

Αντι-ιντεγκρίνες ή αντι-TNF ως
θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς
με ΙΦΝΕ?

Γ.Ι. Θεοχάρης. Επιμελητής Α.
ΤΝΠ-Ρίο.

Α. Ελκώδης Κολίτις: Ποιος ο 1^{ος} βιολογικός παράγοντας? Anti-TNF ή VDZ?

Table 1. Biological agents approved by the FDA for use in ulcerative colitis.

Biological agent	Mechanism of action	Structure	Route of administration	Year of approval
Infliximab	Anti-TNF α	25% murine, 75% human IgG1	Intravenous	2005
Adalimumab	Anti-TNF α	Human IgG1	Subcutaneous	2012
Golimumab	Anti-TNF α	Human IgG1	Subcutaneous	2013
Vedolizumab	Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin	Humanized IgG1	Intravenous	2014

Κλινική ανταπόκριση- ύφεση σε Ε.Κ.

Table 2.1. Mayo score for ulcerative colitis^{33,239} [www.gastrojournal.org for full details].

Mayo index	0	1	2	3
Stool frequency	Normal	1–2/day > normal	3–4/day > normal	5/day > normal
Rectal bleeding	None	Streaks	Obvious	Mostly blood
Mucosa	Normal	Mild friability	Moderate friability	Spontaneous bleeding
Physician's global assessment	Normal	Mild	Moderate	Severe

- Κλινική ανταπόκριση (response) :
 - μείωση κατά 3 και τουλάχιστον 30% του Mayo+
 - μείωση του subscore της αιμορραγίας κατά 1
 - και subscore αιμορραγίας <1.
- Κλινική ύφεση (remission):
 - Mayo score <2
 - όλα τα subscore <1.
 - Βλεννογονική επούλωση (absolute Mayo endoscopy subscore) < 1.

Drug	Trial, year	Patients	Prior TNF	Regime, time of assessment	End-points	Results Drug vs. placebo (PBO) (<i>p</i> value)
Remission induction						
Vedolizumab (VDZ)	GEMINI I	374	42%	VDZ 300 mg IV (Weeks 0, 2) 6 weeks	Clinical response ¹	47.1 vs. 25.5% (<i>p</i> < 0.001)
					Clinical remission ²	38 vs. 8% (<i>p</i> < 0.001)
					Mucosal healing ³	40.9 vs. 24.8% (<i>p</i> < 0.001)
Infliximab (IFX)	ACT1	364	0%	IFX IV 5–10 mg/ kg (Weeks 0, 2, 6) 8 weeks	Clinical response	69 vs. 61 vs. 37% (5 mg/kg, 10 mg/kg, PBO) (<i>p</i> < 0.001 both)
Adalimumab (ADA)	ULTRA 1	186	0%	ADA SC	Clinical remission	18.5 vs. 9.2% (<i>p</i> = 0.031)
	ULTRA 2	494	40%	160/80/40 mg (Weeks 0, 2, 6) 8 weeks	Clinical remission Clinical response Mucosal healing	16.5 vs. 9.3% (<i>p</i> < 0.005) 50.4 vs. 34.6% (<i>p</i> < 0.005) 41.1 vs. 31.7% (<i>p</i> < 0.05)
Golimumab (GLM)	PURSUIT-SC (Phase 3)	774	0%	GLM SC 200/100 mg or 400/200 mg (Weeks 0, 2) 6 weeks	Clinical response	51 vs. 54.9 vs. 30.3% (200/100 mg vs. 400/200 mg vs. PBO) (<i>p</i> < 0.001 both)
					Clinical remission	17.8 vs. 17.9 vs. 6.4% (200/100 mg vs. 400/200 mg vs. PBO) (<i>p</i> < 0.001 both)
					Mucosal healing	42.3 vs. 45.1 vs. 28.7% (200/100 mg vs. 400/200 mg vs. PBO) (<i>p</i> = 0.0014, <i>p</i> < 0.001 respectively)

Remission maintenance

Vedolizumab (VDZ)	GEMINI I	373	42%	VDZ 300 mg IV (4- or 8-weekly) 52 weeks	Clinical remission	41.8 vs. 44.8 vs. 15.9% (8-, 4-weekly, PBO) (both $p < 0.001$)
					Durable response ⁴	56.6 vs. 42 vs. 23.8% (8-, 4-weekly, PBO) (both $p < 0.001$)
					Durable remission ⁵	20.5 vs. 24 vs. 8.7% (8-, 4-weekly, PBO) (both $p < 0.008$)
					Mucosal healing	51.6 vs. 56 vs. 19.8% (8-, 4-weekly, PBO) (both $p < 0.001$)
					Steroid-free remission	31.3 vs. 45.2 vs. 13.9% (8-, 4-weekly, PBO) (both $p < 0.01$)
Infliximab (IFX)	ACT1 trial	364	0%	IFX 5–10 mg/kg IV (8-weekly) 54 weeks	Clinical response	44 vs. 45 vs. 20% (5 mg/kg, 10 mg/kg, PBO) ($p < 0.001$ all comparisons)
Adalimumab (ADA)	ULTRA 2	494	40%	ADA 160/80 mg induction (Weeks 0, 2) then 40 mg 2-weekly 54 weeks	Clinical remission	17.3 vs. 8.5% ($p = 0.004$)
Golimumab (GLM)	PURSUIT-SC (Phase 3)	464	0%	GLM 50 or 100 mg 2-weekly 54 weeks	Clinical response	47 vs. 49.7 vs. 31.2% (50 mg vs. 100 mg vs. PBO) ($p < 0.01$, $p < 0.001$ respectively)
					Clinical remission	23.2 vs. 27.8 vs. 15.6% (50 mg vs. 100 mg vs. PBO) ($p < 0.004$ vs. PBO)
					Mucosal healing	42.4 vs. 41.7 vs. 26.6% (50 mg vs. 100 mg vs. PBO) ($p < 0.002$ vs. PBO)

Table X. Differences in trial design

Study	Design	Anti-TNF naive patients	Primary endpoint	Forced corticosteroid taper	Required for steroid and /or ISS failure
ULTRA 1	Parallel group	X	Remission at week 8	No	X
ULTRA 2	Parallel group	No	Remission at week 8 and at week 52	No	X
ACT 1	Parallel group	X	Response at week 8	X	X
ACT 2	Parallel group	X	Response at week 8	X	No
PURSUIT	Re-randomized responders	X	Response at week 6 and week 54	X	No
GEMINI	Re-randomized responders	No	Response at week 6 Remission at week 52	X	X

ISS: immunosuppressants.

