1 [44]	Naïve (ITT)	ADA: 71/130 (55%) <sup>a</sup> ; PBO: 67/130 (45%) <sup>a</sup>	ADA: 24/130 (18%); PBO: 12/130 (9%)	ADA: 5/130 (4%); PBO: 5/130 (4%)	ADA: 61/130 (47%); PBO: 54/130 (42%)
	ULTRA 2 [45, 46]	Naïve subpopulation	ADA: 89/150 (59%) <sup>a</sup> ; PBO: 56/145 (39%) <sup>a</sup>	ADA: 32/150 (21%); PBO: 16/145 (11%)	NA	ADA: 74/150 (49%); PBO: 51/145 (35%)
		Experienced subpopulation	ADA: 36/98 (37%) <sup>a</sup> ; PBO: 29/101 (29%) <sup>a</sup>	ADA: 9/98 (9%); PBO: 7/101 (7%)	NA	ADA: 28/98 (29%); PBO: 27/101 (27%)
Suzuki, 2014 [49]	Naïve (full analysis set)	ADA: 45/90 (50%) <sup>a</sup> ; PBO: 34/96 (35%) <sup>a</sup>	ADA: 9/90 (10%); PBO: 11/96 (11%)	ADA: 6/90 (7%); PBO: 4/96 (4%)	ADA: 37/90 (41%); PBO: 29/96 (30%)	
IFX	ACT 1 [27]	Naïve (ITT)	IFX: 84/121 (69%) <sup>a</sup> ; PBO: 45/121 (37%) <sup>a</sup>	IFX: 47/121 (39%); PBO: 18/121 (15%)	NA	NA
	ACT 2 [27]	Naïve (ITT)	IFX: 78/121 (64%) <sup>a</sup> ; PBO: 36/123 (29%) <sup>a</sup>	IFX: 41/121 (34%); PBO: 7/123 (6%)	NA	IFX: 73/121 (60%); PBO: 38/123 (31%)
GLM	PURSUIT-SC [47]	Naïve (ITT)	GLM: 133/257 (52%) <sup>a</sup> ; PBO: 76/256 (30%) <sup>a</sup>	GLM: 48/257 (19%); PBO: 16/256 (6%)	GLM: 1/331 (0%); PBO: 3/330 (1%)	GLM: 111/257 (43%); PBO: 73/256 (29%)



# Σύγκριση ως προς την διατήρηση της ύφεσης

Biologic studied	Trial	Population	Response	Remission	Discontinuation due to adverse event	Mucosal healing
<b>Maintenance</b>						
VDZ	GEMINI 1 [28, 30, 32, 33, 34, 35, 50]	Naïve subpopulation	VDZ: 47/72 (65%) <sup>b</sup> ; PBO: 21/79 (27%) <sup>b</sup>	VDZ: 33/72 (46%); PBO: 15/79 (19%)	VDZ: 3/79 (4%); PBO: 9/88 (10%)	VDZ: 43/72 (60%); PBO: 19/79 (24%)
		Failure subpopulation	VDZ: 20/43 (47%) <sup>b</sup> ; PBO: 6/38 (16%) <sup>b</sup>	VDZ: 16/43 (37%); PBO: 2/38 (5%)	VDZ: 4/43 (9%); PBO: 6/38 (16%)	VDZ: 18/43 (42%); PBO: 3/38 (8%)
ADA	ULTRA 2 [45, 46]	Naïve subpopulation	ADA: 55/89 <sup>c</sup> (62%) <sup>b</sup> ; PBO: 35/56 <sup>c</sup> (63%) <sup>b</sup>	ADA: 33/89 <sup>c</sup> (37%); PBO: 18/56 <sup>c</sup> (32%)	NA	ADA: 47/89 <sup>c</sup> (53%); PBO: 28/56 <sup>c</sup> (50%)
		Experienced subpopulation	ADA: 20/29 <sup>c</sup> (69%) <sup>b</sup> ; PBO: 10/36 <sup>c</sup> (28%) <sup>b</sup>	ADA: 10/29 <sup>c</sup> (34%); PBO: 3/36 <sup>c</sup> (8%)	NA	ADA: 15/29 <sup>c</sup> (52%); PBO: 10/36 <sup>c</sup> (28%)
	Suzuki, 2014 [49]	Naïve (full analysis set)	ADA: 25/82 <sup>c</sup> (30%) <sup>b</sup> ; PBO: 6/34 <sup>c</sup> (18%) <sup>b</sup>	ADA: 19/82 <sup>c</sup> (23%); PBO: 2/34 <sup>c</sup> (6%)	ADA: 22/177 (12%); PBO: 6/96 (6%)	ADA: 51/82 <sup>c</sup> (62%); PBO: 15/34 <sup>c</sup> (44%)
IFX	ACT 1 [27]	Naïve (ITT)	IFX: 55/84 <sup>c</sup> (65%) <sup>b</sup> ; PBO: 24/45 <sup>c</sup> (53%) <sup>b</sup>	IFX: 42/84 <sup>c</sup> (50%); PBO: 20/45 <sup>c</sup> (44%)	IFX: 10/121 (8%); PBO: 11/121 (9%)	IFX: 55/84 <sup>c</sup> (65%); PBO: 22/45 <sup>c</sup> (49%)
GLM	PURSUIT-M [48]	Naïve (ITT)	GLM: 72/153 (47%) <sup>b</sup> ; PBO: 49/156 (31%) <sup>b</sup>	GLM: 51/153 (33%); PBO: 35/156 (22%)	GLM: 8/154 (5%); PBO: 10/156 (6%)	NA <sup>d</sup>