Συγκριτικές μελέτες anti-TNF vs VDZ

- Μετα- ανάλυση anti- TNF (infliximab,adalimumab, golimumab) και vedolizumab . Τα αποτελέσματα ως θεραπεία επαγωγής παρόμοια. (όχι για συντήρηση θεραπείας, διαφορές σε μελέτες).
- **Danese S et al. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160:704-11.**
- Head-to-head μελέτες:
- A. etrolizumab (μηχανισμός παρόμοιος με vedolizumab) - infliximab σε anti-TNF-naïve (phase III).
- B. Adalimumab vs vedolizumab σε E.K (VARISITY phase III).

Ε.Κ./ Σύγκριση βλεννογονικής επούλωσης

- Meta-analysis (12 RCTs).
 - Διάρκεια follow-up: 6-12 w για επαγωγή/ 32-54 w για διατήρηση ύφεσης.
 - anti-TNFs και anti-integrins πιο αποτελεσματικές από placebo για πρόκληση (45% vs. 30%) και διατήρηση βλεννογονικής επούλωσης (33% vs. 18%) (ns).
 - Adalimumab κατώτερο του infliximab [OR 0.45, 95% credible interval(CrI) 0.25-0.82] και συνδυασμού infliximab-azathioprine (OR 0.32, 95% CrI 0.12-0.84) για πρόκληση βλεννογονικής επούλωσης.
- Cholapranee A et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 1291-1302

Μελέτες real-life anti-TNF

- **IFX:** Ανταπόκριση - 3 m σε 190/250 (76.0%)/ 12 m σε 168/190 (88.4%) -143/190 (75.3%) στο follow-up.
- Αποτυχία για ανταπόκριση στους 3 m συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο κολεκτομής, 29/60 (48.3%) στους 12 m , 41/60 (68.3%) στο follow-up.
 - **Angelison L et al. Aliment Pharmacol Ther. 2017 ;45:519-32.**
- **ADA:** 67.1% αποτυχία IFX
- 75.3% κλινική ανταπόκριση Week 12/48,6% την 52 w.
- Βλεννογονική επούλωση 48.1% Week 52.
- Αύξηση δόσης ADA : 17.6%,
 - **Bálint A et al. J Crohns Colitis. 2016;10:26-30.**
- **GOL:** 72.7% αποτυχία IFX +/- ADA.
- Κλινική ύφεση/ ανταπόκριση την w 14 : 24% / 55% αντίστοιχα.
- 27,3% αύξηση δόσης την 14 wk.
 - **Bosca-Watts MM, World J Gastroenterol. 2016;22:10432-9.**

Μελέτες real- life. VDZ- Ε.Κ. (1)

- 5/2009- 6/2013.
- Ανταποκριθέντες σε VDZ: -88% [n = 120/136] μετά 104 w.
- - 96% [n = 70/73] μετά από 152 w.

- Μείωση μεσοδιαστημάτων ανά 4 w (αντί για 8w) αύξηση της ανταπόκρισης και ύφεσης σε (41% και 28%, αντίστοιχα σε 52 w), από 19% και 6%, προ της αύξησης της δόσης.

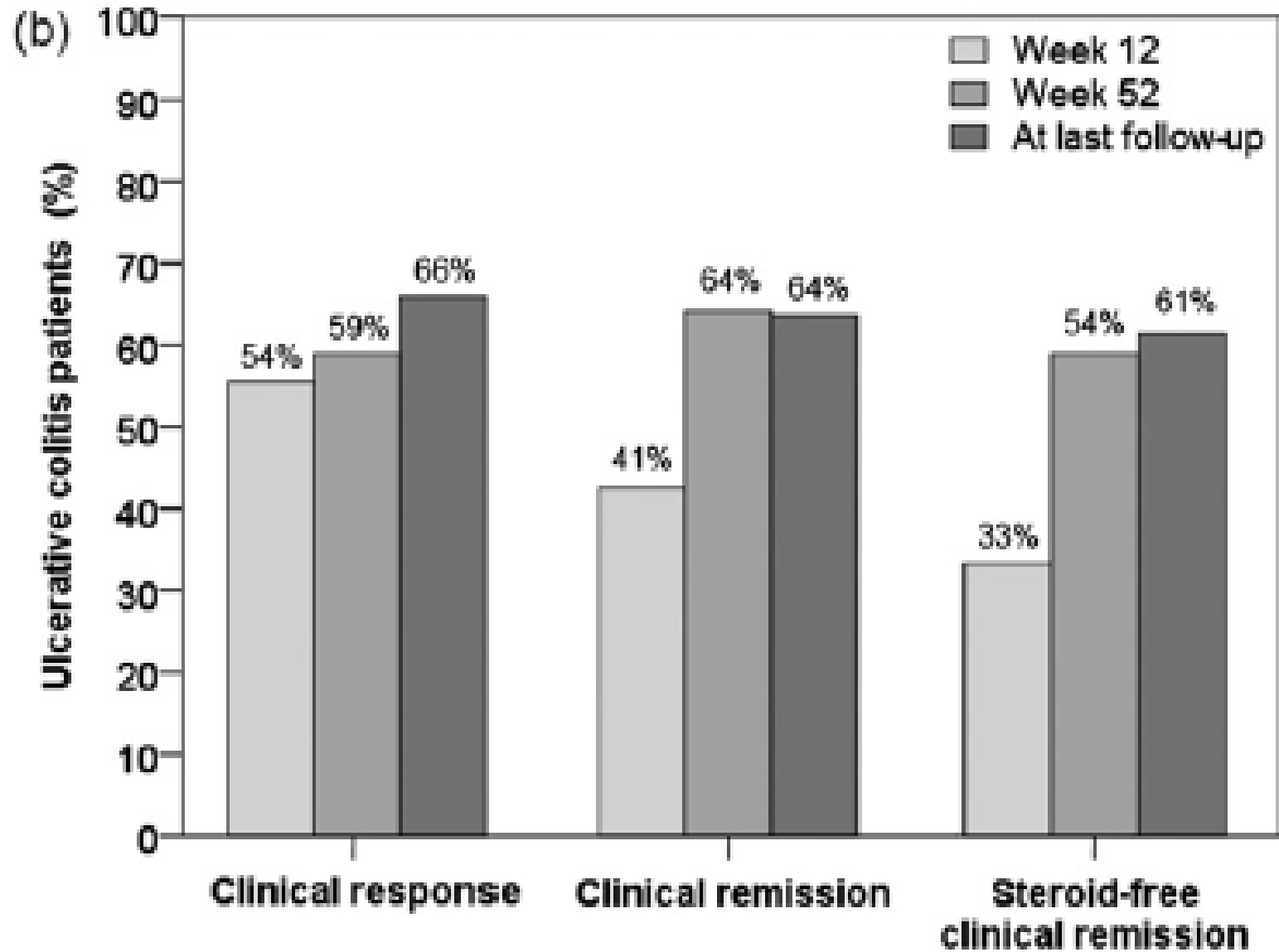
- Loftus E at al, J Crohns Colitis 2017; 11 : 400-11.

Μελέτες real-life (2).

- 246 ασθενείς (147 ΝC/ 92 Ε.Κ./ 7 ΙΦΝΕ αταξινομήτοι).
- 86% αποτυχία anti-TNF.
- 48% των ΝC χειρουργείο.
- Μέσο follow-up: 17 μήνες (IQR: 14-20).

- Διακοπή λόγω απώλειας ανταπόκρισης : Προηγούμενη λήψη anti-TNF (95% CI: 0.96-16.75) και αυξημένη CRP αρχικά (95% CI:1.10-4.35).

Carl Eriksson et al. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52, 722-9.



Carl Eriksson et al. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52, 722-9.

ECCO guidelines 2016-E.K.

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]

ECCO statement 12I

Anti-TNF or vedolizumab may be used as first-line biological therapy. Vedolizumab is effective in patients failing anti-TNF [EL2]. In patients responding to vedolizumab, maintenance therapy with vedolizumab is appropriate [EL2]

B. N. Crohn: Ποιος ο 1ος βιολογικός παράγοντας? Anti-TNF ή VDZ?

Table 3 Crohn's disease activity index scoring system

Clinical or laboratory variable	Multiplication factor
Number of liquid or soft stools each day for seven days	× 2
Abdominal pain (graded from 0-3 on severity) each day for seven days	× 5
General wellbeing, subjectively assessed from 0 (well) to 4 (terrible) each day for seven days	× 7
Presence of complications ¹	× 20
Taking Lomotil or opiates for diarrhea	× 30
Presence of an abdominal mass (0 as none, 2 as questionable, 5 as definite)	× 10
Hematocrit of < 47% in men and < 42% in women	× 6
Percentage deviation from standard weight	× 1

¹One point each is added for each set of complications.

Table 4 Harvey-Bradshaw index

	Very well	Below average	Poor	Very poor	Terrible
General well-being	0	1	2	3	4
Abdominal pain	None 0	Mild 1	Moderate 2	Severe 3	
# liquid stools/d	#	#	#	#	#
Abdominal mass	None 0	Dubious 1	Definite 2	Tender 3	

A score of less than 5 is generally considered to represent clinical remission.

Disease activity indices for Crohn's disease.

	Crohn's disease activity index [6]	Harvey-Bradshaw index [7]
Remission	0-150	0-5
Mild	150-225	5-7
Moderate	221-450	8-16
Severe	>450	>16

Drug	Trial, year	Patients	Prior TNF	Regime Time of assessment	End-points	Results Drug vs. placebo (PBO) (<i>p</i> value)
Remission induction						
Vedolizumab (VDZ)	GEMINI II, 2013	368	51%	VDZ 300 mg IV (Weeks 0, 2) 6 weeks	Clinical remission ¹ CDAI-100 response ² CRP mg/L at week 6	14.5 vs. 6.8% (<i>p</i> = 0.02) 31.4 vs. 25.7% (<i>p</i> = 0.23) 19.9 vs. 21.1% (NS)
	GEMINI III*, 2014	315	100%	VDZ 300 mg IV (Weeks 0, 2) 6 weeks 10 weeks	Clinical remission CDAI-100 response Clinical remission week 10	15.2 vs. 12.1 (<i>p</i> = 0.433) 39.2 vs. 22.3 (<i>p</i> < 0.001) 26.6 vs. 12.1 (<i>p</i> < 0.001)
Infliximab (IFX)	Targan <i>et al.</i> , 1997 ³⁰	108	0%	IFX IV 5 mg/kg, 10 mg/kg or 20 mg/kg (Week 0)	Clinical remission	33 vs. 4% (all doses) (<i>p</i> < 0.005)
Adalimumab (ADA)	CLASSIC I, 2006	299	0%	ADA SC	Clinical remission	36 vs. 12% (<i>p</i> < 0.001)
	GAIN, 2007	325	100%	160/80 mg (Weeks 0, 2) 4 weeks	Clinical remission	21 vs. 7% (<i>p</i> < 0.001)