Το vedolizumab ίσως υπερέχει στην φάση της διατήρησης και μάλιστα ανεξάρτητα της αντί-TNF εμπειρίας

Table 3. Comparative efficacy of biological agents for induction and maintenance therapy for anti-TNF therapy-experienced subpopulation.

Time point (Endpoint)	Odds ratio (95% CrI)		
	Vedolizumab vs. adalimumab	Vedolizumab vs. placebo	Adalimumab vs. placebo
<b>Induction</b>			
Clinical response	1.74 (0.69–4.45)	2.51* (1.18–5.48)	1.43 (0.79–2.64)
Clinical remission	2.72 (0.43–23.79)	3.66 (0.87–27.98)	1.37 (0.47–4.03)
Mucosal healing	1.56 (0.57–4.22)	1.70 (0.80–3.81)	1.09 (0.60–2.10)
<b>Maintenance</b>			
Durable clinical response	2.04 (0.44–9.01)	4.89* (1.74–15.89)	2.47 (0.90–6.99)
Clinical remission	3.40 (0.40–32.52)	12.14* (3.14–78.38)	3.60* (1.01–18.23)
Mucosal healing	6.72* (1.36–41.17)	9.09* (2.74–40.06)	1.36 (0.50–3.91)

# Infliximab vs Adalimumab

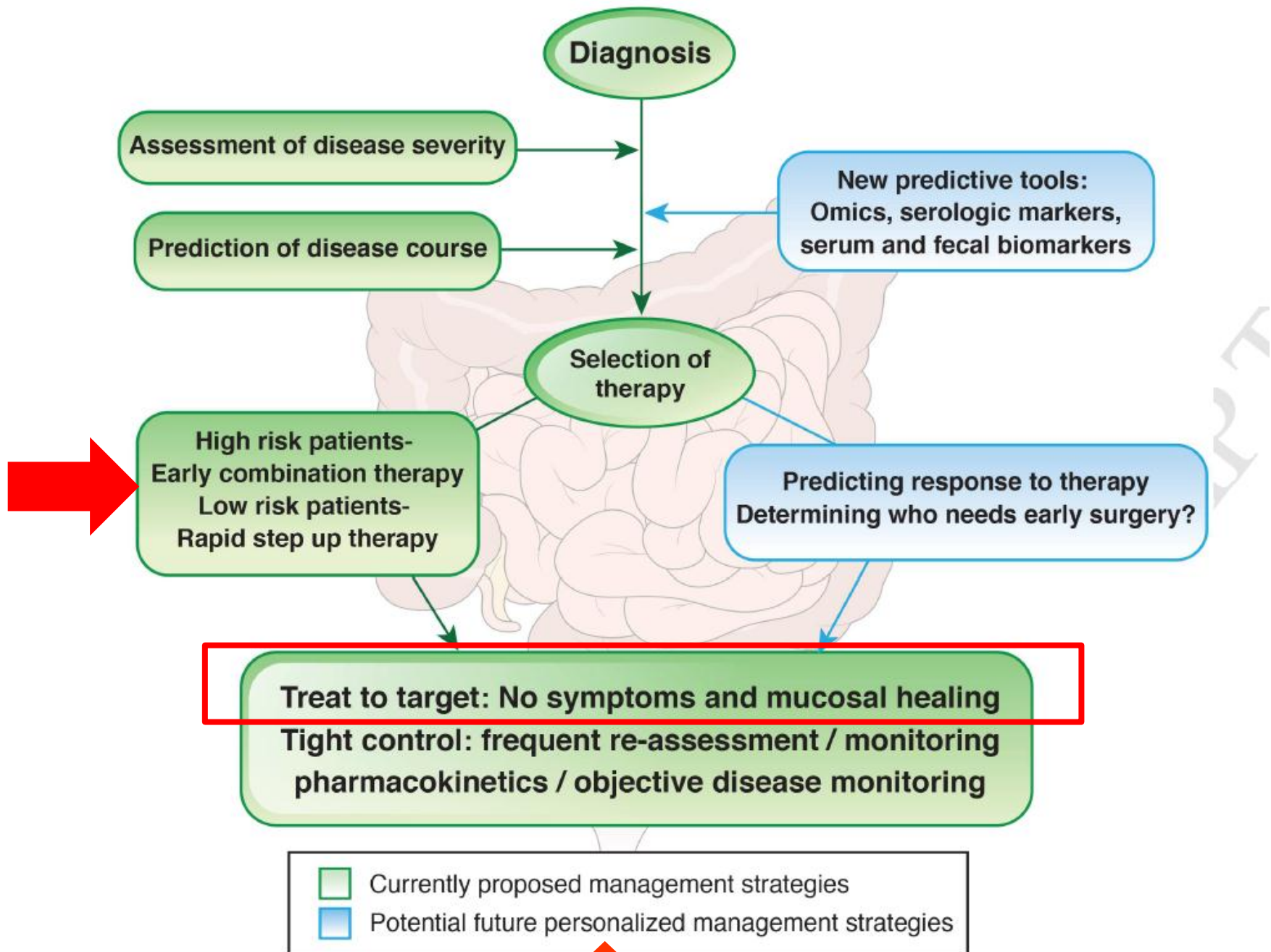
- Το infliximab αποτελεσματικότερο στην επαγωγή της ύφεσης
- Συγκρίσιμα αποτελεσματικά στην φάση της διατήρησης της ύφεσης

Thorlund, JCC 2014

- ❖ Όλοι οι βιολογικοί συγκρίσιμοι στην φάση της επαγωγής
- ❖ Το infliximab είναι αποτελεσματικότερο από το adalimumab ως προς την ανταπόκριση και την βλεννογονική επούλωση

Danese, Ann Int Med 2014

Cholapranee, APT 2017





Back up

**Table 1. Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity.\***

Stool frequency†

0 = Normal no. of stools for this patient

1 = 1 to 2 stools more than normal

2 = 3 to 4 stools more than normal

3 = 5 or more stools more than normal

Subscore, 0 to 3

Rectal bleeding‡

0 = No blood seen

1 = Streaks of blood with stool less than half the time

2 = Obvious blood with stool most of the time

3 = Blood alone passes

Subscore, 0 to 3

Findings on endoscopy

0 = Normal or inactive disease

1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)

2 = Moderate disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)

3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)