VDZ N. Crohn- έναρξη δράσης

- Μερικοί ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται την 6^η εβδ. επιτυγχάνουν ανταπόκριση μετά την 6^η εβδ.
 - *Sands BE et al. Gastroenterology 2014 ;147:618-62.*
- Πιθανώς το μεγαλύτερο πρόβλημα είναι η καθυστερημένη έναρξη δράσης (Μειωμένη δράση σε ενεργή νόσο σοβαρού βαθμού).
- Συν-χορήγηση στεροειδών με vedolizumab για να αρχίσει να δρα το VDZ μετά από ύφεση από στεροειδή.
 - *Leon P. et al. Expert Opin Investig Drugs. 2016 ; 25: 263-73.*

Remission maintenance

Vedolizumab (VDZ)	GEMINI II, 2013			VDZ 300 mg IV (4- or 8-weekly)	Clinical remission	39 vs. 36.4 vs. 21.6% (8-, 4-weekly, PBO) ($p < 0.001$, $p = 0.004$)
				52 weeks	CDAI-100 response	43.5 vs. 45.5 vs. 30.1% (8-, 4-weekly, PBO) ($p < 0.01$, $p < 0.005$)
					Steroid-free remission	31.7 vs. 28.8 vs. 15.9% (8-, 4-weekly, PBO) ($p = 0.02$, $p = 0.04$)
					Durable remission ³	21.4 vs. 16.2 vs. 14.4% (8-, 4-weekly, PBO) (both NS)
Infliximab (IFX)	Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 ⁷⁷	73	0%	IFX 10 mg/kg IV (8-weekly)	Clinical remission	52.9 vs. 20% ($p = 0.013$)
				44 weeks		
Adalimumab (ADA)	CHARM, 2007 [†]	778	50%	ADA 40 mg 2-weekly	Clinical remission	40 vs. 17% ($p < 0.001$)
				56 weeks		

Real life μελέτες σε N. Crohn/ anti-TNF

- 469 ασθενείς με N. Crohn υπό IFX για 4.5 έτη, η 5-ετής βελτίωση (benefit) 55.7 %.
 - Eshuis EJ et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1622-30.
- Ασθενείς υπό ADA με μέτρια -σοβαρής μορφής N. Crohn (CHARM ,ADHERE μελέτες) και ύφεση στο 1 έτος: 4-ετής ύφεση 54 %.
 - Panaccione R, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1236-47.

Real life μελέτες σε N. Crohn/VDZ

- Μετρίου- σοβαρού βαθμού N. Crohn (NC).
 - Αναδρομική μελέτη- 7 κέντρα-212 ασθενείς (US VICTORY Consortium).
 - 5/2014- 12/2015.
 - 90% προηγηθείσα χορήγηση anti-TNF.
 - Μέση παρακολούθηση 39 w(25-53).
 - Κλινική ύφεση και βλεννογονική επούλωση σε 1/3 ασθενών.
 - Καλύτερα αποτελέσματα μετά από 6 μήνες αγωγής.
- Dulai PS et al. *Am J Gastroenterol* 2016 ;111:1147-55.

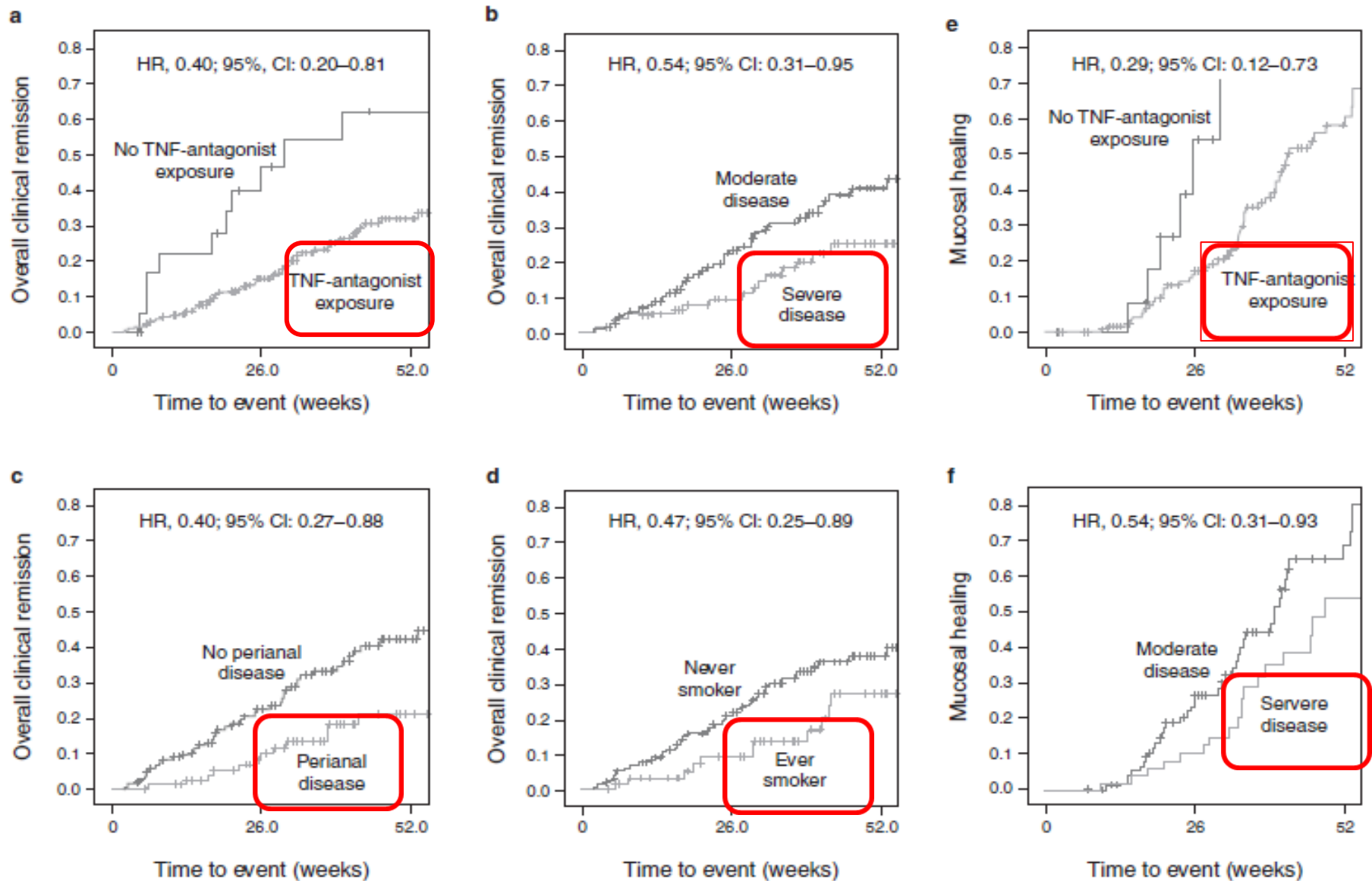
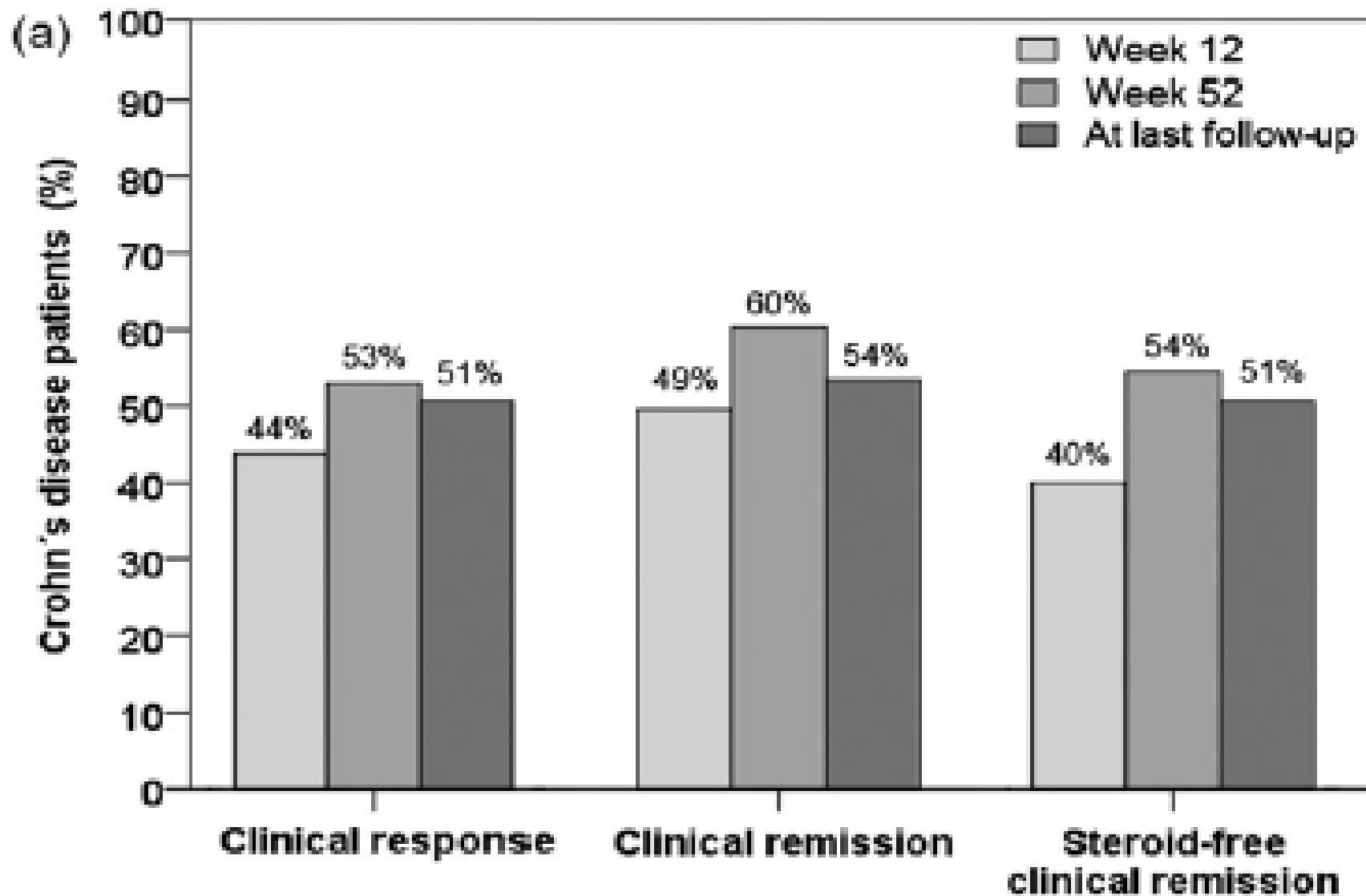


Figure 1. Cumulative rate of clinical remission and mucosal healing for clinical predictors. (a–d) Clinical remission during VDZ maintenance therapy stratified by (a) prior exposure to TNF-antagonists (yes vs. no); (b) baseline disease severity (moderate vs. severe); (c) baseline perianal disease (yes vs. no); and (d) smoking status (ever smoker vs. never smoker). (e,f) Mucosal healing during VDZ maintenance therapy stratified by (e) prior exposure to TNF-antagonists (yes vs. no) and (f) baseline disease severity (moderate vs. severe). HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; TNF-antagonist, tumor necrosis factor antagonist; VDZ, vedolizumab. **Dulai PS et al. Am J Gastroenterol 2016 ;111:1147-55.**



C Erijsen et al. *Scandinavian J Gastroenterol* 2017;52:722-9.