Subscore, 0 to 3

Physician's global assessment§

0 = Normal

1 = Mild disease

2 = Moderate disease

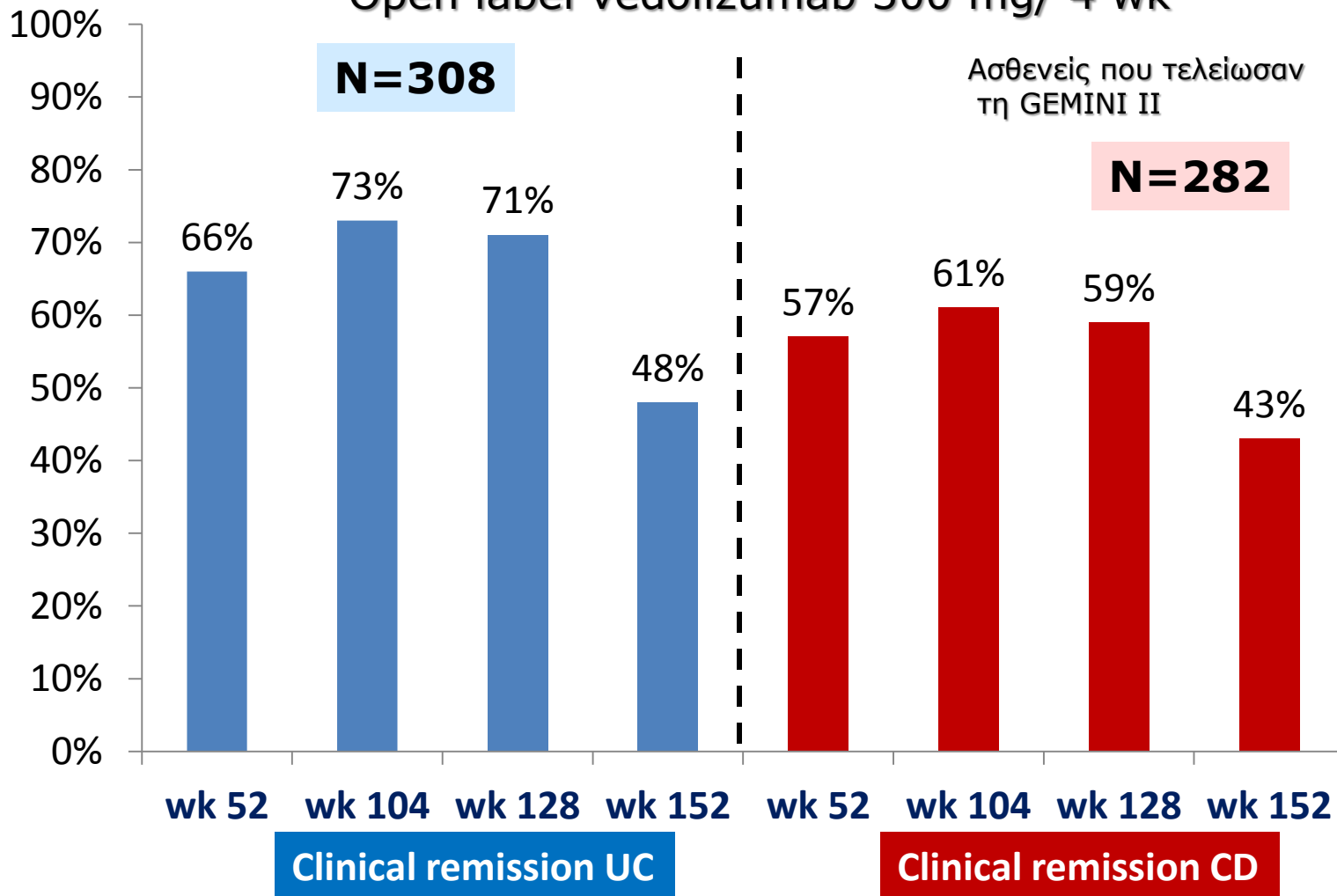
3 = Severe disease

Subscore, 0 to 3

# Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα vedolizumab στην ΕΚ και τη ΝC - GEMINI LTS – 3 έτη