N. Crohn: ECCO guidelines 2016

ECCO statement 5C

Moderately active localised ileocaecal Crohn's disease should be treated with budesonide [EL1], or with systemic corticosteroids [EL1]. An anti-TNF based strategy should be used as an alternative for patients, who have previously been steroid-refractory or -intolerant [EL1]. For some patients who have infrequently relapsing disease restarting steroids with an immunomodulator may be appropriate [EL2]. In patients refractory to steroids and/or anti-TNF, vedolizumab is an appropriate alternative [EL1]

ECCO statement 5D

Severely active localised ileocaecal Crohn's disease should initially be treated with systemic corticosteroids [EL1]. For those who have relapsed, an anti-TNF based strategy is appropriate [EL1]. Surgery is a reasonable alternative for patients with disease refractory to conventional medical treatment and should also be discussed [EL3]. For some patients who have infrequently relapsing disease restarting steroids with an immunomodulator may be appropriate [EL2]. In patients refractory to steroids and/or anti-TNF vedolizumab is an appropriate alternative [EL1]

ECCO statement 5E

Active colonic CD should be treated with systemic corticosteroids [EL1]. For those who have relapsed, an anti-TNF based strategy is an appropriate option [EL1]. In patients refractory to steroids and/or anti-TNF vedolizumab is an appropriate alternative [EL1]

Γ. Ασφάλεια χορήγησης αντι-TNF.

I) Σε ηλικιωμένους

- 16 κέντρα: 2000-2009.
- 2475 ασθενείς με infliximab- 604 ασθενείς με adalimumab.
- 95 ασθενείς (3%) > 65 ετών (52 άνδρες, 37 Ε.Κ./ 58 με Ν. Crohn).
- 78 infliximab/ 17 adalimumab.
- 11% σοβαρού βαθμού λοιμώξεις (vs 0,5% control group),
- 3% νεοπλάσματα (vs 2 %).
- 10% θάνατος (vs 2%).

• **Cottone M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:30-5.**

Ασφάλεια Θεραπείας-anti-TNF-

ii) Κακοήθειες.

- (TREAT) Registry : Συνδυασμός anti-TNF- ανοσοκατασταλτικού αυξημένος κίνδυνος καρκίνων, αθροιστικά αλλά όχι στατιστικά.
- Ηλικία, διάρκεια Θεραπείας, κάπνισμα ανεξάρτητοι παράγοντες.
 - *Lichtenstein GR et al. Am J Gastroenterol 2014; 109:212-23.*

Table 2 Impact of medications on skin cancer risk among inflammatory bowel disease patients.

	NMSC	Melanoma
Thiopurines	+	—
Methotrexate	—	—
Calcineurin inhibitor ^a	—	—
Biologic ^b	+ (CD)	+
Combination therapy	+ (CD)	?

NMSC, non-melanoma skin cancers; CD, Crohn's disease.

^a Tacrolimus or cyclosporine.

^b Infliximab or adalimumab.

Burmester GR, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-24.
Long MD et al. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010;8: 268-74.
Mariette X, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71. e2.
Magro F, et al. *J Crohns Colitis* 2014;8:31-44.

Τ λεμφώματα και anti-TNF- REFURBISH study

Table 5. Test (T-cell NHL and HSTCL) and control events reported^a with TNF- α inhibitors (alone or in combination with thiopurines) in inflammatory bowel disease patients

	T-cell NHL	Control events	P value	Confidence intervals
TNF- α inhibitor with thiopurine	36	12	<0.0001	4.98–354.09
TNF- α inhibitor alone	6	71	1.00	0.13–10.61
Thiopurines alone	19	3	<0.0001	8.32–945.38
Control drugs	1	14	—	—
	HSTCL	Control events	P value	Confidence intervals
TNF- α inhibitor with thiopurine	23	12	P<0.0001	2.99–993.04
TNF- α inhibitor alone	1	71	P=1.00	0.02–15.70
Thiopurines alone	17	3	P<0.0001	6.90–3045.2
Control drugs	0	14	—	—

HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; TNF- α , tumor necrosis factor alpha.

^aReported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System only.

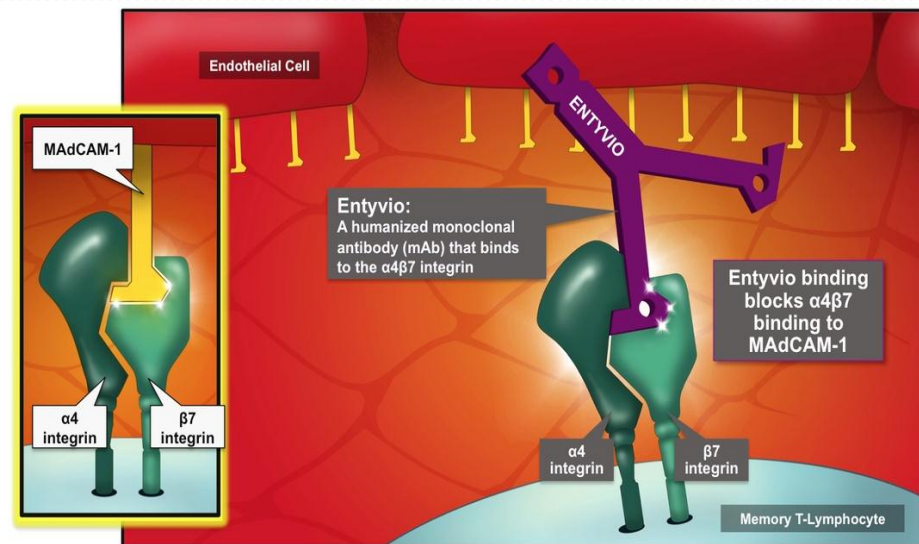
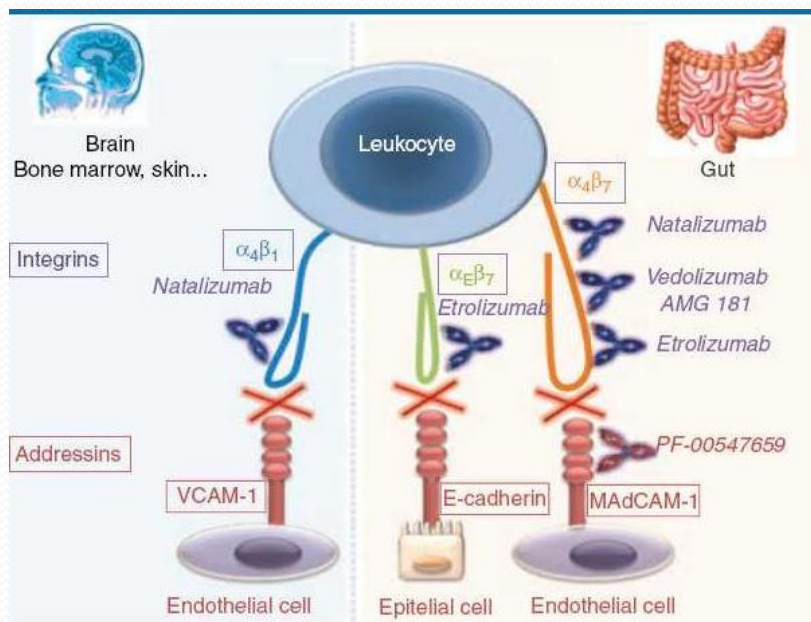
iii) Ασφάλεια anti-TNF. Λοιμώξεις

- Παράγοντες κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις:
- - (E.K.)Προηγούμενη λήψη anti-TNF.(95% CIs 1.16 - 3.42, $p=0.0122$)
- -(E.K.)ναρκωτικά αναλγητικά (95% CI 1.57-4.58, $p=0.0003$),
- - (N.C) νεαρότερη ηλικία (95% CI 0.95 -0.98, $p<0.0001$),
- -Λήψη στεροειδών (95% CI 1.35 -2.63, $p=0.0002$) ή ναρκωτικών (95% CI 1.90 -3.89, $p<0.0001$).

Colombel JF et al. *Gut* 2017;66:839-851

Anti-integrins-ασφάλεια Θεραπείας

- Natalizumab: αναστέλλει $\alpha 4\beta 1$ και $\alpha 4\beta 7$ integrins . Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).
- Vedolizumab: μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι $\alpha 4\beta 7$ integrin που εκλεκτικά αποτρέπει την μετανάστευση των λεμφοκυττάρων στην υποβλεννογόνια στιβάδα του ΓΕΣ (gut-selective).



Δ. Ασφάλεια VΔΖ σε μεγαλύτερες ηλικίες

- >55 μικρότερος κίνδυνος για σοβαρού βαθμού λοιμώξεις (0.9/100 ασθενείς-έτη) και επιπλοκές που οδηγούν σε νοσηλεία (14.8/100 ασθενείς-έτη).
 - Όχι διαφορές ανάλογα μη ηλικία στην επίπτωση επιπλοκών (αιματολογικά, κακοήθεια, θάνατος).
- Yajnik V et al. Adv Ther 2017; 34:542-59.

Ασφάλεια χορήγησης VDZ

- 5/2009-6/2013.
- 2830 ασθενείς (E.K. /N. Crohn) με μέση έκθεση στο VDZ 1-1977 ημέρες.
- Όχι λοιμώξεις, σοβαρής μορφής μορφής λοιμώξεις, ευκαιριακές λοιμώξεις.
- Σπάνια: Λοιμώξεις από κλωστηρίδια, σήψη και TBC ($\leq 0.6\%$).
- Όχι PML (progressive multifocal leucoencephalopathy) .
- Αντίδραση στην ενέσιμη μορφή $\leq 5\%$.
- 18 ασθενείς ($<1\%$) κακοήθεια.

• Colombel JF et al. *Gut* 2017;66:839-851.

Ε. Κόστος Θεραπείας

- COIN study.
 - 1315 ασθενείς με N. Crohn/ 937 με Ε.Κ.
 - N. Crohn vs Ε.Κ. : €1625 (95% CI €1476 - €1775) vs €595 (95% CI €505 - €685), ($p < 0.01$).
 - anti-TNFα : μεγαλύτερο κόστος (64%) vs (31%) συνολικού κόστους.
 - Νοσηλείες : 19% (NC) vs 23% (Ε.Κ.).
 - Χειρουργεία: 1%.
 - Απώλεια παραγωγικότητας: 16%. Vs 39%
- Van der Valk ME et al. Gut 2014;63:72-9.

Anti- TNF ή VDZ ως 1^η βιολογική Θεραπεία; Cost-effectiveness (ΗΠΑ)

Table 2 Summary of cost-effectiveness after 1 year of treatment

Treatment	\$ per MH achieved	\$ per 1 additional MH achieved
Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks	\$99 171	–
Infliximab 10 mg/kg every 8 weeks	\$123 653	\$1 243 310
Adalimumab 160/80/40 mg, 40 mg EOW	\$316 378	(Dominated)
Vedolizumab 300 mg every 8 weeks	\$301 969	(Dominated)

EOW, every other week; MH, mucosal healing.