Ασθενείς που τελείωσαν τη GEMINI I

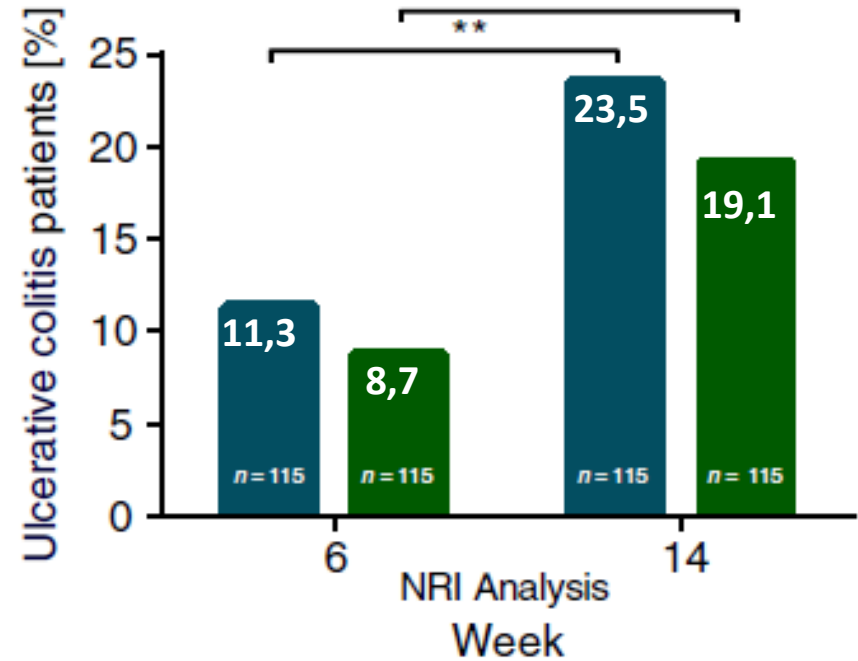
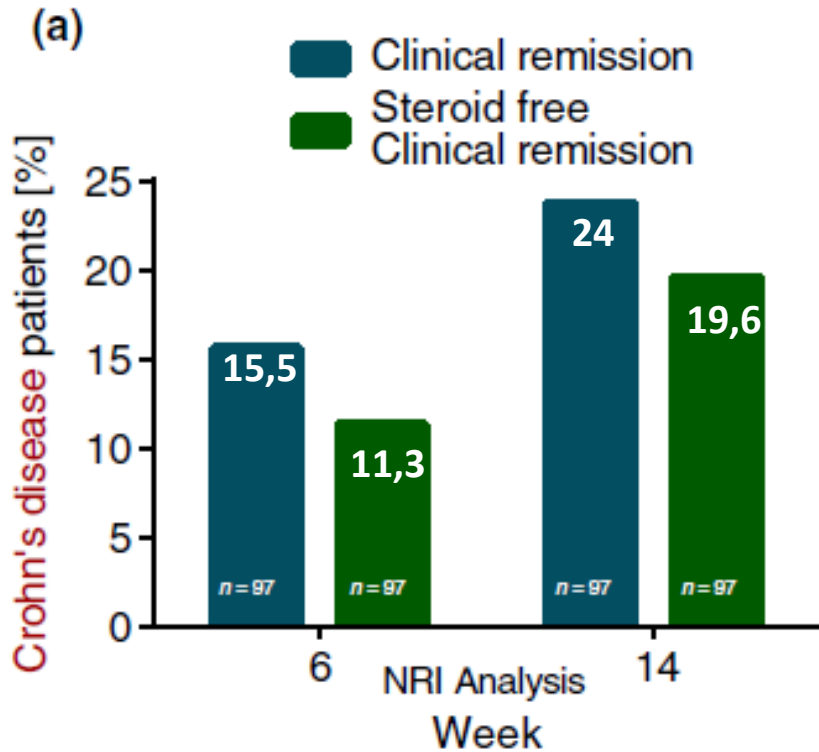
Efficacy population  
Open label vedolizumab 300 mg/ 4 wk