Table 3 Threshold analysis

Strategy	Current wholesale cost	Cost-effective cost
Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks*	\$1114	–
Adalimumab 40 mg EOW	\$1748	≤\$1156
Vedolizumab 300 mg every 8 weeks	\$5788	≤\$2537

*Infliximab administration costs exceeding \$1974 represents a cut-off price at which it becomes a cost-ineffective strategy. EOW, every other week.

Συμπέρασμα: -Adalimumab όχι κόστος νοσηλείας (s.c.)- η πιο cost-effective 1^η γραμμής Θεραπείας όταν μεγάλο κόστος νοσηλείας.

► Vedolizumab από άποψη costeffectiveness 2^η γραμμής Θεραπεία σε μετρίως-σοβαρής μορφής Ε.Κ.

L Yokomizo et al. *BMJ Open Gastro* 2016;3:e000093.

Anti- TNF ή VDZ ως 1η βιολογική Θεραπεία; Cost-effectiveness (M.B.)

- Προγνωστικό μοντέλο :
 - vedolizumab βελτιώνει quality-adjusted life-years (QALY)
 - Αυξάνει χρόνο ύφεσης και ανταπόκρισης σε αγωγή,
 - Και πιθανώς πιο cost-effective και πιθανότερα κυρίαρχο σε σχέση με άλλες βιολογικές Θεραπείες,
 - Αξιόλογη Θεραπεία για biologic-naive ασθενείς με Ε.Κ. με μέτριου-σοβαρού βαθμού Ε.Κ. που αποτύχανε σε συμβατική Θεραπεία.
- [Wilson M et al. Eur J Health Econ,2017 Mar 8. \[Epub ahead of print\]](#)

ΣΤ. Vedolizumab: όχι ένδειξη/δεδομένα (1)

- Οξεία Ε.Κ. σοβαρής μορφής.
 - Κορτιζόνη i.V- αποτυχία 3 ημερών IFX ή κυκλοσπορίνη.
 - VDZ καθυστερημένη έναρξη δράσης.
 - Όχι μελέτες.

 - Κύηση, θηλασμός
 - Όχι δεδομένα.
 - Προσοχή: T1/2 του VDZ 25 d vs IFX (10d), ADA, GLM (14 d).
- RV Bryant et al. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 356-66.

Vedolizumab: όχι ένδειξη/δεδομένα (2)

- Εξωτερικές εκδηλώσεις (ΕΕΕ)
- Όχι δεδομένα.
- Μηχανισμός δράσης (gut-specific). Μάλλον όχι.
- ΕΕΕ σχετίζονται με έξαρση νόσου; (π.χ. οζώδες ερύθημα, επισκληρίτις).

- Περιπρωκτική νόσος
- Όχι data.

- RV Bryant et al. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 356-66.

Ζ. Συμπέρασμα (1)-Vedolizumab σε ΙΦΝΕ

Established roles



Possible roles?



Future directions

Ulcerative colitis

- Remission induction and maintenance for anti-TNF naïve and failure patients

Crohn's disease

- Remission induction and maintenance for anti-TNF naïve and failure patients (efficacy after ≥ 10 weeks of therapy).

Promising...

- Patients at risk of opportunistic infections
- Patients with previous malignancy
- Perianal disease
- Primary sclerosing cholangitis
- Refractory pouchitis

Less promising...

- Extra-intestinal manifestations of IBD
- Acute severe colitis
- Maintenance therapy after anti-TNF remission induction

Further trials

- Early Crohn's disease
- Post-operative prevention in Crohn's disease
- Head to head trials with immunosuppressant and biologic therapies
- Induction with another agent (steroids) and maintenance with VDZ
- VDZ monotherapy vs. combination with immunosuppressive therapy

Long-term observational data

- Confirm safety

Συμπέρασμα (2): Anti-TNF ή VDZ?

- Α). Ε.Κ.: επαγωγή/ διατήρηση ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια- σοβαρής μορφή Ε.Κ. που απέτυχαν ή όχι καλή ανταπόκριση σε στεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά Όχι ιδιαίτερη υπεροχή anti- TNF ή VDZ. Λόγω ασφάλειας υπερέχει το VDZ.
- Ι)-anti-TNF:
 - Οξεία κολίτις σοβαρής μορφής (infliximab).
 - Εξωεντερικές εκδηλώσεις προεξάρχουσες.
 - Επιλογή ασθενούς (Τρόπος χορήγησης , αγωγή).
 - Κύηση (όχι 3^ο τρίμηνο). (όχι data για VDZ).
- Ιι)-VDZ :
 - Συν-νοσηρότητα (κίνδυνος λοιμώξεων).
 - Προδιάθεση για λοιμώξεις ή καρκίνο.
 - Ιστορικό καρκίνου.
 - Επιλογή ασθενούς.
- Dart R et al. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2017;10:57-66.
- RV Bryant et al. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015: 356-6

Συμπέρασμα (3): Anti-TNF ή VDZ?

- B). N. Crohn
- I. Anti-TNF.
 - Πιο γρήγορη έναρξη δράσης (προτιμώνται?).
 - Εξωεντερικές εκδηλώσεις προεξάρχουσες, περιεδρική νόσος.
- II. Vedolizumab :
 - Επαγωγή ύφεσης σε N. Crohn καθυστερημένη έναρξη δράσης (Μετά από 8-12 w).
 - Ασθενείς που μπορούν να περιμένουν τουλάχιστον 10 weeks μπορεί μακροχρόνια αποτελεσματικότητα,
 - Σε ασθενείς με N. Crohn και αποτυχία anti-TNF .
 - 1^η επιλογή για ασθενείς με κίνδυνο επιπλοκών (ηλικιωμένοι, ιστορικό κακοήθειας, ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης-MS).
- Tim Orchard. Expert Review Gastroenterol Hepatol 2016; 10: 281-2.

Σας
ευχαριστώ