# Το vedolizumab στην κλινική πράξη

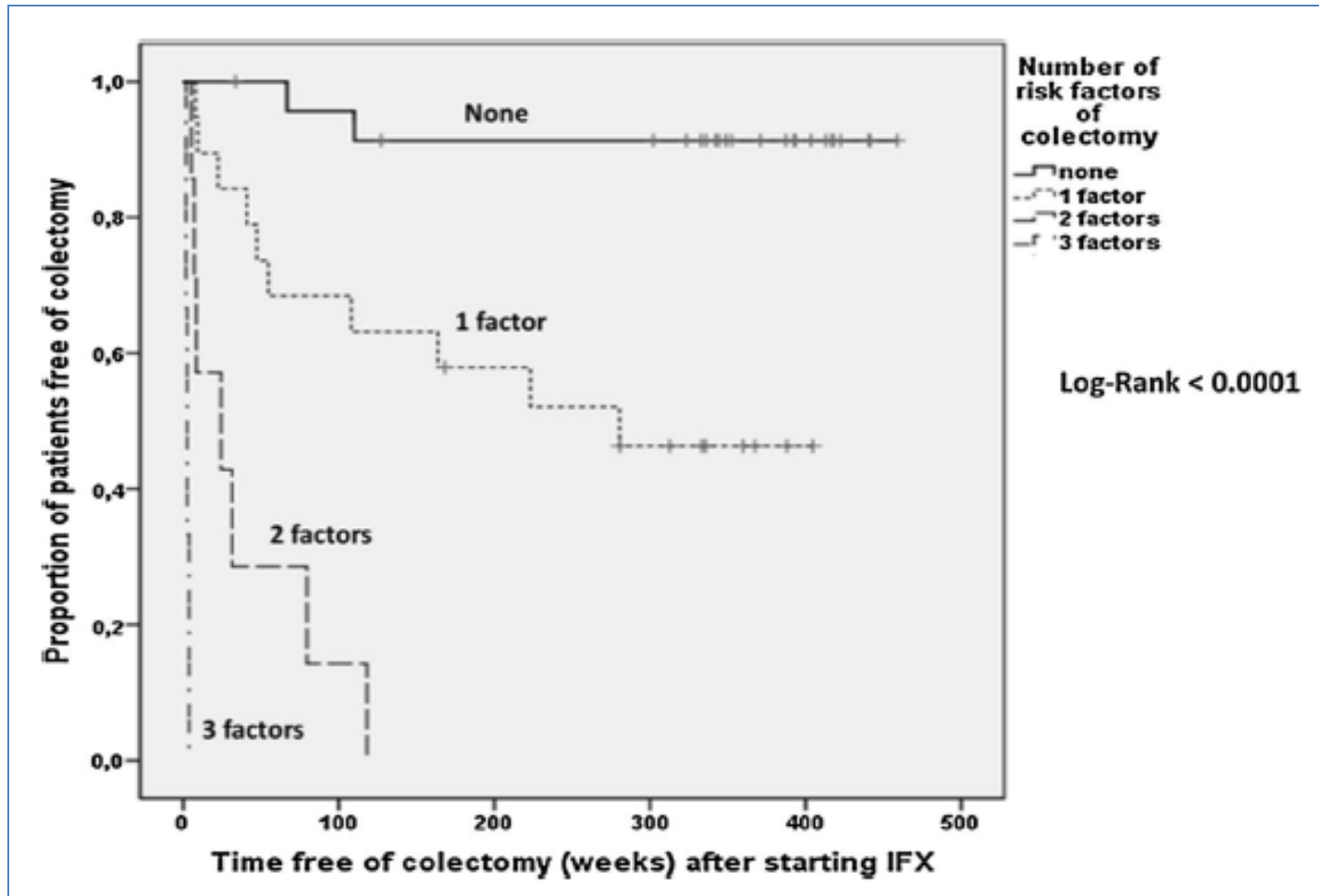
- Γερμανική εθνική κοορτή (vedolizumab Germany Consortium)
- N=212 (97 CD, 115 UC), 95% αποτυχία αντι-TNF
- 300 mg wk 0, 2, 6



# Predictors of long-term response to infliximab in CD

- Drop of elevated baseline CRP to <3 mg/L*
- Short-term clinical benefit of IFX treatment*
  
- >40-y-old at the initiation of IFX*
- disease duration <3 years*
  
- Concurrent immunomodulators*
  
- No Smoking*

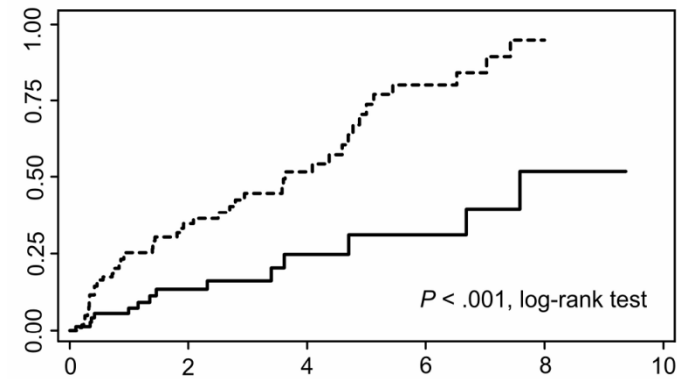
# Use IFX in patients with favorable prognostic factors for response



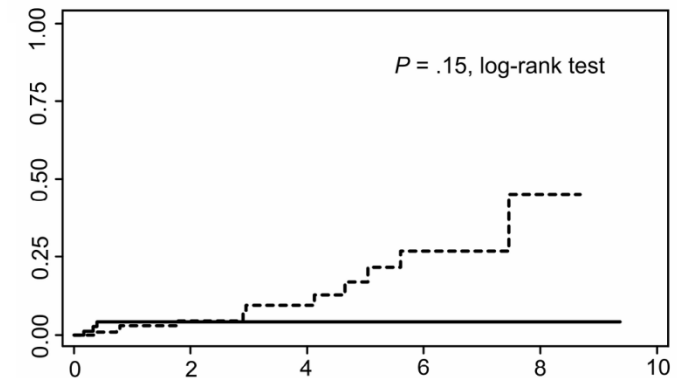
# Stop Therapy with caution - UC

Discontinuation of IFX is associated with

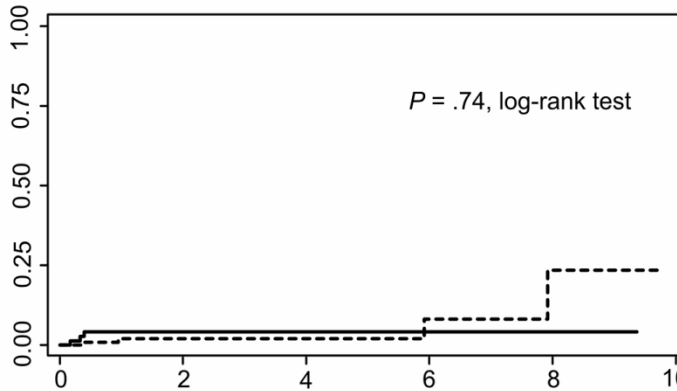
increase in relapse rates



increase in hospitalization rates



increase in colectomy rates



Time to colectomy (years)

- Ποιον απο τους βιολογικους
- Αλλαζει η πορεια της νοσου δηλ εκτος απο το οφελος της υφεσης αλλαζει κατι με την πρωιμη χορηγηση
- Το ecco δεν μιλαει για προγνωστικους παραγοντες στην εκ και σε επιλογη αναλογως (στην κρον αναφερεται;)
- Στις μελετες αρρωστοι πηραν βιολογικο αμεσως μετα τα κορτικοειδη (δηλ κορτικοανθεκτικοι) η και μετα απο αποτυχια σε αζα (και σε αντι tnf)
- Υπαρχει καταγεγραμμενο οφελος απο πρωιμη αποφαση για βιολογικο;
-

**Table 2. Eight Factors that Define Severity of Ulcerative colitis, Proposed by the IOIBD**

ITEMS	CRITERIA
EFFECTS OF DISEASE	
Clinical symptoms	Frequency of loose stool (>1 above baseline) and/or rectal bleeding (present or absent) and/or nocturnal bowel movements
	Anorectal symptoms (pain, urgency, incontinence, discharge, tenesmus)
Impact on daily activities	Disease having significant impact on daily activities
INFLAMMATORY BURDEN	
Serum biomarkers	Anemia (WHO criteria; abnormal) and/or elevated CRP (cut off 5) and/or low albumin
Mucosal lesions (endoscopy)	Presence of erosions, ulcers and/or friability
DISEASE COURSE	
Response to medication	Steroid use within past year and/or failure of biologics and/or immunomodulators
Disease extent	Extensive colitis
Need for hospitalization	Need for hospitalization within last 12 months